

Een gerandomiseerd, geblindeerd, multicenter dosisbepalingsonderzoek met parallelle groepen, ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doses tobramycine inhalatiepoeder bij patiënten met niet-cystische fibrose bronchiëctasie en pulmonale infectie met *P. aeruginosa*

Gepubliceerd: 23-01-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

* Evalueren van het effect van verschillende doses TIP op de verandering in de bacteriële belasting met *P. aeruginosa* in sputum zoals bepaald aan de hand van de verandering in kolonievormende eenheden (kve) vanaf baseline tot dag 29 van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

(3636/0001) CTBM100G2202 - iABC

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

niet-cystische fibrose bronchiectase; niet-cystische BE

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bronchiëctasie, dosisbepalingsonderzoek, pulmonale infectie met *Pseudomonas aeruginosa*, tobramycine-inhalatiepoeder

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsdoelstelling is het evalueren van het effect van verschillende dagelijkse doses TIP op de verandering in de bacteriële belasting met *P. aeruginosa* in sputum zoals bepaald aan de hand van de verandering in kolonievormende eenheden (kve) vanaf baseline tot dag 29 van de behandeling, elk vergeleken met placebo.

De vergelijkingen van de verschillende dagelijkse doses TIP (gecombineerde gegevens van regime met continu TIP- of cyclisch regime met TIP/placebo binnen een cohort) met placebo zullen worden geëvalueerd door de volgende nulhypothese (H_0) te toetsen in vergelijking met de alternatieve hypothese (H_a):

H_0 : De TIP-behandelingsgroep is gelijk aan de placebogroep wat betreft de bacteriële belasting in sputum op dag 29

H_a : De TIP-behandelingsgroep is niet gelijk aan de placebogroep wat betreft de bacteriële belasting in sputum op dag 29

Het primaire werkzaamheidseindpunt wordt geanalyseerd met behulp van het

covariantieanalysemodel (ANCOVA). Het model omvat behandeling, cohort, kve bij baseline, en macrolidengebruik bij baseline. Er worden paarsgewijze vergelijkingen van TIP-doseringsgroepen en placebo uitgevoerd. Ter beheersing van het familiegewijze type I-foutpercentage (drie dosisniveaus vs. placebo) op het tweezijdige 5%-significantieniveau wordt de stapsgewijze Dunnett-procedure gebruikt.

Het geschatte aangepaste behandelingsverschil (TIP * placebo) wordt samen met de bijbehorende standaardfout, het tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (CI) en de p-waarde (tweezijdig) weergegeven.

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van dit fase II-onderzoek is het ondersteunen van de selectie van een veilige en verdraagbare dosis TIP en een regime dat een doeltreffende verlaging van het aantal *P. aeruginosa*-bacteriën vertoont bij patiënten met non-CF-BE en *P. aeruginosa*-kolonisatie.

Doel van het onderzoek

- * Evalueren van het effect van verschillende doses TIP op de verandering in de bacteriële belasting met *P. aeruginosa* in sputum zoals bepaald aan de hand van de verandering in kolonievormende eenheden (kve) vanaf baseline tot dag 29 van de behandeling, elk vergeleken met placebo.
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid bij verschillende doses TIP en verschillende regimes tijdens de behandelingsperiode en tijdens de follow-upperiode voor elke dosis en elk regime, als vergeleken met placebo.
- * Bepalen van het effect van verschillende doses TIP en verschillende regimes op de frequentie van pulmonale verslechtering
- * Bepalen van het werkzaamheidsprofiel van verschillende doses TIP en verschillende regimes, zoals gemeten aan de hand van het gebruik van

antipseudomonale antibiotica

- * Bepalen van de tijd tot eerste ziekenhuisopname
- * Bepalen van de farmacokinetische concentraties van tobramycine in serum en in sputum van verschillende doses TIP en verschillende regimes.
- * Bepalen van de antimicrobiële werkzaamheid van TIP gedurende het gehele onderzoek, zoals gemeten aan de hand van de absolute verandering in kolonievormende eenheden (kve) *P. aeruginosa* in sputum vanaf baseline tot elk behandelingsbezoek na baseline en bij de follow-upbezoeken.
- * Evalueren van het veiligheidsprofiel van TIP aan de hand van de klinische laboratoriumresultaten.
- * Evalueren van de invloed van behandeling met TIP op de Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis (QOL-B) door de verandering te meten vanaf baseline tot alle bezoeken na baseline.

Onderzoeksopzet

Dit is een geblindeerd, gerandomiseerd dosis- en regimebepalingsonderzoek dat een opzet gebruikt met drie behandelingscohorten waarbij in elk cohort eenmaal of tweemaal daags doses actief TIP of placebo worden toegediend naast de lokale standaardzorg. Er zullen ongeveer 180 in aanmerking komende patiënten worden gerandomiseerd naar een van de drie cohorten. De patiënten binnen elk cohort worden gerandomiseerd naar geblindeerd(e) TIP (cohort met regime met continu TIP of cyclische regime met TIP/placebo) of placebo. De totale duur van het onderzoek zal naar verwachting maximaal 196 dagen zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Als u in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek, begint u met de behandelperiode, waarin u door loting met behulp van een computer wordt toegewezen aan een van de 9 behandelgroepen. Er is een kans van ongeveer 1 op de 5 dat u alleen een placebo zonder onderzoeksmiddel krijgt tijdens het onderzoek. U en uw onderzoeksarts weten niet wat u hebt gekregen. Uw onderzoeksarts kan in noodgevallen echter wel achterhalen wat u hebt gekregen. Tijdens de behandelperiode van het onderzoek krijgt u ofwel de onderzoeksbehandeling, ofwel een placebo, dat geen onderzoeksmiddel bevat, of zowel de onderzoeksbehandeling als een placebo in een van de volgende 9 behandelgroepen: > 3 capsules van 28 mg TIP, eenmaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 112 dagen (totale dagelijkse dosis 84 mg tobramycine) > 3 capsules van 28 mg TIP, eenmaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 28 dagen gevolgd door een placebo eenmaal per dag gedurende 28 dagen, in twee cycli, gedurende in totaal 112 dagen. > 3 capsules met een placebo eenmaal per dag via een inhalator gedurende 112 dagen. > 5 capsules van 28 mg TIP, eenmaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 112 dagen (totale dagelijkse dosis 140 mg tobramycine) > 5 capsules van 28 mg TIP, eenmaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 28 dagen gevolgd door een placebo eenmaal per dag gedurende 28 dagen, in twee cycli, gedurende in totaal 112 dagen. > 5 capsules met een placebo, eenmaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 112 dagen > 4 capsules van 28 mg TIP, tweemaal per dag geïnhaleerd ('s ochtends en 's

avonds) via een inhalator gedurende 112 dagen (totale dagelijkse dosis 224 mg tobramycine). > 4 capsules van 28 mg TIP, tweemaal per dag geïnhaleerd ('s ochtends en 's avonds) via een inhalator gedurende 28 dagen, gevolgd door een placebo tweemaal per dag gedurende 28 dagen, in twee cycli, gedurende in totaal 112 dagen. > 4 capsules met een placebo, tweemaal per dag geïnhaleerd via een inhalator gedurende 112 dagen.

Inschatting van belasting en risico

See section E9.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

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)

- * Er moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen voordat er beoordelingen worden uitgevoerd.
- * Mannelijke en vrouwelijke patiënten van * 18 jaar bij screening (bezoek 1).
- * Bewezen diagnose van non-CF-BE zoals gedocumenteerd door middel van een CT-scan, al dan niet met hoge resolutie
- * Ten minste twee of meer verslechtingen behandeld met orale antibiotica OF een of meer verslechtingen waarvoor behandeling met parenterale antibiotica nodig was binnen 12 maanden vóór screening.
- * FEV1 * 30% voorspeld bij screening (bezoek 1).
- * P. aeruginosa moet ten minste eenmaal worden gedocumenteerd in een respiratoir monster binnen 12 maanden en ook aanwezig zijn in de kweek van opgehoest sputum bij bezoek 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten met een voorgeschiedenis van cystische fibrose.
- * Patiënten met een primaire diagnose van bronchiale astma.
- * Patiënten met een primaire diagnose van COPD die verband houdt met een rookgeschiedenis van minimaal een pakje per dag gedurende 20 jaar.
- * Een significante medische aandoening die ofwel recent is gediagnosticeerd of die gedurende de afgelopen drie maanden niet stabiel was, anders dan pulmonale verslechting, en waardoor deelname naar de mening van de onderzoeker in strijd is met het beste belang van de patiënt.
- * Klinisch significant (naar het oordeel van de onderzoeker) gehoorverlies dat de dagelijkse activiteiten van de patiënt (zoals normale gesprekken) verstoort, of chronische tinnitus. Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significant gehoorverlies, naar het oordeel van de onderzoeker, kunnen alleen in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek als hun gehoordrempel bij audiometrie bij screening 25 dB of lager is bij frequenties van 0,5-4 kHz. Het gebruik van een gehoorapparaat duidt op klinisch significant gehoorverlies; daarom komen patiënten met een gehoorapparaat niet in aanmerking voor deelname (herzien volgens amendement 02).
- * Patiënten met actieve pulmonale tuberculose.
- * Patiënten die momenteel worden behandeld voor non-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longziekte.
- * Patiënten die regelmatig geïnhaleerde antipseudomonale antibiotica krijgen binnen 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel (bezoek 101).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tobramicine-inhalatiepoeder
Generieke naam:	tobramicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2015-003040-39-NL
CCMO	NL60477.028.17