

Een gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra van liposomale amikacine voor inhalatie (LAI) bij volwassen patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties veroorzaakt door het *Mycobacterium avium* complex (MAC) die refractair zijn voor behandeling

Gepubliceerd: 01-04-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling¹. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen, voor het bereiken van kweekconversie (3 opeenvolgende negatieve sputumkweeken) in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INS-212

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

longinfectie, Mycobacteriële longinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Insmed Incorporated

Overige ondersteuning: Insmed Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amikacine, Liposomale, Mycobacteriële longinfecties

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is het percentage proefpersonen dat kweekconversie bereikt (3 opeenvolgende negatieve sputumkweken die eens per maand worden afgenomen zonder terugval of herhaling) in maand 6 in de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in 6MWT-afstand in maand 6 in de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
2. Percentage proefpersonen dat een duurzame kweekconversie bereikt na 3 maanden zonder behandeling in de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen bij alle beoordeelbare proefpersonen
3. Tijd tot kweekconversie in maand 6 in de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
4. Percentage proefpersonen dat een duurzame kweekconversie bereikt bij EOT in

de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen

5. Verandering in 6MWT-afstand bij EOT in de subgroep met LAI vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen

6. De verandering in de SGRQ ten opzichte van de beginwaarde (dag 1) in maand 6

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tuberculeuze mycobacteriën zijn alomtegenwoordig in de omgeving. De pulmonale infectie veroorzaakt door deze organismen heeft functies die overlappen met tuberculose, maar de ziekte definitie kan complexer zijn als herstel van een enkel isolaat van de luchtwegenafscheidings betekent niet noodzakelijk ziekte.

In tegenstelling tot tuberculose, is er geen overtuigend bewijs van persoon tot persoon verspreiding. Het blijkt dat de prevalentie van menselijke ziekte toegeschreven aan deze organismen de laatste 2 decennia toenemen.

Longaandoeningen als gevolg van NTM werd traditioneel gerapporteerd als primair bovenste kwab fibreuze holte ziekte bij mannelijke rokers met emfyseem.

Recentelijk, bepaalde ziekten en demografische populaties lijken vatbaar te zijn voor de nodulaire bronchiectasie longziekte met overheersende infectie van het voorste aspect van de midden-long.

De huidige behandeling van NTM longinfectie is vooral met meerdere geneesmiddelen ontwikkeld voor de behandeling van tuberculose. Deze benadering is niet optimaal en de morbiditeit en mortaliteit met NTM infectie zijn significant geassocieerd. Een studie heeft aangetoond dat mortaliteit na 5 jaar 40% was voor diegene die besmet waren volgens de ATS / IDSA criteria.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen, voor het bereiken van kweekconversie (3 opeenvolgende negatieve sputumkweken) in maand 6 vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen

Secundaire doelstellingen

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen op de zes-minutenlooptest (Six-Minute Walk Test, 6MWT) in maand 6 vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen

2. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen op de duurzaamheid van het succes van de behandeling, 3 maanden na het einde van de hele behandelingskuur (negatieve sputumkweek na 3 maanden zonder behandeling)
3. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen voor de tijd tot kweekconversie vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
4. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen, voor het bereiken van duurzaamheid (opeenvolgende negatieve sputumkweken [met niet meer dan 2 opeenvolgende positieve kweken in kweekvloeistof] na 12 maanden behandeling) vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
5. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen op 6MWT aan het einde van de behandeling (End of Therapy, EOT) vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
6. Het beoordelen van de door de patiënt gemelde symptomen van NTM en verandering ten opzichte van de beginwaarde (dag 1) in scores voor kwaliteit van leven op de vragenlijst voor respiratoire aandoeningen van St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) in maand 6

Verkennde doelstellingen

1. Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de beginwaarde tot maand 6 op de 6MWT voor geconverteerde versus niet geconverteerde patiënten in de LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen
2. Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de beginwaarde tot maand 6 op de 6MWT voor geconverteerde versus niet geconverteerde patiënten voor alle proefpersonen
3. Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de beginwaarde tot maand 6 op de 6MWT voor geconverteerde versus niet geconverteerde patiënten bij de behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
4. Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de beginwaarde tot maand 6 op de Body Mass Index (BMI) voor degenen die gerandomiseerd werden naar LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend en toegevoegd aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen in vergelijking met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
5. Het beoordelen van de werkzaamheid van LAI (590 mg) eenmaal daags toegediend, als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen op de 6MWT in maand 8 en 3 maanden zonder behandeling vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen
6. Het beoordelen van het percentage van proefpersonen dat een duurzame kweekconversie bereikt na 12 maanden zonder behandeling (EOS) in de LAI-groep, vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen bij alle beoordeelbare proefpersonen
7. Het vergelijken van de door de patiënt gemelde symptomen van NTM en

verandering ten opzichte van de beginwaarde (dag 1) in scores voor kwaliteit van leven op de vragenlijst SGRQ - deel 2 (activiteiten van het dagelijks leven) in maand 6

8. Het vergelijken van de verandering ten opzichte van de beginwaarde (dag 1) in de EQ-5D en door de patiënt gemelde gezondheidsresultaten in maand 6

9. Het beoordelen van het aantal proefpersonen in elke behandelingsgroep dat gedurende het onderzoek bij EOS een nieuwe MAC-stam ontwikkelt

10. Het vergelijken van het sterftcijfer per oorzaak tussen de behandelingsgroepen, 12 maanden na de behandeling (EOS)

Veiligheidsdoelstelling

1. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAI (590 mg) eenmaal daags

Farmacokinetische doelstelling

1. Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van LAI via een FK-populatie benadering

2. Het beoordelen van de concentratie amikacine in sputum na 72 uur zonder LAI bij een subgroep van de patiënten

3. Het beoordelen van de concentratie amikacine in sputum na 28 dagen zonder LAI bij een subgroep van de patiënten

4. Het beoordelen van de concentratie amikacine in sputum na 3 maanden zonder LAI bij een subgroep van de patiënten

Onderzoeksopzet

Na een screeningperiode van maximaal 10 weken voor de resultaten van sputumkweeken en het plannen van screeningbeoordelingen worden geschikte proefpersonen 2:1 gerandomiseerd naar LAI eenmaal daags toegediend plus een behandeling met meerdere geneesmiddelen of een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen. Het primaire werkzaamheidseindpunt is het percentage proefpersonen dat kweekconversie bereikt (3 opeenvolgende negatieve sputumkweeken die eens per maand worden afgenomen) in maand 6 in de subgroep met LAI plus een behandeling met meerdere geneesmiddelen vergeleken met een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen.

In maand 8 worden, nadat de resultaten van alle sputumkweeken tot en met maand 6 bekend zijn, proefpersonen beoordeeld als geconverteerd of niet geconverteerd.

Alle niet-geconverteerde patiënten in het onderzoek komen in aanmerking om met een afzonderlijk open-label onderzoek te beginnen. Alle geconverteerde proefpersonen gaan 12 maanden lang door met hun gerandomiseerde behandeling vanaf de eerste negatieve kweek die de kweekconversie bepaalt. Alle proefpersonen komen 28 dagen, 3, 6 en 12 maanden na het einde van de behandeling (EOT) terug voor een follow-upbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: meerdere geneesmiddelen behandeling en 590 mg LAI voor 16 maanden. Het geneesmiddel zal via inhalatie toegediend worden door gebruik te maken van de PARI eFLOW vernevelaar (eFLOW®). Het studieproduct wordt dagelijks toegediend behalve op dagen waarvan sputum gegeven moet worden voor de study bezoeken. Groep 2: meerdere geneesmiddelen behandeling gedurende 16 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van LAI zijn hoesten, gewrichtspijn, zachte tot middelmatige heesheid or stemverlies, ziek voelen, pijnlijke keel en irritatie, mucus producerende hoest, koorts, loopneus, piepende ademhaling, sinus problemen, hoofdpijn, bloed hoesten, pijnlijke keel, ademhalingsnood, oorsuizen, vermoeid voelen, rillingen, bittere smaak in de mond, evenwichtsverlies, rillingen.

Er kunnen andere risico*s zijn die ongekend zijn en die we niet kunnen voorspellen.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de risico*s geassocieerd aan bloedafname, gehoortest en electrocardiogram.

Meer details zijn in de patiënt informatie formulier te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Insmmed Incorporated

Finderne Avenue, Building 10 10
Bridgewater NJ 08807
US

Wetenschappelijk

Insmmed Incorporated

Finderne Avenue, Building 10 10
Bridgewater NJ 08807
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een patiënt moet aan alle volgende criteria voldoen om geschikt te zijn voor opname:

1. mannen of vrouwen, 18 jaar of ouder
2. blijvend MAC-positief zijn in sputumkweken terwijl ze zich minimaal 6 maanden hielden aan een behandelingsregime met meerdere geneesmiddelen (heeft tijdens de behandeling niet voldaan aan de protocoldefinitie van een geconverteerde patiënt) waarbij de behandeling ofwel lopend is of niet meer dan 12 maanden vóór de screening werd gestopt
3. gediagnosticeerd zijn met MAC NTM-longinfectie met bewijs van onderliggende longziekte zoals nodulaire bronchiëctasieën en/of fibrocavitaire ziekte aan de hand van een radiografie (CXR) van de borst of computertomografie van de borst met hoge resolutie (HRCT, high-resolution chest computed tomography)
4. een MAC-longinfectie hebben die gedocumenteerd is door ten minste 2 positieve kweken (MAC of gemengde infectie met MAC als de dominante soort) met ten minste één verkregen binnen 6 maanden voorafgaand aan en/of inclusief de screening. Kweken kunnen verkregen zijn uit sputum of bronchoscopie.
5. MAC-positief sputum hebben bij de screening
6. bereid zijn om zich gedurende het verloop van het onderzoek te houden aan een behandelingsregime met meerdere geneesmiddelen
7. in staat zijn om ongeveer 3 ml sputum te produceren of bereid zijn om een inductie te ondergaan die ongeveer 3 ml sputum produceert voor mycobacteriologie
8. vrouwen die zwanger kunnen worden, gaan akkoord met het gebruiken van een aanvaardbare anticonceptiemethode (zoals onthouding, hormonale of barrièremethodes, sterilisatie van de partner of spiraaltje)
9. schriftelijke geïnformeerde toestemming geven voordat er een procedure wordt uitgevoerd die verband houdt met het onderzoek
10. bereid zijn om serummonsters te laten bewaren
11. in staat zijn om zich te houden aan het gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen, onderzoeksbezoeken en onderzoeksprocedures zoals door de onderzoeker bepaald

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt met een van de volgende condities moet van dit onderzoek worden uitgesloten:

1. patiënten met cystische fibrose
2. patiënten bij wie de MAC NTM-infectie resistent is tegen amikacine (zoals geïdentificeerd door MIC-gevoeligheid > 64)
3. patiënten die de 6MWT niet kunnen uitvoeren
4. patiënten met een positieve zwangerschapstest of die borstvoeding geven bij de screening. Alle vrouwen van de vruchtbare leeftijd worden getest. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, zijn gedefinieerd als postmenopauzaal (d.w.z. geen menstruatie gedurende ten minste 1 jaar) of chirurgisch of van nature steriel.
5. actieve maligniteit van de longen (primair of gemetastaseerd) of een maligniteit waar binnen 1 jaar vóór de screening chemotherapie of bestralingstherapie voor nodig is of tijdens de onderzoeksperiode wordt verwacht
6. actieve allergische bronchopulmonale mycose of een andere aandoening waar binnen 3 maanden vóór de screening chronische systemische corticosteroïden voor nodig zijn met een dosis die groter is dan het equivalent van 10 mg/dag prednison
7. actieve longtuberculose waar bij de screening behandeling voor nodig is
8. voorgeschiedenis van een longtransplantatie
9. starten van chronische behandeling (zoals hoge dosis ibuprofen, geïnhaleerde ontstekingsremmende middelen waaronder steroïden met een lage onderhoudsdosis, recombinant humaan desoxyribonuclease [rhDNase]) binnen 28 dagen vóór dag 1
10. toedienen van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 8 weken vóór de screening
11. voorafgaande blootstelling aan LAI (waaronder in klinisch onderzoek)
12. bekende hypersensitiviteit voor aminoglycosiden
13. gebruik van geïnhaleerde of systemische aminoglycosiden met activiteit tegen MAC (zoals amikacine, gentamicine of streptomycine) binnen 28 dagen vóór dag 1
14. verworven en primaire immunodeficiëntiesyndromen en verworven immunodeficiëntiesyndromen (zoals hiv-positieve patiënten ongeacht de CD4-tellingen)
15. significant (zoals bepaald door de onderzoeker) gehoorverlies, evenwichtsstoornissen, neuromusculaire zwakte of een diagnose van myasthenia gravis waarbij het mogelijke risico van toxiciteit van aminoglycoside opweegt tegen het mogelijke voordeel
16. aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase * 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN) of totaal bilirubine * 2 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) bij de screening
17. absoluut aantal neutrofielen * 500/ μ l bij de screening
18. serumcreatinine > 2 maal ULN bij de screening
19. huidig misbruik van alcohol, geneesmiddelen of illegale drugs
20. elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, interfereert met het vermogen om het onderzoek veilig te voltooien of zich aan de eisen van het onderzoek te houden
21. personen die in een instelling zijn opgenomen op grond van een bevel afgegeven door de gerechtelijke of de administratieve instanties
22. patiënten die continu zuurstoftherapie krijgen tijdens de screening
23. patiënten met verspreide MAC-infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-08-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Liposomaal amikacine voor inhalatie
Generieke naam:	Liposomaal amikacine voor inhalatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-005010-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02344004
CCMO	NL52261.091.15