

Een open-label, gerandomiseerde, klinische studie naar het gebruik van teicoplanine als infectieprofylaxe bij kinderen met acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 17-07-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506546-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Safety run-in: Primaire doel: De veiligheid beoordelen van i.v. teicoplanine profylaxe, toegediend op 3 dagen per week met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54113

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pro-Teico studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML, bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, Antibiotica profylaxe, Leukemie bij kinderen, Teicoplanine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Safety run-in:

Het aantal waargenomen DLT's.

Randomized controlled trial:

1. De (eerste) met een bloedkweek bewezen VGS-infectie tijdens de initiële AML-behandeling;
2. Datum van de met een bloedkweek bewezen VGS-infectie.

Secundaire uitkomstmaten

Safety run-in:

PK-parameters van teicoplanine, onder andere: C_{ss,max}; C_{ss,min}; T_{ss,max}; "Area under the curve", "Klaring" (intercompartimentaal, totaal, renale fractie), T_{1/2} (halfwaardetijd), verdelingsvolume (centraal en perifeer)

Randomized controlled trial:

1. Het aantal met een bloedkweek bewezen sepsis veroorzaakt door elke mogelijke bacterie
2. Resultaten van alle positieve bloedkweeken
3. Infectie-gerelateerde (pediatrische) intensive care opnames
4. Het aantal episodes/opnames met (neutropene) koorts; dagen met koorts (met

of zonder neutropenie), dagen met febriele neutropenie, dagen met neutropenie

5. Infectie-vrije overlevingstijd d.w.z. tijd van diagnose tot aan de eerste, met een bloedkweek bewezen, sepsis.

6. Infectie-gerelateerde mortaliteit

7. Aantal dagen tot aan het herstel van het aantal neutrofielen (ANC of $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ten opzichte van de nadir)

8. Resistentiepatronen van pathogene isolaten uit bloedkweeken

9. Incidentie van resistente bacteriën uit (reguliere) inventarisatiekweeken van de keel en het rectum, bijvoorbeeld Vancomycine-Resistente Enterokokken.

10. Bijwerkingen met speciale interesse (zie protocol sectie 8.2.4.)

11. Serious adverse events/ernstige bijwerkingen (zie protocol 8.2.3.)

12. Gebruik van (andere) antibiotica, antischimmel- en antivirale middelen

13. Serum creatinine levels

14. Serum teicoplanine levels

15. Cumulatieve incidentie van recidief

16. "Event-free survival"

17. "Overall survival"

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen met acute myeloïde leukemie (AML) lopen, als gevolg van de intensieve behandeling, een hoog risico op ernstige infecties. Viridans Groep Streptokokken (VGS) zijn bacteriën die bij 1 op de 3 à 4 kinderen een bloedvergiftiging, ook wel sepsis genoemd, veroorzaken gedurende de AML behandeling. Een VGS-sepsis is geassocieerd met een hoog risico op ernstige bijwerkingen en overlijden. Door een gebrek aan evidence-based richtlijnen en

angst voor het ontstaan van resistentie voor de gebruikte antibiotica wordt er niet standaard antibiotica gebruikt om VGS-sepsis te voorkomen. Recent heeft een retrospectieve studie aangetoond dat er geen VGS-sepsis meer optrad gedurende de behandeling van kinderen met AML als het antibioticum teicoplanine in de weken tussen de chemokuren in 3x/week toegediend werd. Echter, de veiligheid en werkzaamheid van dit doseerschema is alleen formeel onderzocht in volwassenen (zonder AML én in therapeutische setting) en de manier waarop het lichaam omgaat met teicoplanine (farmacokinetiek) met dit doseerschema is niet in kinderen onderzocht. De Pro-Teico studie wil dit in een groter onderzoek onderzoeken. Teicoplanine is een antibioticum dat al jarenlang wordt gebruikt om infecties te behandelen bij zowel kinderen als volwassenen. Het wordt goed verdragen en kent weinig bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506546-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Safety run-in:

Primaire doel: De veiligheid beoordelen van i.v. teicoplanine profylaxe, toegediend op 3 dagen per week met een doseringsinterval van twee tot drie dagen bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde AML. Een patiënt is evalueerbaar voor het beoordelen van de veiligheid als er een dosisbeperkende toxiciteit optreedt tijdens een profylactische cyclus met teicoplanine. Of, als er geen dosisbeperkende toxiciteit is opgetreden, de patiënt ten minste 5 doseringen teicoplanine heeft gekregen in 2 opeenvolgende weken of als de patiënt ten minste tijdens 3 weken tijd in totaal, 6 van de 9 doseringen teicoplanine heeft gekregen, of 8 van de 12 doseringen of 10 van de 15 doseringen.

Secundaire doel: Het karakteriseren van PK-parameters van teicoplanine bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde AML.

Randomized controlled trial:

Primaire doel: Evalueren of de toediening van i.v. teicoplanine profylaxe tijdens de behandeling van kinderen met nieuw gediagnosticeerde AML het aantal, met een bloedkweek bewezen, VGS-infecties kan verminderen.

De secundaire doelen staan beschreven in het protocol sectie 2.2

Onderzoeksopzet

Een internationale, multicenter, open-label, gerandomiseerde klinische studie welke voorafgegaan zal worden door een safety run-in (veiligheidsfase). Het ontwerp van de safety run-in omvat het "Rolling 6 design" en is gebaseerd op

dosisbeperkende toxiciteit (zie protocol sectie 3.2).

De steekproefgrootte voor de gerandomiseerde fase van het onderzoek is 122 patiënten. Het aantal patiënten dat in de safety run-in wordt geïnccludeerd is afhankelijk van de dosisbeperkende toxiciteit, maar kan variëren van 6 tot 24 proefpersonen (zie protocol sectie 3.2).

Er wordt een interim analyse uitgevoerd na inclusie van 75% van de evalueerbare patiënten (n=92). Zie protocol sectie 9.4.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventiegroep: het safety run-in cohort krijgt i.v. teicoplanine profylaxe 20 mg / kg / eenmaal daags drie keer per week via de centrale veneuze lijn (CVL), die alle AML-patiënten hebben. Het interval tussen twee toedieningen mag niet minder dan 48 uur en niet meer dan 72 uur zijn (bijv. maandag, woensdag en vrijdag of dinsdag, donderdag en zaterdag). De start van een cyclus met teicoplanine is gepland op dezelfde dag als de laatste gift van een chemokuur of binnen 72 uur erna en zal worden voortgezet tot een absoluut aantal neutrofielen van $\geq 0,5 \times 10^9/L$ na de nadir en/of het begin van de volgende chemotherapiekuur. De patiënten in de gerandomiseerde fase die aan de interventiearm zijn toegewezen, zullen doorgaan met dit doseringsschema indien dit als veilig wordt beschouwd, of met een gede-escaleerde dosis van 15 mg/kg/eenmaal daags driemaal per week als er dosis beperkende toxiciteit heeft opgetreden. Controlegroep: de controlegroep krijgt de standaard zorg (SOC), dus geen teicoplanine profylaxe wat in overeenstemming is met de lokale richtlijnen. Zie protocol voor details.

Inschatting van belasting en risico

Gevolgen van deelname aan het onderzoek zijn onder meer de toediening van teicoplanine, het risico op bijwerkingen en voorvallen en de aanvullende PK-bloedmonsters uit de CVL. Gezien de brede ervaring met het toedienen van teicoplanine in de therapeutische setting bij zowel volwassenen als kinderen en het algemeen milde toxiciteitsprofiel, wordt het risico van deelname aan dit onderzoek als laag beschouwd. De PK-bloedafnames zijn minimaal invasief aangezien dit via de CVL gebeurt. Elke patiënt met AML heeft een CVL. Gezien de verschillen in farmacodynamiek en farmacokinetiek, infectierisico, behandelprotocollen en overleving tussen volwassenen en kinderen met AML, kan een vergelijkbaar onderzoek bij volwassenen niet worden geëxtrapoleerd naar kinderen en dient dit bij kinderen onderzocht te worden. Zie protocol sectie 12.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Nieuw gediagnostiseerde AML patienten
- Geregistreerd zijn voor en start behandeling volgens NOPHO-DBH AML 2012 studieprotocol of een opvolgend protocol
- Leeftijd tussen 0-19 jaar
- Getekende toestemmingsverklaring door patient en of wettelijke vertegenwoordigers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acute promyelocyten leukemie
- Secundaire AML
- Down syndroom
- Pre-existente primaire immunodeficiëntie- Patiënten die voor andere aandoeningen dan leukemie, op reguliere basis antibiotica profylaxe tegen Gram-positieve bacteriën krijgen toegediend
- Patiënten die eerder een anafylactische reactie op teicoplanine en/of vancomycine hebben gehad (CTCAE grade ≥ 3)
- Patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1.73m² aan het begin van de studie
- Patiënten met een ernstig verminderd gehoor (CTCAE grade ≥ 3)
- Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Patiënten die deelnemen aan een andere klinische studie met een onderzoeks geneesmiddel, dat interfereert met de studiedoelstellingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-05-2021
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Targocid
Generieke naam:	Teicoplanine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2023-506546-23-00
EudraCT	EUCTR2020-000508-13-NL
CCMO	NL72779.041.20
Ander register	NTR nummer: Trial NL8130