

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter fase 1b/2a studie ter evaluatie van de behandeling met bacteriofagen in vernevelde vorm bij ambulante volwassenen met cystic fibrosis (CF) met chronische pulmonale infectie met *Pseudomonas Aeruginosa* (PsA).

Gepubliceerd: 23-01-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primair eindpunt: Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van verneveld BX004-A bij CF-patiënten met chronische PsA-longinfectie. Secundair eindpunt: Het evalueren van het effect van BX004-A op sputum PsA-belasting, longfunctie, frequentie van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53309

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMX-04-001

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Chronische Pseudomonas aeruginosa longinfectie, cystic fibrosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BiomX Ltd.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bacteriofaag behandeling, Cystic Fibrose, Pseudomonas Aeruginosa, Verneveld

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De veiligheid en verdraagbaarheid van verneveld BX004-A bij CF-patiënten met chronische PsA-longinfectie.

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van BX004-A op sputum PsA-belasting, longfunctie, frequentie van APE's en kwaliteit van leven op verschillende tijdstippen.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Cystic fibrosis (CF) is een autosomaal recessieve ziekte die ontstaat door een mutatie in het gen dat codeert voor de door adenosinetrifosfaat (ATP) aangedreven chloride-ionenkanaal CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). In de longen leiden CFTR-mutaties tot verminderde mucociliaire klaring, progressieve obstructieve longziekte en chronische luchtweginfecties, die een belangrijke oorzaak zijn van morbiditeit en mortaliteit bij CF-patiënten. Pseudomonas aeruginosa (PsA) is de meest voorkomende longziekte bij CF-patiënten. Chronische PsA-longinfectie is een onafhankelijke risicofactor voor versneld verlies van longfunctie en verminderde overleving. Chronische PsA-infectie resulteert vaak in een mucoïde bacterieel fenotype en de vorming van biofilms die bacteriën ongevoelig maken voor antimicrobiële therapie. De

uiteindelijke verwerving van multiresistente (MDR) PsA-stammen en antibioticaresistente PsA-biofilms die moeilijk te bestrijden zijn, geeft CF-patiënten weinig beschikbare behandelingsopties. Na verloop van tijd leiden chronische longinfecties tot overmatige ontsteking en bronchiëctasie, wat ofwel een longtransplantatie of overlijden tot gevolg heeft. Lytische bacteriofaagtherapie biedt een nieuw alternatief voor antibiotica bij de behandeling van chronische PsA-infecties, waaronder die met MDR-stammen en biofilmvorming. Bacteriofaagtherapie (BT) wordt al meer dan 100 jaar gebruikt, met name in Oost-Europa, waar meerdere case reports de veiligheid en verdraagbaarheid van BT met weinig bijwerkingen hebben aangetoond. Tot op heden is BT echter niet goedgekeurd als therapie. Inhalatie BT heeft het voordeel dat hogere geneesmiddelconcentraties worden bereikt op de plaats van infectie zonder de systemische blootstelling en bijwerkingen van IV of enteraal toegediende therapie. Tot op heden zijn er geen placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studies uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Primair eindpunt:

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van verneveld BX004-A bij CF-patiënten met chronische PsA-longinfectie.

Secundair eindpunt:

Het evalueren van het effect van BX004-A op sputum PsA-belasting, longfunctie, frequentie van APE's en kwaliteit van leven op verschillende tijdstippen.

Onderzoeksopzet

Het klinische programma voor BX004-A zal worden gestart met een fase 1b/2a gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van tweemaal daags geïnhaleerde bacteriofagen (BX004-A) gedurende maximaal 10 dagen. In Nederland worden proefpersonen gevraagd deel te nemen aan deel 2 van de studie. Deze studie is beschrijvend en opgezet om het behandelingseffect te evalueren van tweemaal daags BX004-A als aanvulling op standaard geïnhaleerde antibiotica in de setting van CF-achtergrondtherapie.

Proefpersonen zullen bacteriofagen krijgen naast hun gebruikelijke inhalatie antibiotica-regime, zodat ze de juiste antimicrobiële dekking krijgen volgens hun gebruikelijke schema, en zullen worden opgenomen in een veiligheidsfollow-up van 6 maanden. De safety assessments omvatten telefonisch contact 28 dagen en 6 maanden na de laatste dosis studiemedicatie om bijwerkingen (AE's) te beoordelen. Een Data Monitoring Committee (DMC) bewaakt de veiligheid tijdens het onderzoek. De sponsor wordt gedeblindeerd nadat alle proefpersonen het bezoek op dag 28 hebben voltooid, zodat topline results kunnen worden gegenereerd voorafgaand aan volledige gegevensanalyse na het laatste telefoongesprek na 6 maanden.

De studie omvat een screeningsperiode gevolgd door een behandelingsperiode, bestaande. Proefpersonen worden in de studie geïncubeerd als ze zijn geïnfecteerd met PsA met een minimale dichtheid van 10^5 CFU/gram sputum en alle PsA-morfotypes gevoelig zijn voor ten minste één bacteriofaag in BX004-A. In aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd (2:1) om gedurende 10 opeenvolgende dagen ofwel tweemaal daags een hoge dosis geïnhaleerd BX004-A (minimaal n=16) of placebo (minimaal n=8) te krijgen naast hun gebruikelijke regime van geïnhaleerde antibiotica. Na 10 dagen behandeling met het onderzoeksmiddel zullen alle proefpersonen stoppen met geïnhaleerd BX004-A of placebo en doorgaan met de geïnhaleerde antibiotica volgens hun gebruikelijke regime. De standaard voor geïnhaleerd antibioticum dat dagelijks wordt toegediend van dag 1-28 dient ongewijzigd te blijven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ofwel tweemaal daags 'high dose' geïnhaleerd BX004-A of placebo gedurende 10 opeenvolgende dagen naast het gebruikelijke regime van geïnhaleerde antibiotica.

Inschatting van belasting en risico

Lytische bacteriofaagtherapie biedt een nieuw alternatief voor antibiotica bij de behandeling van chronische PsA-infecties bij CF-patiënten.

Potentieel voordeel:

De chronische PsA-longinfectie van proefpersonen kan verbeteren door deel te nemen aan dit onderzoek en zij kunnen zich beter gaan voelen. Dit kan echter niet worden gegarandeerd, vooral niet als ze een placebo krijgen (randomisatieverhouding 2:1).

Op basis van het algemene begrip van het veiligheidsprofiel van faag, met inbegrip van de uitkomsten van de compassionate faagbehandelingen die in deze indicatie worden gerapporteerd, wordt aangenomen dat voor cases van chronische PsA-longinfecties, geassocieerd met verhoogde morbiditeit, het risico van toediening van vernevelde faag, dat grondig is gekarakteriseerd voor intrinsieke veiligheid en ontwikkeld om te voldoen aan vooraf bepaalde specificaties voor veiligheidsparameters, zoals endotoxinen, exotoxinen en steriliteit, laag is.

Belasting - Proefpersonen ondergaan de volgende tests/beoordelingen gedurende een periode van 6 maanden, waarbij de grootste belasting in de eerste 28 dagen ligt:

Venapunctie: 2 keer;

CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised): 3 keer;

CFRSD-CRISS (Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary - Chronic Respiratory Infection Symptom Score: dagelijks in te vullen door de proefpersoon van dag 1

tot dag 38;
Lichamelijk onderzoek van de longen: 6 keer;
Lengte, gewicht en BMI: 4 keer;
SpO₂, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, hartslag en temperatuur: 6 keer;
Verzamelen van sputum (spontaan geleverd door hoesten of door sputuminductie te ondergaan): 7 keer;
Voor WOCBP-urinezwangerschapstest: 2 keer;
Spirometrie: 6 keer;
Dagelijks medicijn dagboek bijhouden: gedurende 10 dagen.

Mogelijke risico's en ongemakken van de procedures die proefpersonen tijdens het onderzoek kunnen ervaren:

- Bloedafname: Het risico van bloedafname omvat ongemak op de plaats van de bloedafname met blauwe plekken, bloedingen, pijn en/of roodheid op de plaats van de prik, infectie of flauwvallen. Zeer zelden kunnen proefpersonen een infectie in hun bloed krijgen of kan zich een bloedstolsel vormen. In zeer zeldzame gevallen kan de naald een zenuw of een bloedvat beschadigen.
- Procedures voor sputuminductie: Als proefpersonen sputuminductie ondergaan, kunnen ze lichte bronchospasmen ervaren door de medicatie die wordt gegeven om sputum op te hoesten.
- Proefpersonen wordt gevraagd vragenlijsten in te vullen. Bij sommige vragen kunnen ze zich angstig of gespannen voelen. Deelnemers hoeven geen vragen te beantwoorden die hen spanningen geeft.

Zeldzaam risico: Anafylactische reactie (waaronder netelroos, jeuk, tremor, zwelling van het gezicht en/of nek, hypotensie, moeite met ademen, stikken, misselijkheid, braken, duizeligheid of flauwvallen).

Tijdens de fabricage van BX004-A worden schadelijke stoffen gemaakt door PsA, zoals endotoxine en exotoxine, verwijderd uit het uiteindelijke onderzoeksmiddel. Het is echter altijd mogelijk dat een kleine hoeveelheid bacterieel endotoxine of exotoxine aan het verwijderingsproces ontsnapt en aanwezig is in de flesjes bacteriofaag die proefpersonen ontvangen.

Het is mogelijk dat de PsA-stammen die proefpersonen in hun longen hebben, resistent worden tegen de bacteriofagen in BX004-A en hierdoor mogelijk niet veel voordeel of klinische verbetering behalen met BX004-A.

Contactpersonen

Publiek

BiomX Ltd.

Einstein St. 22, Floor 5
Ness Ziona 7414003
IL

Wetenschappelijk

BiomX Ltd.

Einstein St. 22, Floor 5
Ness Ziona 7414003
IL

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)

1. Cystic fibrosis-patiënten met chronische *Pseudomonas aeruginosa* longinfectie die standaard CF-medicatie krijgen
2. Leeftijd ≥ 18 jaar
3. FEV1 $\geq 40\%$ voorspeld
4. Klinisch stabiele longziekte
5. Bereid en in staat om adequate sputumsamples te geven, op welke manier dan ook (spontaan opgehoest, geïnduceerd, thuis of in de kliniek)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor bacteriofagen, simethicon of hulpstoffen in de formulering

2. Ontvangst van eerdere bacteriofaagtherapie (BT) binnen de 6 maanden voorafgaand aan de screening
3. Herstel van Burkholderia-soorten uit de luchtwegen binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening
4. Wordt momenteel behandeld voor allergische bronchopulmonale aspergillose
5. Momenteel onder behandeling voor actieve infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën
6. Voorgeschiedenis van ernstige neutropenie
7. Longtransplantatie in voorgeschiedenis
8. Orgaantransplantatie in voorgeschiedenis
9. Voorgeschiedenis van of primair immunodeficiëntiesyndroom
10. Start of wijziging van het type CF-modulatortherapie minder dan 3 maanden voorafgaand aan de screening
11. Zwanger (of van plan zwanger te worden) of vrouw die borstvoeding geeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-06-2023
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
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	EUCTR2022-003810-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05010577
CCMO	NL83488.000.23