

Fase-1B-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van oraal posaconazol bij immuungecompromitteerde kinderen met neutropenie

Gepubliceerd: 01-06-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om de farmacokinetiek van posaconazol te evalueren na orale toediening in drie verschillende doseringen in kinderen met een te verwachten neutropenie (geslecteerde oncologische patiënten, aplastische anemie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39331

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P03579

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën
- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

leukemie, neutropenie, profylaxe schimmelinfecties

Aandoening

stamceltransplantatie patienten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, kinderen, neutropenie, posaconazol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is om de farmacokinetiek van posaconazol te evalueren na, orale toediening in drie verschillende doseringen in kinderen met een verzwakt immuunsysteem in de leeftijdscategorie van 3 maanden tot 18 jaar oud.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel van de studie is om de veiligheid en de verdraagbaarheid van 3 verschillende doseringen oraal ingenomen posaconazol te evalueren in kinderen met een verzwakt immuunsysteem, en de blootstelling te vergelijken met volwassenen met dezelfde onderliggende ziekten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen die behandeld worden voor bepaalde maligniteiten of voor aplastische anemie, of die een stamceltransplantatie moeten ondergaan, hebben een verhoogd risico op het krijgen van invasieve schimmelinfecties als gevolg van een combinatie van factoren: frequente en/of langdurige neutropenie, doorbreken van de huid en slijmvliesbarriere door catheters en chemotherapie of immuunsuppressieve therapie, en het veelvuldig gebruik van breedspectrum

antibiotica. Bij dergelijke patiënten wordt dan ook profylaxe tegen schimmelinfecties geadviseerd, waarbij we doorgaans kiezen voor een anti-schimmel middel dat zowel tegen candida als aspergillus beschermt. Momenteel wordt dit vooral gedaan met itraconazol, wat alleen als drank (Trisporal Oral Solution) een goede opname vanuit de darm kent. Bij infecties die door deze profylaxe heen breken gebruiken we diverse middelen zoals fluconazol bij candida en voriconazol bij aspergillus. Tegenwoordig is ook Caspofungin beschikbaar, met werkzaamheid tegen aspergillus en candida, evenals (liposomaal) amfotericine-B, wat nadelen heeft in de vorm van IV toediening en nefrotoxiciteit. Ondanks dit therapeutisch armementarium verliezen we nog steeds patiënten aan invasieve schimmelinfecties, en is uitbreiding van de profylactische en therapeutische mogelijkheden gewenst.

Posaconazol (POS) is een nieuw oraal breed-spectrum anti-schimmelmiddel. Het actiemechanisme is selectieve inhibitie van het enzym lanosterol 14 demethylase (CYP51A1), betrokken bij de ergosterol biosynthese in gist en schimmels. Bij volwassenen heeft POS een betere response en overleving laten zien bij refractaire aspergillosis in vergelijking tot de standaardbehandelingen. Klinisch succes werd ook bereikt in andere moeilijk behandelbare refractaire invasieve schimmelinfecties, waaronder fusariosis, chromoblastomycosis en coccidioidomycosis. POS heeft een betere profylaxe tegen invasieve schimmelinfecties en een betere overleving van neutropene patiënten laten zien in vergelijking tot fluconazol (FLU) of itraconazol. Ook laat het een betere profylaxe en overleving zien in ontvangers van een hematopoetische stamceltransplantatie (HSCT) met graft versus host disease (GVHD) vergeleken met FLU. POS wordt bij volwassenen doorgaans goed verdragen en een dosisaanpassing is niet nodig in patiënten met een slechte nierfunctie. Het heeft een beperkte capaciteit voor drug-drug interacties.

POS is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen, onder andere als profylaxe en therapie in oncologische en stamceltransplantatie patiënten, waarbij respectievelijk 600 mg (~9 mg/kg/dag) en 800 mg per dag (~11,5 mg/kg/dag) geadviseerd worden.

In de voorliggende studie wordt onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van posaconazol bij kinderen, waarbij geen subtherapeutische dosislevels worden gebruikt. Het is derhalve te verwachten dat patiënten die worden blootgesteld aan POS ook therapeutisch voordeel hebben van de behandeling. Zeker bij patiënten die al gedurende langere tijd profylaxe hebben ontvangen met een ander schimmelmiddel zou het een voordeel kunnen zijn dat POS nog werkzaam kan zijn in situaties waarbij resistentie tegen andere anti-schimmelmiddelen is ontstaan.

In de studies bij volwassenen is een verband gevonden tussen effectiviteit van POS en plasma levels, en derhalve is deze studie nodig voor een selectie van een juiste dosering voor kinderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de farmacokinetiek van posaconazol te evalueren na orale toediening in drie verschillende doseringen in kinderen met een te verwachten neutropenie (geslecteerde oncologische patiënten, aplastische anemie patiënten en patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan) in de leeftijdscategorie van 3 maanden tot 18 jaar oud. Het PK-profiel zal worden vergeleken met beschikbare data bij volwassenen. Daarnaast wordt de veiligheid en de verdraagbaarheid van POS onderzocht bij deze kinderen.

Onderzoeksopzet

Het is een niet-gerandomiseerd, multicenter, open label dosis escalatie PK studie.

Deelnemers zijn kinderen met een verzwakt immuunsysteem met neutropenie of een verwachte neutropenie in de leeftijdscategorie van 3 maanden tot 18 jaar.

De jongste kinderen van 3 maanden tot 2 jaar worden pas geïnccludeerd als de data voor de oudere kinderen van de eerste 2 dosislevels bekend zijn en gereviewd zijn door de sponsor en een externe onafhankelijke data monitoring commissie. Het derde dose-level wordt pas definitief geselecteerd als de data betreffende PK en veiligheid van de andere 2 dose-levels bekend zijn.

De toediening van posaconazol vindt plaats gedurende maximaal 28 dagen, wat betekent dat patiënten dit zullen gebruiken in plaats van de standaard anti-schimmel profylaxe die normaal gesproken in het kader van hun standaardbehandeling zouden ontvangen. Deze termijn komt overeen met de periode die benodigd is om te herstellen van een intensieve kuur chemotherapie of een stamceltransplantatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Doseringsgroepen voor leeftijdsgroep 1 (2 jaar tot <7 jaar) en leeftijdsgroep 2 (7 jaar tot <18 years): Groep 1: POS orale suspensie 12 mg/kg/dag oraal verdeeld over 2 doseringen (tweemaal daags) tot een maximum van 800 mg per dag Groep 2: POS orale suspensie 18 mg/kg/dag oraal verdeeld over 2 doseringen (tweemaal daags) tot een maximum van 1200 mg per dag Groep 3: POS orale suspensie 18mg/kg/dag oraal verdeeld over 3 doseringen (driemaal daags) tot een maximum van 1200 mg per dag Doseringsgroepen voor leeftijdsgroep 3 (3 maanden tot <2 jaar): Groep 1: POS orale suspensie 12mg/kg/dag oraal verdeeld over 3 doseringen (driemaal daags), tot een maximum van 800 mg per dag. Groep 2: POS orale suspensie 18mg/kg/dag oraal verdeeld over 3 doseringen (driemaal daags), tot een maximum van 1200 mg per dag. Er is geen derde doseringsgroep gepland voor leeftijdsgroep 3.

Inschatting van belasting en risico

Kinderen krijgen posaconazol in plaats van een standaard anti-schimmel behandeling. In beide gevallen vindt de toediening plaats als drank. De belangrijkste belasting bestaat uit het afnemen van bloedsamples, welke zullen worden afgenomen uit een voor de standaardbehandeling geplaatste centrale lijn. Het belangrijkste nadeel daarvan is een licht verhoogd risico op een lijninfectie.

POS moet bij voorkeur worden toegediend met een vet-rijke maaltijd - dit zal niet altijd mogelijk zijn in kinderen die behandeld worden voor de betreffende onderliggende aandoeningen.

Een ander potentieel nadeel kan zijn dat patiënten moeten switchen van anti-schimmelprofylaxe omdat de maximale blootstelling aan posaconazol gelimiteerd is tot 28 dagen. Patiënten krijgen dan weer de standaard profylaxe als daar een indicatie voor bestaat.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

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. kinderen van elk geslacht of ras van 3 maanden tot 18 jarige leeftijd.;2. De ouders of voogd van de deelnemers moet bereid zijn om schriftelijke toestemming te geven. Instemming zal gevraagd worden aan minderjarigen volgens de regels van het instituut;3. De patiënten moeten gedocumenteerde of verwachte neutropenie hebben ($ANC \leq 500/mm^3$ [$0.5 \times 10^9/L$]) die minimaal 7 dagen zal aanhouden and alleen in de volgende klinische situaties:

- a. Acute leukemie (nieuw en relapse)
- b. Myelodysplasie
- c. ernstige aplastische anemie
- d. autologe HSCT ontvangers
- e. hoog risico neuroblastoma
- f. vergevorderd non-Hodgkin lymfoom
- g. Ontvangers van allogene HSCT gedurende de periode voor de implantatie (neutropenia periode).;4. Mannen en vrouwen die in staat zijn kinderen te krijgen of te verwekken moeten een medisch geaccepteerde contraceptie methode gebruiken gedurende de studie en tot minstens 30 dagen na het stoppen met inname van de studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers met een bevestigde invasieve schimmel infectie zoals gedefinieerd door de MSG/EORTC criteria voor deelname aan de studie.;2. Deelnemers met graad 3 of graad 4 misselijkheid en/of braken tijdens de screening.;3. Deelnemers die posaconazol hebben ontvangen binnen 10 dagen voor screening.;4. Deelnemers die verboden medicatie krijgen zie Tabel 3.;5. Deelnemers waarbij de bloedwaarden buiten de normaalwaarden vallen:

- a. AST of ALT > 5 keer ULN
- b. Serum totaal bilirubine > 2,5 x ULN
- c. Berekende creatinine klaring < 30mL/min;

6. Deelnemers met verlengde QTc tijd.

- a. Symptomatische QTc verlenging > 450 msec (mannen) of > 470 msec (vrouwen)
- b. Elke QTc verlenging > 500 msec;

7. Deelnemers die de studiemedicatie niet via het spijsverteringskanaal kunnen innemen;8. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn, van plan zijn zwanger te worden gedurende de studie of borstvoeding geven.;9. Deelnemers met een geschiedenis van anafylactische shock toegeschreven aan de azole klasse van anti-

schimmelmiddelen;10. Deelnemers met een klinisch significante ziekte of situatie, anders dan de ziekte die bestudeerd wordt, waarvan de onderzoeker van mening is dat dit van invloed is op de studie testen of optimale deelname in de studie, inclusief minder dan 7 dagen POS kunnen gebruiken.;11. Deelnemers die al aan deze studie hebben meegedaan of deelnemen aan een andere studie en daarin medicatie ontvangen die niet geregistreerd is. Opmerking: wanneer er wettelijke goedkeuring is verkregen voor het medicijn voor het gebruik bij volwassenen, dan kan de medicatie als wettelijk goedgekeurd worden beschouwd voor de toepassing van dit criterium. Elke medicatie die wordt ontvangen door in aanmerking komende proefpersonen moet ook worden afgestemd op de protocol richtlijnen voor verboden medicijnen (tabel 3).;12. Familieleden van de studiepersoneel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-08-2011

Aantal proefpersonen: 23

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Noxafil

Generieke naam: Posaconazol

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2007-004645-15-NL
CCMO	NL31381.000.10
Ander register	zie aanvullende opmerkingen