

# Onderzoek naar posaconazol profylaxe bij kinderen met chronische granulomateuze ziekte (CGD): farmacokinetiek en verdraagzaamheid (iPOD).

Gepubliceerd: 17-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: Het definiëren van een twee maal daags doseringsschema voor posaconazol als profylactische behandeling bij kinderen met CGD, op geleide van posaconazol blootstelling welke bepaald wordt aan de hand van posaconazol dalspiegels. Secondair:...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Immuunstelselaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32626

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

iPOD

### Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Immunodeficiëntiesyndromen
- Schimmelinfectieziekten

### Synoniemen aandoening

CGD, schimmelinfectie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** CGD, farmacokinetiek, kinderen, posaconazol

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Individuele PSZ dalspiegels, op basis waarvan de PSZ dosering van individuele patiënten wordt aangepast.

Gebaseerd op de resultaten zal een doseringsschema voor toekomstige profylaxe met PSZ bij kinderen met CGD gedefinieerd worden.

### Secundaire uitkomstmaten

Biochemische en hematologische parameters van individuele patiënten.

Informatie van patiënten en/of ouders/verzorgers over eventuele bijwerkingen tijdens onderzoek.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Itraconazol is de eerste keus profylactische behandeling van kinderen met chronische granulomateuze ziekte (CGD). Doorbraak schimmelinfecties tijdens itraconazol profylaxe worden beschreven in de de literatuur. Hieruit ontstaat de vraag naar een geneesmiddel met een breder antifungaal spectrum. Posaconazol (PSZ) zou een alternatief kunnen zijn. PSZ is mogelijk ook veiliger en wordt beter verdragen dan andere antifungale middelen. Omdat PSZ gemetaboliseerd wordt door middel van fase II glucuronidering zal het minder onderhevig zijn aan geneesmiddelinteracties. PSZ zorgt voor inhibitie van het cytochroom P450, maar inhibeert geen andere CYP enzymen. Daardoor zal het minder interacties

veroorzaken met geneesmiddelen dan andere antifungale middelen.

Behandeling met PSZ bij kinderen vanaf 8 jaar is beschreven in de literatuur, but is nog steeds off-label gebruik. Tot op heden zijn er geen gegevens beschikbaar over gebruik van PSZ in kinderen jonger dan 8 jaar of in kinderen met CGD. Met de kans op doorbraak schimmelinfecties in CGD patiënten tijdens itraconazol profylaxe, is er een urgente reden om gebruik van PSZ in deze jonge populatie te bestuderen. Het huidige doseringsschema voor antifungale profylaxe met PSZ is een driemaal daags schema. Voor deze specifieke patiëntenpopulatie is een minder frequente dosering belangrijk, en daarom zal getracht worden een tweemaal daags doseringsschema te definiëren.

De verdraagzaamheid en farmacokinetiek van PSZ in kinderen jonger dan 8 jaar is niet bekend er is maar beperkte informatie beschikbaar over de leeftijdscategorie van 8 tot 16 jaar. We stellen daarom een onderzoek voor om een tweemaal daags doseringsregime voor PSZ profylaxe in CGD patiënten vast te stellen. Deze informatie kan gebruikt worden om in de toekomst in deze patiëntengroep de dosering PSZ te kiezen.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

Het definiëren van een twee maal daags doseringsschema voor posaconazol als profylactische behandeling bij kinderen met CGD, op geleide van posaconazol blootstelling welke bepaald wordt aan de hand van posaconazol dalspiegels.

Secondair:

Evalueren van de verdraagzaamheid van posaconazol als profylactische behandeling bij kinderen met CGD.

## **Onderzoeksopzet**

Open-label, niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, multi-centre, fase II onderzoek.

Patiënten krijgen posaconazol (PSZ) twee maal daags gebaseerd op PSZ doseringsschema voor kinderen (zie Clinical Trial Protocol, 3.2.1 Dosing scheme, pagina 14).

Op Dag 10 wordt de PSZ dalspiegel bepaald:

- als blootstelling aan PSZ voldoende is, wordt profylactische behandeling met PSZ voortgezet,
- als blootstelling aan PSZ niet voldoende is, wordt PSZ dosering aangepast op Dag 11.

On Dag 20 wordt de PSZ dalspiegel bepaald:

- als blootstelling aan PSZ voldoende is, wordt profylactische behandeling met

PSZ voortgezet,

- als blootstelling aan PSZ niet voldoende is, wordt PSZ dosering aangepast op Dag 21.

Op Dag 30 wordt de PSZ dalspiegel bepaald:

- investigator en patiënt kunnen samen besluiten om profylactische behandeling met PSZ voort te zetten i.p.v. terug te keren naar itraconazol.

Als de PSZ dalspiegel onvoldoende is (m.a.w. lager dan 0.5 mg/L) zal de PSZ dosering verhoogd worden met 100%. Ook zullen instructies over de inname van PSZ met voedsel herhaald worden. Als de PSZ dalspiegel hoger is dan 3 mg/L, dan zal de PSZ dosering verlaagd worden met 50%.

Er zal een interim analyse plaatsvinden na de inclusie van 8 patiënten. Als dan bij meer dan 4 patiënten de PSZ dalspiegel onvoldoende is op Dag 10, zal het doseringsschema voor het bepalen van de startdosering van PSZ aangepast worden. Bovendien, als op dit tijdstip meer dan 1 patiënt een invasive schimmelinfectie heeft, zal het onderzoek beëindigd worden. Bij het beëindigen van het onderzoek zullen de patiënten terugkeren naar itraconazol als profylactische behandeling.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Proefpersonen zullen worden gescreend voor aanvang van het onderzoek tijdens een regulier bezoek aan de polikliniek. Bloed wordt afgenomen en er wordt een ECG gemaakt. Op dag 10 en 20 na start inname van medicatie wordt bloed afgenomen en gevraagd naar evt. bijwerkingen. Medicatie dient twee maal daags ingenomen te worden met voedsel. Op dag 30 na start inname van medicatie wordt tijdens regulier bezoek aan polikliniek bloed afgenomen en het onderzoek afgerond.

## **Inschatting van belasting en risico**

Eventuele bijwerkingen van PSZ kunnen zijn hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid, maagdarfstoornissen en huiduitslag. Dit zijn de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen en komen bij de populatie van gezonde vrijwilligers en patiënten maar bij 6% voor.

Indien de PSZ dalspiegel onvoldoende hoog zou zijn, zou een patiënt onvoldoende beschermd kunnen zijn tegen invasieve schimmelinfecties. Door regelmatig de PSZ dalspiegel te controleren en tussentijds de dosering aan te passen wordt voorkomen dat patiënten onderbehandeld worden.

De patiënt ondervindt voordeel van deelname aan dit onderzoek omdat PSZ een breder antifungaal spectrum heeft dan itraconazol. De groep CGD patiënten heeft voordeel van dit onderzoek, omdat een doseringsschema gedefinieerd wordt voor deze specifieke patiëntenpopulatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10  
6525 GA Nijmegen  
Nederland

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10  
6525 GA Nijmegen  
Nederland

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt heeft CGD, waardoor hij/zij risico loopt op een invasieve schimmelinfectie, en in aanmerking komt voor antifungale profylaxe.
2. Patiënt is minimaal 2 jaar en jonger dan 17 jaar op de dag van de eerst gift.
3. Ouders of wettelijke vertegenwoordiger, en kinderen waar relevant, zijn in staat en bereid om informed consent te geven.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bij patiënt bestaat verdenking op een invasieve schimmelinfectie.
2. Therapie met een geneesmiddel waarvan een effect op posaconazol wordt verwacht (zie Clinical Trial Protocol, appendix B, Tabel 1). Als de patiënt therapie ondergaat met een geneesmiddel dat effect kan hebben op posaconazol, zal de patiënt geïncludeerd worden op voorwaarde dat de onderzoeker beoordeelt dat het effect klinisch niet relevant is. (zie Clinical Trial Protocol, appendix B, Tabel 2). Dit moet duidelijk gerapporteerd worden.
3. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheid/idiosyncrasie voor posaconazol.
4. Resultaten van serum biochemie en hematologie tests mogen niet hoger zijn dan 3x de upper limit of normal (zie Clinical Trial Protocol, appendix A). Als de resultaten deze limieten overschrijden, dan mag de patiënt geïncludeerd worden op voorwaarde dat de investigator beoordeelt dat deze deviaties klinisch niet relevant zijn. Dit moet duidelijk gerapporteerd worden.
5. Relevante voorgeschiedenis of actuele conditie die interfereert met de absorptie, de distributie, het metabolisme of de excretie van geneesmiddelen.
6. Relevante voorgeschiedenis of aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen, of lever- en nieraandoeningen.
7. Voorgeschiedenis van of actueel gebruik van drugs, alcohol of recreatieve middelen.
8. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 60 dagen voorafgaand aan de eerste gift.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Preventie               |

### Deelname

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Nederland               |                      |
| Status:                 | Werving gestopt      |
| (Verwachte) startdatum: | 01-10-2008           |
| Aantal proefpersonen:   | 20                   |
| Type:                   | Verwachte startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Noxafil                                          |
| Generieke naam: | posaconazol                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 17-11-2008                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 19-11-2008                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| 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  | EUCTR2008-004518-28-NL |
| CCMO     | NL24490.091.08         |