

Farmacokinetische studie met een oplaaddosering van clofazimine in volwassen patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële ziekte.

Gepubliceerd: 15-11-2021 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Het overkoepelende doel van deze studie is om bij te dragen aan dosisoptimalisatie van CFZ bij de behandeling van NTM-ziekten. Het primaire doel van deze studie is het beschrijven van de farmacokinetiek van CFZ, na 4 weken behandeling met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50996

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C-LOAD

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

infectie met een niet-tuberculeuze mycobacterie, Niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Afdeling Apotheek

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clofazimine, Farmacokinetiek, NTM (niet-tuberculeuze mycobacteriën), Oplaaddosering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksparameters van dit onderzoek zijn de PK-parameters van CFZ op dag 28 van de behandeling, inclusief AUC₀₋₂₄, C_{max} en C₀, na een oplaaddosisschema van 300 mg eenmaal daags gedurende 4 weken bij volwassen patiënten met pulmonale of extrapulmonale NTM ziekte.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters zijn:

- Verschil tussen de hoogst gemeten concentraties CFZ in dit onderzoek en een referentieonderzoek (PERC-onderzoek; EudraCT-nummer 2015-003786-28) na ongeveer 1 en 4 maanden behandeling.
- De voorspelde tijd om steady-state-concentraties te bereiken met en zonder oplaaddosis.
- De voorspelde farmacokinetische parameters, waaronder AUC₀₋₂₄, C_{max} en C₀, na ongeveer 1 en 4 maanden behandeling in zowel dit onderzoek als een referentiecohort (d.w.z. PERC-onderzoek).
- Het presteren van het bestaande populatie PK-model voor CFZ afgeleid bij tbc-patiënten voor de NTM-populatie.
- Veiligheid en verdraagbaarheid van CFZ in deze studie, beoordeeld aan de hand van het optreden en de classificatie van bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige antibioticabehandelingsregimes van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) ziekte zijn uitdagend met frequente bijwerkingen en, vooral voor pulmonale NTM-ziekte, slechte genezingspercentages (50-70%) ondanks een gemiddelde behandelingsduur van 18 maanden. Clofazimine (CFZ) is een veelbelovend geneesmiddel voor de behandeling van NTM-ziekten. CFZ is in vitro zeer actief tegen *M. abscessus* en *M. avium*, de meest voorkomende NTM-pathogenen, en vertoont synergie met macroliden en amikacine. De resultaten van beperkte klinische onderzoeken met op CFZ gebaseerde behandelregimes zijn veelbelovend. CFZ wordt momenteel beschouwd als een alternatief geneesmiddel voor patiënten met *M. avium*-complexinfecties, die eerstelijns geneesmiddelen niet verdragen. CFZ is een eerstelijns oraal geneesmiddel voor de behandeling van *M. abscessus*-infecties.

CFZ kan een hoeksteen blijken te zijn in de NTM-behandeling, maar de optimale dosering is niet bekend. De huidige dosis voor volwassenen is 100 mg eenmaal daags. Vanwege de complexe farmacokinetiek van CFZ - het is sterk eiwitgebonden, extreem lipofiel en accumuleert in vetweefsel, hetgeen resulteert in een lange eliminatiehalfwaardetijd van ~30 dagen - duurt het enkele maanden voordat de steady-state en vermoedelijk effectieve concentraties worden bereikt. Met het gebruik van een oplaaddosisschema kunnen concentraties die vergelijkbaar zijn met die bij steady-state sneller worden bereikt, wat mogelijk kan leiden tot een verbeterde vroege behandelingseffectiviteit.

Doel van het onderzoek

Het overkoepelende doel van deze studie is om bij te dragen aan dosisoptimalisatie van CFZ bij de behandeling van NTM-ziekten.

Het primaire doel van deze studie is het beschrijven van de farmacokinetiek van CFZ, na 4 weken behandeling met een oplaadschema van eenmaal daags 300 mg, bij volwassen patiënten met pulmonale of extra-pulmonale NTM-ziekte.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Om de PK van CFZ te vergelijken na de oplaaddosisfase in dit onderzoek, gekwantificeerd door de hoogste gemeten concentraties bij ongeveer 1 en 4 maanden behandeling, met dezelfde meetwaarde gemeten in een referentieonderzoek zonder oplaaddosis (het PERC-onderzoek; EudraCT-nummer 2015-003786-28).
- Om de voorspelde tijd tot het bereiken van steady-state-concentraties van CFZ, met en zonder oplaaddosis, te vergelijken.
- Het voorspellen van PK-parameters van CFZ, inclusief AUC₀₋₂₄, C_{max} en C₀, op basis van schaarse steekproeven bij ongeveer 1 en 4 maanden behandeling in zowel dit onderzoek als het referentieonderzoek.

- Evaluatie van de geschiktheid van het bestaande populatie-PK-model voor CFZ, afgeleid van TB-patiënten, voor toepassing in de NTM-populatie.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van CFZ in deze studie.

Onderzoeksopzet

Dit wordt een verkennend, single-center, 1 studiearm bevattend, open label, farmacokinetisch onderzoek. Een aantal van 10 patiënten met pulmonale of extrapulmonale NTM-ziekte zal worden geïncubeerd. Patiënten krijgen gedurende 4 weken een oplaaddosis van 300 mg eenmaal daags en gaan dan door met een standaarddosis van 100 mg eenmaal daags tot een totale behandeling van 4 maanden met CFZ. Bovendien zullen patiënten tijdens het onderzoek andere antimycobacteriële geneesmiddelen krijgen volgens de routinematige zorg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers gebruiken gedurende de eerste 4 weken van de studie een oplaaddosering clofazimine van eenmaal daags 300 mg en gaan dan door met een standaarddosis van 100 mg eenmaal daags tot een totale behandelduur van 4 maanden met CFZ.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's:

CFZ veroorzaakt vaak gastro-intestinale (GI) bijwerkingen (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree) en dermatologische bijwerkingen (droge huid, pruritus en ichthyosis). Het veroorzaakt ook vaak een oranjebruine verkleuring van de huid en lichaamsvloeistoffen, die zich binnen enkele weken kan ontwikkelen en het kan maanden tot jaren duren voordat deze verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Depressie en zelfs gevallen van zelfmoord zijn gemeld als gevolg van huidverkleuring. Bovendien komen conjunctivale en corneale pigmentatie vaak voor.

Een potentieel voor QT-verlenging is gemeld, maar er werd geen significante QT-verlenging waargenomen in een recent rapport van een klein cohort van patiënten met NTM-infectie die met CFZ werden behandeld.

Zeldzame bijwerkingen van CFZ zijn onder meer hepatitis, geelzucht, miltinfarct, maagdarmbloeding, hyperbilirubinemie, eosinofilie, bloedarmoede, hyperglykemie, hypokaliëmie, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid, 'bull's eye'-maculopathie, gegeneraliseerde retinale degeneratie, trombo-embolie en lymfeklierontsteking.

Hoewel (voornamelijk) gastro-intestinale en dermatologische effecten vaak voorkomen, is het soms nodig om de behandeling te staken vanwege bijwerkingen. Een recente grote meta-analyse toonde aan dat CFZ tot de geneesmiddelen behoorde die werden gebruikt voor de behandeling van MDR-TB met de laagste incidentie van bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling (1,6%; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,5 - 5,3%). Beperkte gegevens over de veiligheid van CFZ bij patiënten met NTM-ziekte zijn beschikbaar. In

twee onderzoeken naar MAC-PD was huidverkleuring de meest waargenomen bijwerking als gevolg van CFZ, maar verder werd geen ernstige toxiciteit als gevolg van CFZ waargenomen. In een retrospectieve studie werd een hoog percentage (43%) staken gemeld vanwege bijwerkingen door CFZ - voornamelijk GI-stoornissen en huidverkleuring - bij 42 patiënten met PD M. abscessus. In een ander retrospectief onderzoek onderbrak 6,5% van de 92 patiënten die met CFZ werden behandeld voor MAC PD het geneesmiddel als gevolg van bijwerkingen.

In het huidige onderzoek zal een oplaaddosis van 300 mg eenmaal daags gedurende 4 weken worden gebruikt, wat hoger is dan de standaarddosis van 100 mg eenmaal daags voor NTM-ziekten. Aangenomen wordt dat bijwerkingen dosisgerelateerd zijn, maar gegevens over dosis-toxiciteitsrelaties ontbreken. Er is ervaring met hogere doses CFZ, voornamelijk bij de behandeling van lepra. De aanbevolen dosis voor erythema nodosum leprosum, een ernstige complicatie van lepra, is 300 mg per dag (100 mg driemaal daags) gedurende maximaal 12 weken, waarna de dosis wordt afgebouwd. Bovendien zijn doses tot 300 mg/dag ook gebruikt bij de behandeling van DR-TB gedurende lange behandelingsperioden tot 24 maanden en deze werden goed verdragen. Ter vergelijking: in dit onderzoek zal gedurende een relatief korte periode een dosis van 300 mg per dag worden gebruikt. Bovendien is het doel van het gebruik van een oplaaddosis om sneller concentraties te bereiken die vergelijkbaar zijn met die bij steady-state, maar niet om concentraties te bereiken die veel hoger zijn dan de steady-state-concentraties met een standaarddosis. Daarom wordt verwacht dat de oplaaddosis in deze studie veilig is. Desalniettemin zullen patiënten tijdens het onderzoek nauwlettend worden gevolgd. Dit omvat ook monitoring op QT-verlenging, omdat patiënten met NTM-ziekten doorgaans andere geneesmiddelen gebruiken die QT-verlenging kunnen veroorzaken (bijv. macroliden).

Mogelijke voordelen:

Klinische studies naar dosis-responsrelaties van CFZ ontbreken. Vanuit farmacologisch oogpunt zijn wij van mening dat de (vroegtijdige) werkzaamheid van de behandeling mogelijk kan worden verbeterd door een oplaaddosis te gebruiken om sneller concentraties te bereiken die vergelijkbaar zijn met steady-state. Daarom zou deze studie een belangrijke stap kunnen zijn in de richting van dosisoptimalisatie van CFZ voor NTM-ziekten. Als dit het geval blijkt te zijn, kan dit ook gunstig zijn voor de deelnemers aan dit onderzoek. Dit is echter een verkennend onderzoek dat zich primair richt op de farmacokinetiek van CFZ en daarom kan in dit stadium geen klinisch voordeel worden aangenomen. Dit zou in grotere toekomstige studies moeten worden bestudeerd.

Belasting:

Patiënten met NTM-ziekten worden nauwlettend gevolgd, inclusief regelmatige ziekenhuisbezoeken, als onderdeel van de standaard klinische zorg. De studiebezoeken op dag 1, dag 28, 2 maanden en na 4 maanden zijn in lijn met het

reguliere follow-up schema in de klinische zorg. Het monitoren van bijwerkingen door lichamelijk onderzoek (inclusief vitale functies), vragen over bijwerkingen, het afnemen van een chemisch/hematologisch bloedmonster en het opnemen van een ECG tijdens deze bezoeken maken allemaal deel uit van de reguliere klinische zorg.

Het afnemen van bloedmonsters voor de PK analyses is echter een studieprocedure (10 bloedmonsters van 4 ml gedurende de hele studie). Ook wordt patiënten gevraagd om een **medicatieboek bij te houden als onderdeel van het onderzoek. Verder zijn de bezoeken op dag 7 en dag 28 + 1 (bezoeken 2 en 4) en het telefoontje na 3 maanden behandeling strikte studieprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Groteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Groteplein 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- De deelnemer is gediagnosticeerd met een pulmonale of extrapulmonale NTM-ziekte en komt in aanmerking voor behandeling met CFZ
- De deelnemer is minimaal 18 jaar
- De deelnemer heeft een lichaamsgewicht (in lichte kleding en zonder schoenen) van minimaal 45 kg
- De deelnemer is in staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De deelnemer verkeert in een slechte algemene conditie waarbij deelname aan het onderzoek naar goedgevonden van de onderzoeker niet kan worden geaccepteerd
- Er zijn aanwijzingen dat de deelnemer klinisch significante metabole, gastro-intestinale of andere afwijkingen heeft die mogelijk de PK van CFZ kunnen veranderen
- Bij de deelnemer is taaislijmziekte vastgesteld
- De deelnemer heeft een verlenging van het QTc-interval, > 450 milliseconden voor mannen en > 460 milliseconden voor vrouwen, op het ECG bij screening
- De deelnemer heeft abnormale alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaattransferase (AST) spiegels van > 3 keer de bovengrens van het laboratorium referentiebereik bij screening
- De deelnemer is zwanger of gebruikt inadequate anticonceptie (indien van toepassing)
- De deelnemer geeft borstvoeding (indien van toepassing)
- De deelnemer heeft een bekend of vermoed actueel drugs- of alcoholmisbruik, dat wil zeggen, naar het oordeel van de Onderzoeker, voldoende om de veiligheid of medewerking van de patiënt in gevaar te brengen
- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van allergie/overgevoeligheid voor CFZ
- De deelnemer heeft in de afgelopen 3 maanden voor inclusie clofazimine gekregen met uitzondering van kortdurend gebruik van maximaal 7 dagen in de periode van 1 tot 3 maanden voor inclusie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-04-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lampren
Generieke naam:	Clofazimine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2021-002062-40-NL
CCMO	NL77668.091.21