

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie met één dosis ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van suvratoxumab bij mechanisch beademde volwassenen en adolescenten voor de preventie van nosocomiale pneumonie

Gepubliceerd: 08-06-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Primair:- Het beoordelen van het effect van suvratoxumab op het verminderen van de incidentie van nosocomiale pneumonie door alle oorzaken .Secundair:- Het beoordelen van de veiligheid van een enkele IV-dosis suvratoxumab.- Het beoordelen van het...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart   |
| <b>Type aandoening</b>      | Bacteriële infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51453

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SAATELLITE-2

### Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

### Synoniemen aandoening

Staphylococcus aureus; preventie van longontsteking

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Aridis Pharmaceuticals, Inc.

**Overige ondersteuning:** COMBACTE Group, Pharmaceutical Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** 1 dosis, Nosocomiale pneumonie, Staphylococcus aureus, Suvratoxumab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Incidentie van nosocomiale pneumonie door alle oorzaken tot en met 30 dagen na de dosis.

### Secundaire uitkomstmaten

- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE) en klinische laboratoriumbeoordelingen tot en met 30 dagen na de dosis, en tijdens de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (TESAE) en tijdens de behandeling optredende bijwerkingen van speciaal belang (TEAESI) gedurende 90 dagen, en voor een subgroep van proefpersonen tot en met 180 dagen na de dosis.

- Incidentie van nosocomiale pneumonie door alle oorzaken of overlijden tot en met 30 dagen na de dosis.

- Incidentie van nosocomiale S. aureus pneumonie tot en met 30 dagen na de dosis.

- Incidentie van nosocomiale pneumonie veroorzaakt door S. aureus tot en met 90 dagen na de dosis.

- Omvang van het gebruik van gezondheidszorg (bijv. duur van mechanische beademing, duur van verblijf op de IZ, duur van ziekenhuisverblijf, aantal en

dagen van systemisch antibioticagebruik) tot en met 90 dagen na de dosis bij alle proefpersonen en in een subgroep van proefpersonen tot en met 180 dagen na de dosis.

- Serumconcentratie en PK-parameters van suvratoxumab tot en met 30 dagen na de dosis, en in een subgroep van proefpersonen tot en met 90 dagen na de dosis.
- ADA-respons op suvratoxumab in serum tot en met 30 dagen na de dosis, en in een subgroep van proefpersonen tot en met 90 dagen na de dosis.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Bacteriële longontsteking, met name een voorval optredend bij iemand die in het ziekenhuis of op de intensive care (IC) is opgenomen, is een klinisch significante en ernstige ziekte die aanzienlijk bijdraagt aan morbiditeit en mortaliteit. Deze voorvallen vormen de op één na vaakst voorkomende nosocomiale infectie en zijn de belangrijkste doodsoorzaak door nosocomiale infectie bij ernstig zieke patiënten in Europa (Torres et al, 2017), in de Verenigde Staten (VS; Spellberg and Talbot, 2010, Elliot et al, 2018) en wereldwijd (de Carvalho Baptista et al, 2018). In de Europese Unie (EU) varieert de mortaliteit sterk tussen Europese landen, met percentages tussen 1% en 48% (Peyrani et al, 2019). Een primaire veroorzaker van nosocomiale longontsteking is *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Op zowel Europese als Amerikaanse IC-afdelingen ontdekten onderzoekers dat 20% tot 22% van hun mechanisch beademde IC-patiënten longontsteking ontwikkelden, veroorzaakt door *S. aureus* (Esperatti et al, 2010, Hurley 2018).

Longontsteking door *S. aureus* bij mechanisch beademde IC-patiënten wordt in verband gebracht met aanzienlijke zorggerelateerde kosten (Paling et al, 2017). In een onderzoek uitgevoerd van 2002 tot 2006 werden de gemiddelde incrementele kosten van longontsteking door *S. aureus* in vergelijking met een controlegroep zonder longontsteking gerapporteerd als \$101.660 (Restrepo et al, 2010). Evenzo suggereert een analyse van particulier verzekerde patiënten opgenomen op een IC tussen 2006 en 2012 dat longontsteking door *S. aureus* verband hield met een gemiddelde overmatige of incrementele kostenpost van \$100.000 vergeleken met de geïntubeerde (controle) IC-patiënten (Kyaw et al, 2015).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de incidentie en prevalentie van

longontsteking door *S. aureus* die optreedt in elke specifieke subgroep in de patiëntenpopulatie (Gaensbauer 2017). Schattingen geven aan dat longontsteking door *S. aureus* het vaakst voorkomt bij volwassenen (83,2 tot 84,3% van alle gevallen in de jaren 2012, 2009, 2006), gevolgd door neonaten/zuigelingen (geboorte tot 1 jaar) (11,2 tot 12,5% van de gemelde gevallen) en jongeren (12 jaar tot 17 jaar) (4,0 tot 4,3% van alle gevallen; HCUP 2017). Oudere pediatrie patiënten (vooral jongeren) lopen risico op het ontwikkelen van longontsteking door *S. aureus* en beademingsgeassocieerde longontsteking (VAP), wat leidt tot hoofd-halstrauma, zoals traumatisch hersenletsel (Hamele et al, 2016).

Tijdens infectie geeft *S. aureus* een aantal toxinen af, en *S. aureus* alfatoxine (AT) is een belangrijke virulentiefactor die leidt tot immuunontwijking, weefselinvasie en necrose (Wilke en Bubeck Wardenburg, 2010, Wu et al, 2019). De cruciale rol van AT in de pathogenese van *S. aureus* wordt ondersteund door diermodellen (dermonecrose, longontsteking, sepsis, endocarditis en mastitis) (Bramley et al, 1989; Bayer et al, 1997; Bubeck Wardenburg et al, 2008; Kobayashi et al, 2011; Powers et al, 2012) en door observationele onderzoeken bij mensen, waarbij de aanwezigheid van anti-AT-antilichamen tijdens ernstige infecties in verband werd gebracht met een verbeterd resultaat (Adhikari et al, 2012; Jacobsson et al, 2010; Ruotsalainen et al, 2008; Wu et al, 2018). Van AT-expressieniveau door kolonisatie van methicillinegevoelige *S. aureus* (MSSA) is gemeld dat het een marker is voor progressie naar VAP, wat impliceert dat AT een rol speelt bij VAP.

Antibiotica vormen de enige beschikbare interventie voor de behandeling van *S. aureus*-ziekten. Ondanks de introductie van nieuwe antibiotica tegen *S. aureus* vereist het optreden van resistentie nieuwe benaderingen voor het bestrijden van *S. aureus*-ziekten. Hoewel preventie van door *S. aureus* veroorzaakte, zorgverleningsgerelateerde infecties een belangrijk doel is voor de volksgezondheid, zijn er geen vaccins of passieve immunisatietherapieën in de handel verkrijgbaar (Argondizzo et al, 2021). Preventie richt zich momenteel op infectiebeheersing en beperkt profylactisch gebruik van antibiotica (bijv. voorafgaand aan operatie). Antimicrobiële profylaxe moet inderdaad worden beperkt tot specifieke, goed geaccepteerde indicaties om hoge kosten, toxiciteit en antimicrobiële resistentie te vermijden (Enzler et al, 2011). In een recent onderzoek werd vastgesteld dat systemische antibiotica bij met *S. aureus* gekoloniseerde patiënten niet effectief waren voor het verminderen van de kolonielast en het voorkomen van *S. aureus*-VAP (Stulik et al. 2017). Er zijn op basis van anekdotische gegevens topische dekolonisatieregimes voorgesteld voor dragers van *S. aureus*, aangezien neusdragerschap een risicofactor is voor ziekenhuisinfectie (Muñoz et al, 2008; Bode et al, 2010, Hantisch et al, 2020). Dekolonisatie-inspanningen waren echter niet consistent effectief en werden niet universeel geïmplementeerd (Kluytmans et al, 1996; Perl et al, 2002; Kalmeijer et al, 2002, Kuraitis and Williams 2018). Verschillende profylactische behandelingsopties met antibiotica blijken niet effectief bij het voorkomen van *S. aureus*-VAP, waarmee de dringende behoefte

aan betere therapeutische alternatieven voor de preventie van longontsteking door *S. aureus* wordt onderstreept (Burnham 2017; Stulik et al 2017).

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- Het beoordelen van het effect van suvratoxumab op het verminderen van de incidentie van nosocomiale pneumonie door alle oorzaken .

Secundair:

- Het beoordelen van de veiligheid van een enkele IV-dosis suvratoxumab.
- Het beoordelen van het effect van suvratoxumab op het verminderen van de incidentie van nosocomiale pneumonie door alle oorzaken of overlijden.
- Het beoordelen van het effect van suvratoxumab op het verminderen van de incidentie van nosocomiale *S. aureus* pneumonie.
- Het beoordelen van het effect van suvratoxumab op het verminderen van de incidentie van langdurige nosocomiale pneumonie veroorzaakt door *S. aureus*.
- Het meten van het effect van suvratoxumab op de omvang van het gebruik van gezondheidszorg.
- Het beoordelen van de serum-PK van suvratoxumab.
- Het beoordelen van de serum ADA-responsen op suvratoxumab.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie ter beoordeling van de werkzaamheid van een enkele IV-dosis suvratoxumab (5000 mg) bij mechanisch beademde proefpersonen op de IZ die een hoog risico lopen op infecties met *S. aureus* en die momenteel vrij zijn van actieve *S. aureus*-gerelateerde ziekte maar die gekoloniseerd zijn met *S. aureus* in de onderste luchtwegen. Er zullen ongeveer 564 proefpersonen worden ingeschreven en gerandomiseerd in ongeveer 200 centra wereldwijd. Proefpersonen in deze studie zijn volwassen (18 tot 65 jaar) en adolescente proefpersonen (12 tot < 18 jaar) op de IZ, die gedurende \* 3 dagen mechanische beademing nodig hebben en die gekoloniseerd zijn met *S. aureus* in de onderste luchtwegen, maar momenteel vrij zijn van actieve *S. aureus*-gerelateerde ziekte. Proefpersonen worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 (282:282) om een enkelvoudige IV-dosis suvratoxumab (5000 mg) of placebo te ontvangen. De randomisatie wordt gestratificeerd naar het al dan niet ontvangen van systemische anti-*S. aureus* behandeling met systemische antibiotica en naar geografische regio. Na toediening van het onderzoeksmiddel op dag 0 worden proefpersonen gevolgd tot en met dag 90 (en voor een subgroep van ongeveer 100 proefpersonen voor PK en ADA tot en met dag 90 en gevolgd voor veiligheid tot en met dag 180).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

één enkele dosis van 5000 mg suvratoxumab of placebo toegediend via intraveneuze infusie op D0 van V2.

### **Inschatting van belasting en risico**

Mogelijke voordelen van deelname aan dit klinische onderzoek zijn:

- Suvratoxumab kan de ontwikkeling van longontsteking voorkomen, maar zeker is dat niet.
- In dit onderzoek kan de studiedeelnemer ook een placebo krijgen. Indien de studiedeelnemer placebo krijgt, wordt er geen preventieve behandeling gegeven (deze preventie richt zicht op infectiebeheersing, echter zijn er geen preventieve behandelingen die effectief blijken te zijn)
- Onderzoek zal artsen helpen om meer te weten te komen over suvratoxumab . Dit kan in de toekomst ten goede komen van anderen met een vergelijkbaar gezondheidsprobleem.

Nadelen van het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen van suvratoxumab.
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek.
- dat de studiedeelnemer extra tijd kwijt is.
- (extra) testen.
- dat de studiedeelnemer afspraken heeft waaraan hij/zij zich moet houden.

Conclusie:

Antibiotica vormen de enige beschikbare interventie voor de behandeling van S. aureus-ziekten. Ondanks de introductie van nieuwe antibiotica tegen S. aureus vereist het optreden van resistentie nieuwe benaderingen voor het bestrijden van S. aureus-ziekten. Hoewel preventie van door S. aureus veroorzaakte, zorgverleningsgerelateerde infecties een belangrijk doel is voor de volksgezondheid, zijn er geen vaccins of passieve immunisatietherapieën in de handel verkrijgbaar (Argondizzo et al, 2021). Preventie richt zich momenteel op infectiebeheersing en beperkt profylactisch gebruik van antibiotica (bijv. voorafgaand aan operatie). Antimicrobiële profylaxe moet inderdaad worden beperkt tot specifieke, goed geaccepteerde indicaties om hoge kosten, toxiciteit en antimicrobiële resistentie te vermijden (Enzler et al, 2011). In een recent onderzoek werd vastgesteld dat systemische antibiotica bij met S. aureus gekoloniseerde patiënten niet effectief waren voor het verminderen van de kolonisatielast en het voorkomen van S. aureus-VAP (Stulik et al. 2017).

## **Contactpersonen**

## Publiek

Aridis Pharmaceuticals, Inc.

University Avenue, Building B 983  
Los Gatos CA 95032-7637  
US

## Wetenschappelijk

Aridis Pharmaceuticals, Inc.

University Avenue, Building B 983  
Los Gatos CA 95032-7637  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen (18 [tenzij anders aangegeven door lokale wetgeving van het land] tot 65 jaar oud) of adolescent (12 tot < 18 jaar oud [tenzij anders aangegeven door lokale wetgeving van het land]) op het moment van screening.
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en schriftelijke geïnformeerde instemming en eventuele lokaal vereiste autorisatie (bijv. Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPPA] in de Verenigde Staten [VS], richtlijn gegevensbescherming van de Europese Unie [EU] in de EU) verkregen van de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger (legally acceptable representative, LAR) voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures, waaronder screeningsevaluaties.

3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (inclusief adolescenten) die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner moeten bij inschrijving bewijs hebben dat ze niet zwanger zijn en een negatieve zwangerschapstest hebben vóór toediening van het onderzoeksmiddel.  
- Vruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen die niet chirurgisch steriel zijn (d.w.z. bilaterale oöforectomie of volledige hysterectomie), premenarchaal of postmenopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden zonder menstruatie zonder een alternatieve medische oorzaak).
4. Tracheaal of bronchusstaal positief door polymerasekettingreactie (PCR) voor *S. aureus* binnen 36 uur voorafgaand aan randomisatie. Opmerking: het tijdvenster van 36 uur wordt bepaald door het tijdstip van staalafname.
5. Nu geïntubeerd en op mechanische beademing op de IZ.
6. Verwacht wordt dat gedurende \* 3 dagen geïntubeerd en mechanisch beademd blijft op basis van de schatting van de onderzoeker.
7. Geen diagnose van nieuw ontstane pneumonie binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie (proefpersonen met bewijs van opgeloste pneumonie komen in aanmerking).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. De proefpersoon is stervende en het is onwaarschijnlijk dat hij/zij een week na randomisatie overleeft, ondanks de toediening van adequate antibiotica en ondersteunende zorg, op basis van klinisch oordeel van de hoofdonderzoeker (PI).
2. Acute bevestigde of vermoede actieve *S. aureus*-ziekte bij inschrijving in de studie en dosering van het onderzoeksmiddel (kolonisatie is aanvaardbaar volgens inclusie criterium 4).
3. Actieve longziekte die het vermogen om pneumonie te diagnosticeren zou aantasten, zoals actieve tuberculose of schimmelziekte, obstructie van longkanker, groot empyeem, cystische fibrose of acuut respiratoir distress-syndroom met opacificatie van de long.
4. Ontvangst van systemische antibiotica tegen *S. aureus* gedurende > 48 uur binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie die als actief worden beschouwd tegen de *S. aureus*-stam waarmee de proefpersoon is gekoloniseerd of verwachte aanhoudende ontvangst van systemische antibiotica tegen *S. aureus*.
5. Acute fysiologie en chronische gezondheidsevaluatie (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE)-II-score  $\geq 25$  (als de Glasgow Comaschaal [GCS]-score  $> 5$  is) of  $\geq 30$  (als de GCS-score  $\leq 5$  is) of SOFA-score  $\geq 9$  op het moment van randomisatie.  
-NB: Vasopressoren die alleen worden gebruikt om de cerebrale perfusiedruk te verbeteren (bijv. subarachnoïdale bloeding) worden niet ingevoerd in de berekening van de cardiovasculaire component van de SOFA-score.
6. Ontvangst van een experimentele geneesmiddelbehandeling binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.
7. Eerdere ontvangst van een mAb binnen 60 dagen voorafgaand aan randomisatie.

8. Proefpersonen met een CD4-telling van < 200 als gevolg van gevorderde infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Proefpersonen met een voorgeschiedenis van hiv-infectie die zeer actieve antiretrovirale therapie hebben gebruikt en asymptomatisch door hiv-infectie gedurende ten minste 6 maanden kunnen worden ingeschreven.
9. Voorgeschiedenis van allergische ziekte of reacties die waarschijnlijk zullen worden verergerd door een bestanddeel van het onderzoeksmiddel.
10. Niet in staat om opvolging op lange termijn te voltooien gedurende ten minste 90 dagen na de dosis op basis van het oordeel van de onderzoeker.
11. Zwangere vrouw of moeder die borstvoeding geeft.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blindering:      | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Preventie             |

### Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 10-11-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 15                       |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | N/A          |
| Generieke naam: | Suvratoxumab |

## Ethische beoordeling

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 08-06-2022             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 24-07-2022             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 19-08-2022             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| 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                     |
|----------------|------------------------|
| Ander register | 5331885                |
| EudraCT        | EUCTR2021-004979-14-NL |
| CCMO           | NL81137.028.22         |