

Een fase 3, dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek waarin het gebruik van meerdere kuren Aztreonam oplossing voor inhalatie/Aztreonam 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor verstuiving wordt geëvalueerd bij proefpersonen met non-CF-bronchiëctasie en gramnegatieve endobronchiale infectie

Gepubliceerd: 07-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Dit onderzoek is opgezet om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van Aztreonam oplossing voor inhalatie/Aztreonam 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor verstuiving (AZLI) bij proefpersonen met non-CF-bronchiëctasie en gramnegatieve...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35895

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZLI-onderzoek AIR-BX2 (035/062; GS-US-219-0104)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

blijvend verwijde luchtwegen, bronchiëctasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica voor inhalatie, aztreonam, bronchiectasie, endobronchiale infectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de wijziging in de Respiratory Symptoms score op de QOL-B vanaf de uitgangssituatie tot aan het einde van de placebogecontroleerde kuur (dat wil zeggen wijziging vanaf dag 0 [bezoek 2] tot aan dag 28 [bezoek 4]).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- Wijziging in de Physical Functioning score op de QOL-B vanaf de uitgangssituatie tot aan het einde van de placebogecontroleerde kuur (dat wil zeggen wijziging vanaf dag 0 [bezoek 2] tot aan dag 28 [bezoek 4]).
- Wijziging in de Respiratory Symptoms score op de QOL-B aan het einde van placebogecontroleerde kuur 2 (dag 84 [bezoek 6] in vergelijking met de uitgangssituatie (dag 0 [bezoek 2])

- Wijziging in de Physical Functioning score op de QOL-B aan het einde van placebogecontroleerde kuur 2 in vergelijking met de uitgangssituatie
- Tijd tot aan protocol-gedefinieerde exacerbatie (PDE) voorafgaand aan de open-label behandeling met AZLI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bronchiëctasie is een ziekte van de longen die naar het meest prominente morfologische kenmerk ervan is vernoemd: onomkeerbare verwijding van de bronchi en de bronchioli. Een vaak voorkomend pathofysiologisch kenmerk van bronchiëctasie is een chronische cyclus van transmurale infectie en ontsteking. De luchtweg raakt gecompromitteerd door een intrinsiek defect of een extrinsiek insult, leidend tot weefselletsel rechtstreeks als gevolg van het infectieuze organismen of gemedieerd door de respons van de gastheer. Het weefselletsel veroorzaakt verdere compromittering van de luchtwegen en verergering van de infectie, wat uiteindelijk leidt tot een toename van de ontsteking en tot longbeschadiging. Ongeacht de specifieke etiologie wordt aangenomen dat deze 'vicieuze cirkel' de onderliggende reden is voor zowel de kenmerkende pathologische wijzigingen van bronchiëctasie en de klinische sequelae ervan. Er zijn sterke aanwijzingen voor het voordeel op lange termijn van behandeling met antibiotica bij patiënten met bronchiëctasie op basis van een meta-analyse van bestaand klinisch onderzoek; in sommige gevallen tonen deze onderzoeken significante symptomatische en functionele verbetering, waarschijnlijk als gevolg van de significante bacteriedoding die wordt waargenomen. De bestaande mogelijkheden voor onderhoudstherapie met antibiotica bij patiënten met bronchiëctasie zijn echter beperkt, en geen van deze zijn specifiek voor deze indicatie goedgekeurd. Geplande therapie met intraveneuze antibiotica is duur, onpraktisch en vaak onderhevig aan significante risico's van toxiciteit en ontwikkeling van resistentie. Bepaalde orale middelen bieden mogelijkheden voor gebruik als onderhoudstherapie, maar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn bij non-CF-bronchiëctasie zijn of onbekend of in hoge mate verdacht vanwege de zorgen over ontwikkeling van resistentie. AZLI is een nieuwe formulering van aztreonam, dat uitgebreid is gebruikt als parenterale therapie bij infecties die zijn veroorzaakt door een breed scala aan gramnegatieve bacteriën. In klinisch onderzoek is AZLI toegediend via het eFlow®-vernevelsysteem. Het eFlow-vernevelsysteem is een vernevelaar voor meermalig gebruik door één patiënt, dat gebruik maakt van een vibrerend geperforeerd membraan om een aerosol te genereren. De eFlow is een onderzoekshulpmiddel in de VS en is CE-gekeurd in Europa. De eFlow is zowel

in de VS als in de EU goedgekeurd onder de handelsnaam Altera®. Op basis van de waargenomen werkzaamheid en veiligheid van AZLI binnen een volwassen CF-populatie en de significante overlapping van pulmonale pathofysiologie bij patiënten met CF- en non-CF-bronchiëctasie vertegenwoordigt AZLI een mogelijke behandeloptie voor patiënten met bronchiëctasie en een gramnegatieve endobronchiale infectie. De resultaten van de klinische ervaring met AZLI bij proefpersonen met bronchiëctasie (GS-US-219-0102) ondersteunen dit concept ook.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is opgezet om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van Aztreonam oplossing voor inhalatie/Aztreonam 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor verstuiving (AZLI) bij proefpersonen met non-CF-bronchiëctasie en gramnegatieve endobronchiale infectie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij proefpersonen met bronchiëctasie en gramnegatieve endobronchiale infectie. Dit onderzoek bestaat uit 10 geplande bezoeken met een totale onderzoeksduur van 30 weken. Ingesloten patiënten worden gerandomiseerd met een 1:1 toewijzing om geblindeerd AZLI of placebo te ontvangen, en blijven in dezelfde behandelarm tot aan het open-label-deel van het onderzoek. Proefpersonen die na bezoek 2 een verergering van de ademhalingsverschijnselen en/of -symptomen ervaren, kunnen naar de discretie van de onderzoeker met niet tot het onderzoek behorende antibiotica worden behandeld, zonder dat deelname aan het onderzoek hoeft te worden beëindigd. Bij bezoek 2 beginnen de proefpersonen met de eerste van twee dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingskuren van 28 dagen. Elke placebogecontroleerde kuur wordt gevolgd door een 28 dagen durend interval zonder behandeling. Na het voltooien van beide placebogecontroleerde kuren ontvangen alle proefpersonen een 28 dagen durende open-label kuur met AZLI, en komen aan het einde van de 28-daagse behandelperiode en 4 en 8 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel terug naar het ziekenhuis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn twee placebogecontroleerde behandelkuren van 28 dagen gepland, gevolgd door een 28 dagen durende open-label behandelkuur met AZLI. AZLI/placebo dient driemaal daags te worden toegediend (TID) gedurende 28 dagen per kuur, met een minimum van 4 uur tussen doses. Elke dosis moet worden voorafgegaan door toediening van een kortwerkende inhalatiebronchodilatator. AZLI wordt toegediend via het eFlow®-vernevelsysteem.

Inschatting van belasting en risico

Er vinden 10 geplande ziekenhuisbezoeken plaats. Geplande bezoeken omvatten ook screening voorafgaand aan randomisatie, beoordelingen met een interval van 14 dagen tijdens de eerste placebogecontroleerde kuur en daarna eens per 28 dagen. De onderzoeksprocedures bestaan onder meer uit het afnemen van de Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis vragenlijst (QOL-B) en de 6-Minute Walk Test (6MWT) tijdens elk ziekenhuisbezoek. Bij elk gepland bezoek wordt na toediening van een bronchodilatator spirometrie verricht; daarnaast wordt bij de bezoeken 2 en 7 de spirometrie herhaald na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel in het ziekenhuis. Voor microbiologische beoordelingen wordt bij elk bezoek sputum verzameld. Bij elk bezoek worden ongewenste voorvallen (inclusief ziekenhuisopnames) en gebruik van comedicaatie beoordeeld. Voor standaard laboratoriumonderzoek wordt bij de bezoeken 1, 2, 4, 6, 8 en 10 bloed afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

199 East Blaine Street
WA 98102 Seattle
NL

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

199 East Blaine Street
WA 98102 Seattle
NL

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)

- Man/vrouw ≥ 18 jaar
- Bronchiëctasie bevestigd door gedocumenteerde CT-scan (computertomografie) binnen vijf jaar voorafgaand aan bezoek 1, of zonder interveniërende longresectie na eerste goedkeuring door de medische monitor
- Gerapporteerde chronische sputumproductie op de meeste dagen in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1
- Positieve sputumkweek voor gramnegatieve doelorganisme(n) bij bezoek 1
- Gedocumenteerde voorgeschiedenis met een positieve sputumkweek (of bronchodilator cultuur) voor een gramnegatief doelorganisme OF documenteerde voorgeschiedenis met behandeling met antibiotica met gramnegatieve dekking voor een exacerbatie van bronchiëctasie binnen 5 jaar voorafgaande aan bezoek 1
- Thoraxfoto verkregen en geïnterpreteerd bij bezoek 1 of tussen bezoek 1 en 2, zonder significante acute bevindingen (bv. geen nieuwe infiltraat) Met eerste goedkeuring van de medische monitor, een Thoraxfoto gemaakt binnen 10 dagen voorafgaande aan bezoek 1 zal acceptabel zijn voor deelname aan de studie.
- Ongeveer 15 minuten na bronchodilatator een geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) $\geq 20\%$ van de voorspelde waarde bij bezoek 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ziekenhuisopname binnen 14 dagen voorafgaand aan bezoek 1
- Gerapporteerde episode van hemoptyse > 30 ml (ongeveer 2 eetlepels) binnen 14 dagen voorafgaand aan bezoek 1, op de dag van bezoek 1, en vanaf bezoek 1 tot en met bezoek 2
- Antibiotica voor de behandeling van ademhalingssymptomen (exclusief chronische, stabiele behandeling met een macrolide) binnen 14 dagen voorafgaand aan bezoek 1, op de dag van bezoek 1, en vanaf bezoek 1 tot en met bezoek 2
- Wijziging in behandeling met bronchodilatator, ingenomen corticosteroïden, macrolide of voor bronchiale hygiëne binnen 28 dagen voorafgaand aan bezoek 1 tot en met voltooiing van het onderzoek
- Verandering in systeem corticosteroïde therapy binnen 28 dagen voorafgaande aan visite 1 en vanaf visite 1 tot visite 2. Na visite 2, systeem corticosteroïde therapy (maximum van 14 dagen per kuur) zal worden toegestaan om verergering van de symptomen en of tekenen te behandelen.
- Eerdere behandeling met of blootstelling aan Cayston® (AZLI)
- Ernstige bijwerkingen tussen bezoek 1 en 2
- Voorgeschiedenis met cystische fibrose (CF)

- Huidige behandeling voor infectie met non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM)
- Actieve infectie met mycobacterium tuberculosis (MTB) binnen één jaar voorafgaand aan bezoek 1

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-04-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cayston
Generieke naam:	Aztreonam 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
Soort:	Amendement

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	EUCTR2010-023959-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01314716
CCMO	NL36935.094.11