

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek ter vergelijking van ciprofloxacin DPI 32,5 mg BID intermitterend, toegediend gedurende 28 dagen wel/28 dagen niet of 14 dagen wel/14 dagen niet versus placebo ter evaluatie van de tijd tot eerste pulmonale exacerbatie en frequentie van exacerbaties bij proefpersonen met niet-cystic fibrosis bronchiëctasie.

Gepubliceerd: 27-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Vertaling van pagina 18 van het protocol (v1.0, 4-Nov-2013): De belangrijkste doelstellingen van

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41580

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAY q 3939/15626 (214756)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

niet-cystic fibrosis bronchiëctasie; niet-taaislijmziekte bronchiëctasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Verrichter

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ciprofloxacin, Droog poeder inhalatie, Luchtweg exacerbatie, Niet-taaislijmziekte bronchiëctasie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Protocol (v1.0, 4-Nov-2013):

Paragraaf 8.3.1.1 - Primaire werkzaamheidsvariabele

De primaire werkzaamheidsvariabele is de tijdsspanne tot de eerste acute exacerbatie die een interventie met systemische antibiotica vereist, volgens de Amerikaanse NDA (New Drug Application [toepassing nieuwe geneesmiddelen]), en de frequentie van exacerbaties die een interventie met systemische antibiotica vereist gedurende 48 weken na de start van de behandeling, volgens de Europese MAA (Marketing Authorization Application [marketing autorisatieaanvraag]).

Secundaire uitkomstmaten

Protocol (v1.0, 4-Nov-2013):

Paragraaf 8.3.1.2 - Secundaire werkzaamheidsvariabelen

- Frequentie van exacerbaties gedurende 48 weken (Amerikaanse NDA)/tijdsspanne tot eerste exacerbatie (Europese MAA);
- schijnbaar pathogene eradicaie aanwezig bij de baseline;
- veranderingen t.a.v. de baseline in de ziektespecifieke SGRQ PRO (Patient Reported Outcome, [door de patiënt gemeld resultaat]) score (symptoms component score [score voor het onderdeel symptomen]);
- het optreden van nieuwe pathogenen die niet aanwezig waren bij de baseline;
- veranderingen t.a.v. de baseline in FEV1 (post-bronchusverwijderspirometrie).

Bevestigende analyses voor pathogene eradicaie, het optreden van nieuwe pathogenen en longfunctie en SGRQ zullen geëvalueerd worden aan het einde van het *met behandeling* deel van de 6e cyclus voor proefpersonen in het 28 dagen met/zonder regime en aan het einde van het *met behandeling* deel van de 12e cyclus voor proefpersonen in het 14 dagen met/zonder regime.

Pathogeen refereert naar de lijst met organismen zoals weergegeven in Sectie 7.6.3.

Paragraaf 8.3.1.3 - Andere werkzaamheidsvariabelen

Andere werkzaamheidsvariabelen zijn:

- veranderingen t.a.v. de baseline in de ziektespecifieke QOL-B PRO score op het gebied van respiratoire symptomen;
- aantal exacerbaties / tijd tussen exacerbaties gebruik makend van de verschillende definities van exacerbatie (zie Sectie 8.4.2.2);

- veranderingen t.a.v. de baseline in FVC (Forced Vital Capacity [geforceerde vitale capaciteit]) en FEV1/FVC (post-bronchusverwijderspirometrie);
- veranderingen t.a.v. de baseline in inflammatoire markers (hsCRP, Polymorfonucleaire leukocyten (PMN) telling);
- verkennend eindpunt (in de deelnemende centra): veranderingen t.a.v. de baseline in sputum inflammatoire markers IL 8 en MPO;
- wijziging in Minimale Remmende Concentratie (MRC) na verloop van tijd.

Paragraaf 8.3.2 - Veiligheidsvariabelen

- optreden van enige bijwerkingen (inclusief sterfgevallen en andere ernstige bijwerkingen);
- optreden van inhalatie-geïndiceerde bronchospasmen op de dag van de eerste toediening (gedefinieerd als een pre-post terugval in FEV1 van 15% t.a.v. de baseline);
- wijzigingen in veiligheidslaboratoriumwaarden;
- het ontwikkelen van ciprofloxacineresistente pathogene bacteriële isolaten;
- de aanwezigheid van non tuberculeuze mycobacteriële (NTM) infectie, en terugkerende/nieuwe pathogenen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie paragraaf 1.1 van het protocol (v1.0, 4-Nov-2013). Hieronder zijn enkele kernzinnen geciteerd en vertaald.

Er bestaat een grote medische behoefte om de frequentie aan exacerbaties te reduceren bij non-CF (Cystic Fibrosis) BE (bronchiëctasie) proefpersonen door een langetermijnbehandeling die zich richt op de kolonisatie van de luchtwegen door potentieel pathogene bacteriën. Inhalatietherapie met antibiotica heeft haar nut bewezen in de behandeling van chronische respiratoire aandoeningen zoals CF.

[...]

Gebaseerd op non-klinische Fase I en Fase II data (Onderzoek 12965), lijkt ciprofloxacin DPI (Dry Powder For Inhalation [droogpoeder voor inhalatie]) het geschikte geneesmiddel voor de chronische intermitterende behandeling van non-CF BE proefpersonen.

[...]

De bacteriële last in de luchtwegen verminderen kan zich vertalen in een gereduceerde inflammatoire respons en zou kunnen bijdragen tot een verbeterde langetermijnprognose.

Doel van het onderzoek

Vertaling van pagina 18 van het protocol (v1.0, 4-Nov-2013):

De belangrijkste doelstellingen van

Onderzoeksopzet

Vertaling van een deel van paragraaf 4.1 van het protocol (v1.0, 4-Nov-2013):

Dit onderzoek is een prospectief, internationaal, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind voor geneesmiddelbehandeling, placebogecontroleerd Fase III klinisch onderzoek in parallelle groepen met 4 behandelingstakken. Het vergelijkt ciprofloxacin DPI 32,5 mg BID intermitterend toegediend versus een placebo bij proefpersonen met non-CF BE. Het onderzoek zal niet geblindeerd worden voor de behandelingskuur, d.w.z. 28 dagen met/zonder behandeling versus 14 dagen met/zonder behandeling.

Na een screeningperiode van maximaal 4 weken, zullen geschikte proefpersonen gerandomiseerd worden voor behandeling met ofwel ciprofloxacin DPI 32,5 mg BID of overeenstemmend placebo; een behandelingscyclus zal ofwel uit 28 dagen met/zonder behandeling of uit 14 dagen met/zonder behandeling bestaan. Bij initiële screeningfouten kan de screening opnieuw uitgevoerd worden naar het oordeel van de hoofdonderzoeker.

Alle proefpersonen zullen behandeld worden met hun cyclische kuur van de onderzoeksmedicatie gedurende 48 weken. Elke proefpersoon zal gedurende 8 weken na de laatste dosis geobserveerd worden voor follow-up. Aan het einde van de follow-upperiode zal een *einde van onderzoek* (End-Of-Study, EOS) bezoek plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Placebo of ciprofloxacin DPI wordt toegediend. Dit gebeurt 2-maal daags gedurende een cyclus. Iedere cyclus wordt gevolgd door een cyclus zonder placebo of ciprofloxacin DPI. Afhankelijk van in welke groep een patient is ingedeeld duurt een cyclus 14 of 28 dagen. In totaal zijn er dus 4 groepen: - ciprofloxacin DPI 14 dagen cyclus - placebo 14 dagen cyclus - ciprofloxacin DPI 28 dagen cyclus - placebo 28 dagen cyclus

Inschatting van belasting en risico

Vertaling van paragraaf 1.2 van het Protocol (v1.0, 4-Nov-2013):

1.2 Risico-batenverhouding

Ciprofloxacin DPI is een nieuwe therapeutische optie voor proefpersonen met non-CF BE. Geen enkel andere geïnhaleerde antibioticabehandeling is momenteel goedgekeurd voor gebruik door deze doelgroep. Verwacht wordt dat ciprofloxacin DPI bijkomende voordelen zal hebben op de klassieke behandeling, in het bijzonder door de frequentie te verlagen van acute exacerbaties bij non-CF BE proefpersonen met chronische aanvallen door RBPs. Klinische veiligheidsinformatie uit Fase II onderzoeken over proefpersonen met non-CF BE en proefpersonen met CF toonde aan dat ciprofloxacin DPI 32,5 mg goed verdragen werd door beide groepen. Bijgevolg wordt het risico geassocieerd met deelname aan dit Fase III onderzoek als laag beschouwd.

De risico-batenverhouding van ciprofloxacin DPI met als doelgroepindicatie non-CF BE is gunstig.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 0
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee 0
Leverkusen 51368
DE

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)

Zie hieronder de vertaling van paragraaf 5.1.1 van het protocol (v1.0 4-nov-2013);:1) Leeftijd 18 jaar of ouder;

2) Bewezen en gedocumenteerde diagnose van non CF idiopathische of postinfectueuze BE door CT-scan (de conventionele hoge resolutie CT wordt als standaard beschouwd) inclusief 2 of meer longkwabben en gedilateerde luchtwegen, compatibel met BE bij de initiële diagnose;

3) Positieve cultuur van voldoende speekselmonster voor *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* of *Burkholderia cepacia* verkregen bij screening en met een anamnese van ≥ 2 gedocumenteerde exacerbaties gedurende de laatste 12 maanden;

4) Stabiele pulmonale status zoals geïndiceerd door FEV1 (Forced Expiratory Volume [geforceerd expiratoir volume]) (percentage van voorspeld) 30% of meer en $< 90\%$ (post bronchusverwijder, indien gebruikt als standaard van de behandeling);

5) Stabiele kuur van standaardbehandeling met:

o Bronchusverwijders, anticholinergica, inhalators met corticosteroïden of mucolytica, indien gebruikt als chronische behandeling voor BE, gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening. Proefpersonen in onderhoudstherapie met een lage dosis systemische corticosteroïden zouden per dag 10 mg of minder prednisolon equivalent moeten krijgen ten minste 4 weken voor het screeningbezoek;

en/of

o Macroliden, indien gebruikt als chronische behandeling voor BE gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening;

6) Speekselproductie gedurende de meeste dagen;

7) In staat zijn om de instructies van de inhalator op te volgen;

8) In staat zijn om vragenlijsten in te vullen;

9) Schriftelijke geïnformeerde toestemming;

10) Negatieve zwangerschapstest op urine voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd voordat het

eerste geneesmiddel wordt toegediend;

11) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten akkoord gaan om adequate anticonceptie te gebruiken indien seksueel actief. Dit geldt vanaf het moment van ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) tot 3 maanden na de laatste toediening van onderzoeksgeneesmiddelen. Adequate anticonceptiemiddelen zijn onder andere vasectomie, of condoomgebruik, diafragma met spermicide gel, spiraaltje (intrauterine device), operatieve sterilisatie of orale anticonceptie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie hieronder de vertaling van paragraaf 5.1.2 van het protocol (v1.0 4-nov-2013); 1) FEV1 < 30% of 90% of meer voorspeld (post bronchusverwijder);

2) Actieve allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA);

3) Actieve en actief behandelde non tuberculeuze mycobacteriële (NTM) infectie of tuberculose;

4) Diagnose van algemene variabele immunodeficiëntie (Common Variable Immunodeficiency, CVID);

5) Recent significante hemoptoë (300 ml of meer of bloedtransfusie vereist) in de 4 weken voorafgaand aan de screening (en gedurende de screeningperiode);

6) Primaire diagnose van COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease [chronische obstructieve longziekte]);

7) Bekende CF en/of gedocumenteerd chronische bronchiaal astma;

8) Toediening van een onderzoeksgeneesmiddel tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening;

9) Medische anamnese van allergieën voor chinolonen of fluorochinolonen;

10) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of vrouwen bij wie zwangerschap niet uitgesloten kan worden;

11) Anamnese van peesziekten gerelateerd aan chinolonebehandeling;

12) Anamnese van myasthenia gravis;

13) Gelijktijdige toediening van tizanidine met het onderzoeksgeneesmiddel;

14) Systemische of geïnhaleerde antibioticabehandeling voor elke indicatie tijdens de 4 weken voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel; behalve voor chronisch macrolidengebruik (zie sectie 6.9);

15) Systemische corticosteroïden aan > 10 mg/dag prednisolon equivalent voor > 14 dagen tijdens de 4 weken voorafgaand aan het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel; (zie sectie 6.9);

16) Bij huidige deelname of deelname aan andere klinische onderzoeksstudies gedurende de afgelopen 4 weken voorafgaand aan de screening;

17) Proefpersonen met andere aandoeningen (specifiek diegenen die bedoeld werden in de waarschuwings- en voorzorgsmaatregelen sectie van het IB [Investigator's Brochure (brochure voor de onderzoeker)]) of klinisch relevante laboratoriumresultaten die de onderzoeker beoordeelt als niet geschikt voor deelname van een proefpersoon aan het onderzoek;

18) Eerdere toewijzing voor behandeling in dit onderzoek (gerandomiseerd in Onderzoek

15626); proefpersonen die deel hebben genomen aan RESPIRE 1 zullen niet worden geïncordeerd in RESPIRE 2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-08-2014
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Ciprofloxacin Inhalatiepoeder

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2013-004659-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01764841
CCMO	NL47800.028.14