

Een fase 1-onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van LAM-001 te beoordelen bij patiënten met lymfangioleiomyomatose

Gepubliceerd: 15-10-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair:* Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAM-001 dagelijks toegediend via drogepoederinhalator (DPI) gedurende 14 dagen bij patiënten met lymfangioleiomyomatose (LAM) (periode 1).* Beoordelen van de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48177

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LAM-001-LAM-CLN03

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

LAM (lekentaal)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Al Therapeutics

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, LAM-001, Lymfangioleiomyomatose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetische eindpunten

De volgende zijn de primaire rapamycine PK eindpunten:

- * Cmax: Periode 1, Dag 1 en 14; Periode 2, Dag 84
- * AUC₀₋₂₄: Periode 1, Dag 1 en 14; Periode 2, Dag 84
- * AUC_{0-t}: Periode 1, Dag 1 en 14; Periode 2, Dag 84

Secundaire uitkomstmaten

Exploratoire Biomarker eindpunten

De eindpunten voor VEGF-D en andere biomarkers zijn absolute concentratie, veranderingen over de tijd, en variabiliteit.

Werkzaamheids eindpunten

Niet van toepassing

Veiligheids eindpunten

- * AE monitoring en vastlegging
- * Klinische lab resultaten (hematologie, serum chemie en urine analyse).
- * PFTs
- * 6MWT
- * Vitale tekens metingen (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur).

- * Pulsoximetrie in rust
- * 12-lead ECG resultaten
- * Bevindingen lichamelijk onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een gegronde reden om te onderzoeken of directe toediening van geïnhaleerd rapamycine (LAM-001) in de longen een dosis kan leveren die de afname van longfunctie en cystische longvernietiging vertraagd of stopt, zonder de systemische bijwerkingen te hebben die bekend zijn bij orale toediening van rapamycine.

De reden voor de ontwikkeling van LAM-001 is de hypothese dat directe toediening van rapamycine aan de longen een vergelijkbare of verbeterde werkzaamheid mogelijk zal maken bij een lagere systemische beschikbaarheid en een overeenkomstige lagere systemische toxiciteit in vergelijking met orale toediening, omdat behandeling van LAM chronische therapie vereist.
Zie ook protocol 'background and rationale'

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAM-001 dagelijks toegediend via drogepoederinhalator (DPI) gedurende 14 dagen bij patiënten met lymfangioleiomyomatose (LAM) (periode 1).
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op de langere termijn van LAM-001 dagelijks toegediend via DPI gedurende maximaal 12 weken bij patiënten met LAM (periode 2).

Secundair:

- * Beoordelen van de systemische blootstelling aan LAM-001 dagelijks toegediend via DPI gedurende 14 dagen bij patiënten met LAM (periode 1).
- * Beoordelen van de systemische blootstelling aan LAM-001 dagelijks toegediend via DPI gedurende maximaal 12 weken bij patiënten met LAM (periode 2).

Verkenkend:

- * Verkennen van de haalbaarheid en variabiliteit van beoordelingen van vasculaire-endothelcelgroeifactor-D (VEGF-D) en andere biomarkers bij patiënten met LAM.

Onderzoeksopzet

3 - Een fase 1-onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van L ... 6-05-2025

Dit is een multicenter, open-label fase 1b-onderzoek met herhaalde doses dat zal worden uitgevoerd onder patiënten met LAM.
De SRC houdt toezicht op het onderzoek.

Periode 1: Er is een eerste cohort van 6 patiënten gepland. Er wordt een sentinel-patiënt met een dosis van 100 µg LAM-001 geïncubeerd en beoordeeld voordat de dosering wordt opengesteld voor meer patiënten. Pas nadat de SRC de veiligheids- en PK-gegevens tot en met dag 14 voor de sentinel-patiënt heeft bestudeerd, wordt goedkeuring gegeven voor dosering van de andere 5 patiënten in het cohort. De beoordelingen voor de sentinel-patiënt zijn gelijk aan die voor de andere patiënten.

Inclusief de screeningsperiode (maximaal 4 weken), dosering (2 weken) en follow-up voor PK-bloedafname (4 weken na de laatste dosis) is de onderzoeksduur voor een individuele patiënt in periode 1 maximaal 10 weken.

Periode 2: Nadat een individuele patiënt periode 1 heeft voltooid, en als verder gebruik is goedgekeurd door de SRC en er genoeg geneesmiddel is, kan de patiënt ervoor kiezen om door te gaan met periode 2, en nog eens maximaal 12 weken een dagelijkse dosis te krijgen. Er kan een extra cohort van maximaal 6 patiënten rechtstreeks worden geïncubeerd in periode 2 van het onderzoek. Inclusief de screeningsperiode, indien van toepassing (4 weken), behandeling (maximaal 12 weken) en follow-up voor PK-bloedafname (4 weken na de laatste dosis) is de onderzoeksduur voor een individuele patiënt in periode 2

Onderzoeksproduct en/of interventie

De capsules LAM-001 bevatten 100 µg (tot max 200 µg) rapamycine geformuleerd in hydroxypropylmethylcellulose droogpoederencapsules, met lactose als hulpmiddel.

Inschatting van belasting en risico

De patient zal de volgende procedures ondergaan:

Gezondheid en medische vragen (4x in 1e periode, 6x in 2e periode)
Invullen dagboekje (elke dag)

Zie voor meer informatie het overzicht in het protocol.

De studiemedicatie zal in een andere toedieningsvorm worden gegeven (inhaler). De zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn gemeld bij LAM patiënten die oraal hebben ingenomen:

- * wonden in de mond
- * diarree
- * buikpijn
- * misselijkheid
- * verkoudheid

- * acne
- * pijn in de borstkas
- * zwelling van weefsels, meestal in de onderste ledematen, door ophoping van vloeistoffen
- * infectie van de bovenste luchtwegen
- * hoofdpijn
- * duizeligheid
- * spierpijn
- * verhoogde concentratie cholesterol in het bloed

Ernstigere lichamelijke reacties:

- * gewichtsafname
- * zwelling van het hartzakje en abnormaal hartritme
- * hoge hartfrequentie en ophoping van vloeistoffen door nierschade.

Bij transplantatiepatiënten waren de vaak voorkomende bijwerkingen (die bij 1 op de 10 of meer van deze transplantatiepatiënten optraden):

- * infecties: pneumonie (longontsteking), schimmelinfectie, virusinfectie, bacteriële infectie, herpes simplex-infectie, urineweginfectie
- * bloedstoornissen: laag aantal bloedplaatjes (zeer kleine ronde bloedcellen die uw lichaam helpen stolsels te vormen om bloedingen te stoppen) in het bloed en mogelijk een verhoogd risico op onverwachte bloedingen of sneller blauwe plekken krijgen, laag aantal rode bloedcellen in het bloed, laag aantal witte bloedcellen in het bloed
- * metabole stoornissen (stofwisselingsziekten): lage concentratie kalium (K+) in het bloedserum, lage concentratie fosfaat in het bloedserum, hoge concentratie lipiden (inclusief hoge concentratie cholesterol), hoge concentratie triglyceriden, hoge bloedsuiker, diabetes mellitus
- * hoofdpijn,
- * hoge hartslag
- * hoge bloeddruk
- * toename van hoeveelheid lymfevloeistof in het lichaam
- * spijsverteringsziekten: pijn in buik (maag of darmen), obstipatie (verstopping) diarree, misselijkheid
- * huidaandoeningen: huiduitslag, acne
- * gewrichtspijn
- * verminderde of afgenomen nierfunctie
- * menstratiestoornis
- * algemene aandoeningen: zwelling van weefsels, meestal in de onderste ledematen, door ophoping van vloeistoffen, koorts, gegeneraliseerde (niet op een specifieke plaats optredende) pijn, langzamere genezing van (snij)wonden
- * onderzoeken: verhoogde concentratie creatinine in het bloed, verhoogde concentratie lactaatdehydrogenase (een algemeen teken van weefsel- en celbeschadiging), afwijkende leverfunctietest

Contactpersonen

Publiek

AI Therapeutics

Old Whitfield Street 530
Guilford CT 06437
US

Wetenschappelijk

AI Therapeutics

Old Whitfield Street 530
Guilford CT 06437
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)

1. De patiënt kan zelfstandig geïnformeerde toestemming geven en ondertekent het toestemmingsformulier, in aanwezigheid van een ziekenhuismedewerker, voordat er onderzoeksgerelateerde beoordelingen of procedures plaatsvinden.
2. De patiënt is een vrouw en in de leeftijd van 18 tot en met 70 jaar, met een body mass index van 18,0 tot en

met 32,0 kg/m², op het moment van screening (bezoek 1).

- a. De patiënten mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten operatief onvruchtbaar zijn gemaakt, postmenopauzaal zijn (geen menstruatie in de voorgaande 12 maanden) of een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken volgens de beschrijving in dit protocol. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn: bepaalde typen hormonale anticonceptie (bijvoorbeeld, anticonceptiepil, injectie, implantaat, pleister voor transdermaal gebruik, of vaginale ring). Anticonceptie op basis van progestine is toegestaan. Alleen anticonceptiemiddelen met een lage dosis oestrogeen zijn toegestaan [oestrogeendosis tussen 10 en 25 µg]), spiraaltje, tubaligatie (afbinding van de eileiders) of een partner met een vasectomie. Anticonceptiemiddelen met een hoge dosis oestrogeen zijn niet toegestaan in dit onderzoek. Anticonceptiemiddelen met een gonadotropine-'releasing'-hormoon-agonist zijn niet toegestaan in dit onderzoek.
- b. Vrouwen mogen tijdens het onderzoek en minstens 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel geen zwangerschap plannen en akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie.
3. De patiënt heeft een bevestigde LAM-diagnose vastgesteld in een eerdere klinische evaluatie met een relevante computertomografie van de thorax EN een van het volgende:
 - a. Biopsie (long, buikmassa, lymfeklier of nier) of cytologie (van borst of buik waaruit HMB45 - positieve kleuring van spindel-/epithelioïde cellen blijkt); OF
 - b. Tubereuze sclerose, angiomyolipoom (gediagnosticeerd aan de hand van eerdere hogeresolutiecomputertomografie van de borstkas, kernspintomografie, ultrasonografie of biopsie); OF
 - c. Pleurale chyluseffusie, geverifieerd aan de hand van thoracocentese (zonder andere etiologie); OF
 - d. Serum VEGF-D >800 pg/ml in de eerdere diagnostische evaluatie.
4. De pulmonale symptomen en longfunctie van de patiënt zijn in de 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 stabiel geweest naar het oordeel van de onderzoeker.
5. De patiënt is in staat om de onderzoeksprocedures uit te voeren, inclusief correct gebruik van de RS01 DPI en de spirometriemanoeuvres.
6. De patiënt stemt in met naleving van alle protocolvereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een 'pre-bronchodilator' geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) van * 60% van voorspeld tijdens de screening of baselinebezoeken.
2. De patiënt heeft remmers van 'mammalian target of rapamycin' (mTOR) gebruikt (bijvoorbeeld rapamycine, everolimus) in de 90 dagen voorafgaand aan bezoek 1.
3. De patiënt zal waarschijnlijk orale rapamycine of een andere mTOR-remmer nodig hebben in de 6 maanden na bezoek 1, naar het oordeel van de onderzoeker.
4. De patiënt heeft een pneumothorax gehad in de 2 maanden voorafgaand aan bezoek 1.
5. De patiënt rookt. Patiënten worden gedefinieerd als ex roker en geschikt voor deelname in het onderzoek als ze geen tabaksproducten of andere vormen van nicotinevervangende therapie hebben gebruikt gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1.
6. De patiënt heeft een gelijktijdige significante ademhalingsziekte, zoals:
 - a. Bevestigde of vermoedelijke chronisch obstructieve longziekte als gevolg van roken.
 - b. Andere significante ademhalingsziekte, zoals pulmonale hypertensie, cor pulmonale, longfibrose of bronchiëctasie.
 - c. Eerdere longtransplantatie of actief op een transplantatielijst.
7. De patiënt heeft regelmatig gebruik van inhalatiecorticosteroiden nodig.
8. De patiënt heeft een significante of ongecontroleerde ziekte van een orgaanstelsel (met inbegrip van een psychische stoornis) die de uitvoer van het onderzoek, de veiligheid van de patiënt of de interpretatie van de onderzoeksevaluaties zou kunnen verstoren, door de onderzoeker vast te stellen, zoals:
 - a. Instabiele angina, myocardinfarct, pericarditis in de voorgeschiedenis, of cerebrovasculair voorval in de 12 maanden voorafgaand aan screening of ongecontroleerde hypertensie of hartritmestoornis.
 - b. Ongecontroleerde dyslipidemie.
 - c. Diabetes mellitus die slecht onder controle is, blijktens hemoglobine A1c > 8,5%.
 - d. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus of chronische virale hepatitisinfectie in de voorgeschiedenis.
 - e. Gediagnosticeerd met actieve of onbehandelde latente tuberculose-infectie of actieve pulmonale niet-tuberculose mycobacteriële infectie. Er hoeft niet te worden gescreend op tuberculose. Patiënten die minimaal 1 jaar voorafgaand aan screening een kuur tegen tuberculose hebben voltooid zonder klinische of radiologische aanwijzingen voor recidive van de ziekte mogen worden gescreend.
 - f. Maligniteiten of behandeling in verband met maligniteiten in de 2 jaar voorafgaand aan screening. Patiënten die een curatieve behandeling hebben gevolgd met resectie van huidkanker zonder melanomen of met carcinoom in situ van de cervix mogen worden gescreend.
9. De patiënt heeft een bekende allergie voor rapamycine of is eerder gestopt met rapamycine vanwege pulmonale of andere veiligheidskwesaties. Voorafgaand aan inclusie bespreekt de onderzoeker met de medische monitor de patiënten die eerder zijn gestopt met rapamycine.
10. De patiënt heeft een ernstige allergie voor melkeiwitten in de voorgeschiedenis (patiënten met lactose-intolerantie mogen worden gescreend).
11. De patiënt heeft zuurstofsuppletie nodig als ofwel langdurige therapie ofwel ambulante therapie naar behoefte.
12. De patiënt heeft een significant afwijkende laboratoriumuitslag tijdens bezoek 1, bijvoorbeeld één van het volgende:
 - a. Aspartaataminotransferase of alanineaminotransferase > 2 × bovengrens van normaal

- b. Hemoglobine < 100 g/l
- c. Plaatjes < 120.000 cellen per mm³
- d. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 1.500 cellen/mm³.
- e. Totaal aantal witte bloedcellen < 4.000/mm³
- f. Serumcreatinine > 1,5 mg/dl

De onderzoeker gebruikt zijn/haar klinische oordeel voor het beoordelen van de betekenis van andere laboratoriumafwijkingen. De onderzoeker wordt geadviseerd om in geval van twijfel inclusie van deze patiënten te bespreken met de medische monitor.

13. De patiënt heeft significant afwijkende ECG's tijdens bezoek 1. De onderzoeker gebruikt zijn/haar klinische oordeel voor het beoordelen van de betekenis van afwijkingen op ECG's. De onderzoeker wordt geadviseerd om in geval van twijfel inclusie van deze patiënten te bespreken met de medische monitor.

14. De patiënt heeft een intercurrente infecties die niet toereikend is genezen in de 2 weken voorafgaand aan bezoek 1. Patiënten met een infectie gedurende de screeningsperiode moeten passend worden behandeld en mogen opnieuw worden gescreend als de infectie is genezen.

15. De patiënt heeft onlangs een operatie ondergaan waarbij toegang tot een lichaamsholte was betrokken of heeft 3 of meer hechtingen nodig gehad in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

16. De patiënt is niet in staat of niet bereid om de geplande ziekenhuisbezoeken af te leggen of in te stemmen met de follow-up via thuiszorg.

17. De patiënt heeft deelgenomen aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een experimenteel product (d.w.z. onderzoeksgeneesmiddel, biologisch middel, hulpmiddel) in de 30 dagen of 6 halfwaardetijden (wat langer is) voorafgaand aan de geplande datum van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

18. De patiënt heeft medicatie gebruikt die niet in het onderzoek is toegestaan, omdat deze de PK van LAM-001 kan beïnvloeden of andere medicatie, zoals beschreven in paragraaf 3.4.12 van het protocol.

19. De patiënt heeft medicatie met oestrogeen gebruikt in de 30 dagen voorafgaand aan bezoek 1. Uitzondering: voortzetting van anticonceptiemiddelen met lage een dosis oestrogeen of hormoonvervangende therapie met een lage dosis oestrogeen (dosis oestrogeen tussen 10 en 25 µg) is toegestaan als de patiënt deze minimaal 30 dagen voorafgaand aan bezoek 1 heeft gebruikt. De onderzoeker wordt geadviseerd om in geval van twijfel inclusie van deze patiënten te bespreken met de medische monitor.

20. De patiënt is een werknemer of eerstegraads familielid van een werknemer van de sponsor, PPD of medewerker van het onderzoeksziekenhuis of wordt beschouwd als kwetsbaar ten aanzien van lokale wet- en regelgeving (zit bijvoorbeeld in de gevangenis of in een instelling).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 24-12-2018

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: LAM-001 (Sirolimus)

Generieke naam: LAM-001 (Sirolimus)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2017-005071-33-NL
CCMO	NL67634.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	21-02-2019
Datum resultaten gemeld:	08-08-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

09-07-2019