

Gerandomiseerd, dubbelblind, fase 3B-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van 2 behandelchema*s met Aztreonam 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing/Aztreonam oplossing voor inhalatie (AZLI) bij pediatrische proefpersonen met taaislijmziekte (cystic fibrosis; CF) en nieuw opgetreden infectie/kolonisatie van de luchtwegen door *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

Gepubliceerd: 29-08-2017 Laatst bijgewerkt: 04-01-2025

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van een kuur van 14 dagen vergeleken met een kuur van 28 dagen AZLI 75 mg driemaal daags bij proefpersonen met nieuw opgetreden kolonisatie/infectie van de luchtwegen door *Pseudomonas aeruginosa* (PA)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALPINE 2

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

cystische fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aztreonamlysine, Pseudomonas infectie, Taaislijmziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van een kuur van 14 dagen vergeleken met een kuur van 28 dagen AZLI 75 mg driemaal daags bij proefpersonen met nieuw opgetreden kolonisatie/infectie van de luchtwegen door Pseudomonas aeruginosa (PA) zoals bepaald aan de hand van eradicatie van PA gedurende een follow-upperiode van 28 dagen na de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het evalueren van de tijd vanaf primaire eradicatie tot recidief van PA gedurende een 108 weken durende follow-upperiode na de behandeling
- * Het vergelijken van de werkzaamheid van AZLI 75 mg driemaal daags gedurende 14 dagen met een historisch gebruikte tobramycine-verneveloplossing (tobramycin nebulizer solution; TNS) tweemaal daags gedurende 28 dagen, zoals bepaald aan

de hand van eradication van PA gedurende een follow-upperiode van 28 dagen na de behandeling.

* Het evalueren van de tijd tot recidief van PA gedurende een 108 weken durende follow-upperiode na de behandeling voor een subgroep bestaande uit proefpersonen die gematcht zijn met de populatie in het TNS-ELITE-onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische PA-infectie heeft ingrijpende gevolgen voor CF-patiënten vanwege aanhoudende pulmonale symptomen, frequente acute pulmonale exacerbaties die vaak ziekenhuisopname en behandeling met IV-antibiotica nodig maken, en progressieve afname van de longfunctie. Voordat chronische infectie ontstaat, is er een mogelijkheid om nieuw opgetreden PA-infectie met geïnhalede anti-pseudomonale antibiotische behandeling uit te roeien, met als doel het ontstaan van chronische PA-infectie te vertragen. Dit kan de longfunctie behouden, symptoomprogressie verminderen en de overleving verlengen.

De PA-uitroeipercentages in een eerder onderzoek hebben aangetoond dat een 28-daagse behandelingskuur met AZLI het vermogen heeft nieuw opgetreden PA-infectie uit te roeien, met percentages die vergelijkbaar zijn met die van andere schema's voor geïnhalede antibiotica.

Als de 2 behandelingsarmen een vergelijkbaar vermogen blijken te hebben om nieuw opgetreden PA-infectie uit te roeien, zal dit een kortere behandelingsduur voor initiële uitroeibehandeling met AZLI ondersteunen, en zal dit van voordeel zijn voor pediatrische CF-patiënten (en hun ouders/verzorgers) voor wat betreft verminderde behandelingslast en verbeterde naleving van dit behandelingsschema

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van een kuur van 14 dagen vergeleken met een kuur van 28 dagen AZLI 75 mg driemaal daags bij proefpersonen met nieuw opgetreden kolonisatie/infectie van de luchtwegen door *Pseudomonas aeruginosa* (PA) zoals bepaald aan de hand van eradication van PA gedurende een follow-upperiode van 28 dagen na de behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter-onderzoek bij pediatrische proefpersonen van 3 maanden tot minder dan 18 jaar oud met CF en onlangs gedetecteerde kolonisatie/infectie van de luchtwegen door PA. Het onderzoeksrooster bestaat uit ten minste 13 bezoeken: Screening, dag 1 (meting uitgangswaarden en randomisatie), dag 29, week 6, 8, 16, en daarna om de 12 weken tot en met week 112. De screening van proefpersonen, waarbij wordt vastgesteld of de betreffende proefpersoon geschikt is voor deelname aan het onderzoek, kan plaatsvinden tot 14 dagen voor het bezoek voor bepaling van de uitgangswaarden. De screening en het bepalen van de uitgangswaarden van een proefpersoon kunnen ook op dezelfde dag plaatsvinden.

Aanvankelijke eradicationfase (primair eindpunt):

Bij het bezoek voor bepaling van de uitgangswaarden (dag 1) zullen proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname worden gerandomiseerd naar behandeling middels een kuur van 28 dagen met AZLI 75 mg driemaal daags of een kuur van 14 dagen met AZLI 75 mg driemaal daags gevolgd door een kuur van 14 dagen met placebo driemaal daags. NB: In dit protocol wordt onder *behandeling met onderzoeksgeneesmiddel* zowel behandeling met AZLI als behandeling met placebo verstaan. Na afloop van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel worden de proefpersonen tot en met week 8 gevolgd waarbij gekeken wordt naar de veiligheid en eventueel recidief van PA (er worden kweken afgenomen op dag 29, in week 6 en in week 8).

Follow-upfase met kweken:

Na afloop van de aanvankelijke eradicationfase komen de proefpersonen terecht in de follow-upfase met kweken, waarbij in week 16 en daarna om de 12 weken een onderzoeksbezoek plaatsvindt en een PA-kweek wordt afgenomen tot en met week 112 van het onderzoek.

Herbehandelingsfase:

Proefpersonen bij wie zich na behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel een recidief van PA voordoet, dienen opnieuw te worden behandeld met een antibioticumbehandeling tegen *Pseudomonas* volgens de standaardzorg, naar inzicht van de onderzoeker.

Bij het eerste recidief van PA wordt de proefpersoon gevolgd en worden er aan het einde van de herbehandeling, 4 weken na de herbehandeling en daarna om de 12 weken tot en met week 112 kweken ingezet. Als er zich na herbehandeling nog meer recidieven van PA voordoen, wordt de proefpersoon naar inzicht van de onderzoeker behandeld en blijven er om de 12 weken tot en met week 112 kweken worden ingezet.

De totale duur van het onderzoek is 112 weken (4 weken behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel + 4 weken aanvankelijke eradicationfase + 104 weken follow-upfase met kweken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er is 50% kans om AZLI gedurende 28 dagen te krijgen en 50% kans om AZLI gedurende 14 dagen te krijgen en de andere 14 dagen placebo.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel gaat gepaard met bepaalde risico's, alsmede de onderzoeksprocedures. Verder kan het zijn dat het onderzoeksgeneesmiddel in combinatie met de procedures andere, nog onbekende risico's met zich meebrengt. De proefpersonen worden nauwlettend in de gaten gehouden. Zonodig wordt de toediening van de studiemedicatie bijgesteld of stopgezet.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City 94404
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Mannelijk of vrouwelijk en 3 maanden tot minder dan 18 jaar oud
- * Diagnose CF volgens de criteria van de consensusconferentie over CF in 2008:
 - o Chlorideconcentratie in zweet * 60 mEq/l door middel van kwantitatieve pilocarpine-iontoforese;
 - o of een genotype met 2 aanwijsbare mutaties die consistent zijn met CF;
 - o of een abnormaal nasaal transepitheliaal potentiaalverschil (nasal transepithelial potential difference; NPD), en 1 of meer klinische kenmerken die consistent zijn met CF
- * Opgetekende nieuwe positieve kweek van de luchtwegen op PA binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening, gedefinieerd als de eerste PA-positieve kweek in het leven van de proefpersoon, of PA die is teruggekomen nadat de kweken van de luchtwegen ten minste 2 jaar negatief zijn geweest voor PA (ten minste 2 kweken per jaar)
- * FEV1 * 80% van de voorspelde waarde (voor proefpersonen van 6 jaar of ouder die betrouwbaar een spirometriebeoordeling kunnen ondergaan)
- * Klinisch stabiel zonder aanwijzingen van acute ademhalings symptomen van belang, waarvoor toediening van i.v. antibiotica tegen Pseudomonas, of aanvullende zuurstof, of ziekenhuisopname nodig zou zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gebruik van i.v. of geïnhaleerde antibiotica tegen Pseudomonas binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening
- * Gebruik van orale antibiotica tegen Pseudomonas vanwege een respiratoir voorval binnen 30 dagen voor het begin van deelname aan het onderzoek (screeningsbezoek)
- * Voorgeschiedenis van intolerantie voor geïnhaleerde kortwerkende *2-agonisten
- * Voorgeschiedenis van longtransplantatie
- * Huidige noodzaak van dagelijkse continue behandeling met aanvullende zuurstof of noodzaak van behandeling met meer dan 2 l/minuut *s nachts
- * Ziekenhuisopname vanwege een respiratoir voorval binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening
- * Veranderingen in het gebruik van bronchodilatoren, corticosteroïden, dornase alfa of hypertone zoutoplossingen binnen 7 dagen voorafgaand aan de screening; voor proefpersonen met een stabiel behandelregime van een hypertone zoutoplossing (28 dagen innemen, gevolgd door 28 dagen niet innemen) is het beginnen of beëindigen van een cyclus van de hypertone zoutoplossing wel toegestaan

- * Veranderingen in de gebruikte techniek of het gebruikte schema van fysiotherapie binnen 7 dagen voorafgaand aan de screening
- * Afwijkende resultaten wat betreft de nier- of leverfunctie bij het meest recente onderzoek in de voorgaande 12 maanden, gedefinieerd als
 - o ASAT- of ALAT-waarde $> 5 \times$ bovengrens van normaal (ULN), of
 - o Serumcreatinine $> 2 \times$ ULN voor de leeftijd van de proefpersoon
- * Aanwezigheid van een aandoening of afwijking die naar de mening van de onderzoeker, een negatief effect zou hebben op de veiligheid van de proefpersoon of op de kwaliteit van de gegevens die tijdens het onderzoek worden verkregen
- * Bekende overgevoeligheid voor aztreonam, metaboliëten hiervan, of hulpstoffen in de formulering van AZLI

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-11-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AZLI 75 mg
Generieke naam:	Aztreonam 75 mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2016-002749-42-NL
CCMO	NL60140.078.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-09-2021

Datum resultaten gemeld: 01-04-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

24-02-2022