

Open-label fase 2 onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van 75 mg aztreonam poeder en oplosmiddel voor verneveling / aztreonam oplossing voor inhalatie (AZLI) bij pediatrische Cystic Fibrosis (CF) patiënten met een positieve kweek voor Pseudomonas aeruginosa (PA) van de onderste luchtwegen die voor het eerst is vastgesteld

Gepubliceerd: 14-10-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van dit onderzoek is evalueren of aztreonam oplossing voor inhalatie (AZLI) veilig en doeltreffend is voor de behandeling en het volledig uitroeien van een longinfectie met PA (Pseudomonas Aeruginosa) bij patiënten die Cystic Fibrosis (CF)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37937

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aztreonamlysine voor eradicatie van Pseudomonas-infectie - ALPINE studie

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Cystic Fibrosis, Longontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Pharmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aztreonam inhalatie, Cystic Fibrosis, Kinderen, Pseudomonas aeruginosa (PA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het aantal proefpersonen met een negatieve kweek voor PA op alle tijdstippen tijdens een controleperiode van 6 maanden (tot en met Dag 196) na stopzetting van een actieve behandeling; microbiologische kweken worden afgenomen bij Baseline, op Dag 28 (einde van de behandeling), Dag 56 (1 maand na voltooiing van de behandeling met AZLI), Dag 112 (3 maanden na voltooiing van de behandeling met AZLI) en Dag 196 (6 maanden na voltooiing van de behandeling met AZLI).

PA-specifieke antilichaamtiteren worden afgenomen bij Baseline, op Dag 28 en op Dag 196.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

Bij proefpersonen in de leeftijd van ≥ 6 jaar:

- verandering van Baseline in FEV1 % voorspeld op Dag 28, 56, 112 en 196;
- verandering van Baseline in CFQ-R Respiratory Symptoms Score (RSS) op Dag 28, 56, 112 en 196.

Bij alle patiënten:

- het aantal patiënten met een negatieve kweek voor PA op Dag 28, 56, 112 en 196;
- het gebruik van aanvullende (die niet bij het onderzoek horen) antipseudomonale antibiotica (als marker voor exacerbatie van PA);
- verandering in gewicht, lengte en BMI (body mass index) op Dag 28, 56, 112 en 196 ten opzichte van de Baseline.

Bij patiënten in de leeftijd van < 6 jaar:

- farmacokinetiek: 1 piek plasmamonster wordt genomen 1 uur na de eerste dosis AZLI (dag 1); 1 dal plasmamonster wordt genomen vlak voor de laatste dosis AZLI (dag 28). Op elk tijdstip worden de aztreonamconcentraties in plasma samengevat (gemiddelde, mediaan, standaarddeviatie [SD], minimum, maximum en aantal monsters).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic fibrosis (CF) treft ongeveer 100,000 mensen wereldwijd. In Europa wordt geschat dat ongeveer 29.000 mensen lijden aan CF. Van de Europese patienten die lijden aan CF zijn ongeveer 66% kinderen (<18 jaar). CF patienten zijn vooral vatbaar voor pulmonale infecties veroorzaakt door organismen als *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter species* (spp.), *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* en *Haemophilus influenzae*. Geïnfecteerde patiënten ervaren progressieve obstructie van de luchtwegen en het verlies van longfunctie dat grotendeels het gevolg is van de inflammatoire

respons op chronische bacteriële infectie. De belangrijkste bacteriële pathogenen geassocieerd met CF longziekte is PA.

PA infectie is een belangrijke voorspeller van sterfte en wordt ook in verband gebracht met in hogere mate uitvoerig verlies van de longfunctie.

In het algemeen hebben kinderen met CF een lagere incidentie van PA-luchtweginfectie in vergelijking met volwassenen.

De eerste infectie met PA, voorafgaand aan de ontwikkeling van een chronische infectie, wordt gezien als een 'window of opportunity' voor PA uitroeiing. Door vroege en agressieve antibiotica behandeling van de eerste PA-infectie bij jonge patiënten met CF is waargenomen dat de longfunctie verbeterd en dat er een vertraging is van de aanvang van de chronische PA infectie, waardoor de overlevingskansen toenemen.

Als gevolg hiervan is uitroeiing van PA bij de eerste detectie nu een behandelstrategie die gebruikt wordt door de meeste CF centra.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is evalueren of aztreonam oplossing voor inhalatie (AZLI) veilig en doeltreffend is voor de behandeling en het volledig uitroeien van een longinfectie met PA (*Pseudomonas Aeruginosa*) bij patiënten die Cystic Fibrosis (CF) hebben en die jonger zijn dan 18 jaar. Mensen met CF hebben vaak longinfecties die herhaaldelijk voorkomen en die na verloop van tijd erger worden. De huidige behandeling met een antibioticum wordt gebruikt om de groei van deze bacteriën te stoppen of te vertragen. De bacterie wordt echter niet volledig uitgeroeid. Het antibioticum kan oraal of i.v. worden gegeven, of in de vorm van een nevel geïnhaleerd.

AZLI is een geneesmiddel in onderzoeksfase voor mensen jonger dan 18 jaar. AZLI wordt onder de naam Cayston® op de markt gebracht en is in Europa goedgekeurd voor patiënten van 18 jaar en ouder die CF hebben evenals een longinfectie met PA.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een open-label, multi-center studie bij kinderen (3 maanden tot jonger dan 18 jaar) met CF en een voor het eerst vastgestelde longinfectie met PA die 28 dagen worden behandeld met AZLI verneveling, 3 maal per dag 75 mg. Deelnemers aan de studie worden na de behandelfase van 28 dagen, 6 maanden opgevolgd om vast te stellen of de PA infectie volledig is uitgeroeid. Controle vindt plaats op 4 verschillende momenten, dag 28, dag 56, dag 112 en dag 196. Van alle deelnemers wordt bloed afgenomen bij bezoek 2, 3 en 6 en een sputumkweek bij bezoek 2, 3, 4, 5 en 6 (of een keelwat als er geen sputum kan worden opgehoest). Wanneer < 6 jaar worden er plasma PK bloedmonsters afgenomen bij bezoek 2 en 3. Wanneer 6 jaar of ouder wordt er tijdens elk bezoek een spirometrie uitgevoerd. Meisjes in de vruchtbare leeftijd moeten een urine zwangerschapstest inleveren bij bezoek 1, 2, 3 en 4. De screeningsfase is variabel tot 14 dagen. Eventueel kunnen screening en

baseline visits op 1 dag worden voltooid. De maximale duur van het onderzoek voor de deelnemers is ongeveer 7 maanden (28 weken).

AZLI wordt ingenomen met behulp van het eFlow®-vernevelsysteem (eFlow), welke een CE markering heeft in de EU en geregistreerd is voor gebruik van Cayston onder de merknaam Altera. De eFlow is een herbruikbaar hulpmiddel dat lucht met de oplossing van het onderzoeksgeneesmiddel mengt zodat het een nevel wordt die men kan inhaleren (inademen). Het hulpmiddel werkt aan de hand van een poreus membraan (een dunne metalen laag met daarin vele openingen) die vibreert en waardoor u AZLI in uw longen kunt inademen. Hierdoor blijft er minder geneesmiddel achter in uw mond en keel. AZLI mag alleen met de eFlow worden ingenomen. De eFlow mag niet worden gebruikt om een ander geneesmiddel in te nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten krijgen een kuur van 28 dagen Aztreonam voor inhalatie, 3 maal daags 75 mg. Afhankelijk van de follow-up visit kan dit worden verlengd tot maximaal 32 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden gevraagd gedurende 28 dagen, 3 maal per dag een inhalatie te nemen met de studie medicatie (AZLI). Voorafgaand aan deze inhalatie moet een kortwerkende bronchodilatator worden gebruikt, wat niet altijd tot de standaardbehandeling behoort van de patient.

De patient moet minimaal 5 keer naar het ziekenhuis in verband met de studie.

Elke visite duurt ongeveer 3-4 uur. Naast het afnemen van bloed, het invullen van vragenlijsten kan er ook een spirometrie worden gedaan (>6 jaar).

Patienten die seksueel actief zijn moeten zich houden aan strenge voorzorgsmaatregelen en meisjes dienen geregeld een zwangerschapstest te laten uitvoeren.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

199 East Blaine Street -
Seattle 98102
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

199 East Blaine Street -
Seattle 98102
US

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)

- Een leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 18 jaar.
- Diagnose van CF, zoals bepaald aan de hand van de criteria voor CF Consensus Conference van 1997: chloridegehalte in zweet ≥ 60 mEq/l met kwantitatieve pilocarpine-iontoforese; of een genotype met 2 identificeerbare mutaties die overeenstemmen met CF; of een abnormaal nasaal transepitheel potentiaalverschil (NPD), en 1 of meer klinische kenmerken die overeenstemmen met CF.
- Positieve kweek voor PA van de onderste luchtwegen voor het eerst vastgesteld binnen 30 dagen na opname in het onderzoek (screeningbezoek), gedefinieerd als ofwel een positieve kweek voor PA voor het eerst in het leven vastgelegd of hersteld van PA na een voorgeschiedenis van minstens 2 jaar met een negatieve kweek voor PA in de luchtwegen (minstens 2 kweken per jaar).
- FEV1 $\geq 80\%$ voorspeld (voor proefpersonen in de leeftijd van ≥ 6 jaar).
- Klinisch stabiel zonder bewijs van significante ademhalingsymptomen of indien gemaakt voor klinische evaluatie, geen radiografische thorax bevindingen bij de screening, waarvoor i.v. antipseudomonale antibiotica moeten worden toegediend, zuurstofsupplementatie of een ziekenhuisopname noodzakelijk is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van antipseudomonale antibiotica voor i.v. toediening of voor inhalatie binnen 2 jaar vóór opname in het onderzoek (screeningbezoek).
- Het gebruik van orale antipseudomonale antibiotica binnen 30 dagen vóór opname in het onderzoek (screeningbezoek).
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor/bijwerking op aztreonam of bèta-agonisten.
- Het gebruik van een ander onderzoeksgeneesmiddel of medisch hulpmiddel binnen 28 dagen vóór opname in het onderzoek (screeningbezoek).
- Aanwezigheid van een aandoening of abnormaliteit waardoor de veiligheid van de patiënt of de kwaliteit van de onderzoeksgegevens in het gedrang komt volgens de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-04-2012
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cayston
Generieke naam:	Aztreonam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2013
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	EUCTR2011-001255-36-NL
CCMO	NL37691.041.11