

Prospectieve validatie en klinische evaluatie van een nieuwe posaconazol doseringsschema voor kinderen en jongeren met cystic fibrosis en Aspergillus infectie.

Gepubliceerd: 29-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

- In silico definitie van de meest optimale dosis posaconazol voor kinderen en jongeren met CF van 8 tot 17 jaar.- Beoordeel de prevalentie van Aspergillus-infectie bij kinderen en jongeren met CF van 8-17 jaar.- Een intensieve farmacokinetische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een nieuw posaconazol doseringsschema voor kinderen met cystic fibrosis

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Schimmelinfectieziekten
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Aspergillus infectie, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 777389. The Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aspergillus infectie, Cystic fibrosis, Fase 2/3, Posaconazol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gezien de dubbele doelstellingen voor deze studie, die tot uiting komt in het ontwerp, zijn er twee primaire eindpunten.

Primaire eindpunten:

- Voor validatie van het doseringsalgoritme: het aantal kinderen en jongeren met een CF- en Aspergillus-infectie in de leeftijd van 8 tot 17 jaar dat het vooraf gedefinieerde gebied bereikt onder de concentratietijdscurve (AUC) van posaconazol bij de eerste beoordeling (tussen dag 5 en 10) gebaseerd op de volwassen referentieconcentraties voor de behandeling van gevoelige pathogenen.
- Voor klinische werkzaamheid: het aantal kinderen met een negatieve sputumkweek voor Aspergillus-infectie na 3 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

- Het aantal kinderen en jongeren met CF en Aspergillus-infectie van 8 tot 17 jaar die het vooraf gedefinieerde gebied bereiken onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van posaconazol bij de tweede en derde beoordeling (dag 21-35 en EOT) op basis van de volwassen referentieconcentraties voor de behandeling van gevoelige pathogenen.

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van posaconazol te beoordelen.
- Om een **relatie tussen posaconazolblootstelling en toxiciteit te beoordelen.
- Geforceerd expiratoir volume (FEV1) op 3, 6 en 12 maanden na randomisatie om te beoordelen of posaconazol gunstig is voor CF-gerelateerde Aspergillus-infectie.
- Aspergillus in de luchtwegen (positieve sputumkweek) 6 en 12 maanden na randomisatie om te beoordelen of posaconazol CF-gerelateerde Aspergillus-infectie kan verwijderen.
- Niveaus van Aspergillus-specifiek IgG en IgE 3, 6 en 12 maanden na randomisatie om te beoordelen of posaconazol deze niveaus kan normaliseren.
- Luchtwegontsteking zoals gemeten door proteoomprofilering van sputum bij aanvang en 3 maanden na randomisatie om te evalueren of posaconazol de ontsteking kan dempen bij CF-gerelateerde Aspergillus-infectie.
- Klinische ernst van de ziekte (gemeten aan de hand van het aantal pulmonale exacerbaties, dagen met antibiotica en corticosteroïden, ziekenhuisopnames, verandering in FEV1, verandering in BMI) 3, 6 en 15 maanden na randomisatie om te beoordelen of posaconazol een gunstig klinisch effect heeft.
- Patiënt rapporteerde resultaten 3, 6 en 12 maanden na randomisatie om te beoordelen of posaconazol een gunstig effect heeft op het leven van mensen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic Fibrosis (CF) is de meest voorkomende erfelijke levensbeperkende ziekte bij Noord-Europese mensen en treft 90.000 mensen wereldwijd, met ongeveer

45.000 geregistreerd in het patiëntenregister van de European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Progressieve longschade veroorzaakt door terugkerende infecties en aanhoudende ontstekingen is de belangrijkste bepalende factor voor overleving met een mediane leeftijd 29-jarige leeftijd. Ongeveer 60% van de CF-patiënten is besmet met *A. fumigatus*, een alom aanwezige schimmel uit het milieu, en de aanwezigheid ervan wordt geassocieerd met een versnelde achteruitgang van de longfunctie. De helft van de met *Aspergillus* geïnfecteerde patiënten is <18 jaar oud. Er is geen bewijs voor de klinische behandeling van CF-gerelateerde aspergillusziekte. Een recent onderzoek toonde een grote variatie in de klinische praktijk bij CF-specialisten. Twee derde zou de kolonisatie van *Aspergillus* behandelen bij patiënten met CF en tweederde zou naast steroïden een antischimmelmiddel gebruiken bij de eerstelijnsbehandeling van CF-gerelateerde allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA). De resultaten van dit onderzoek ondersteunen het beperkte bewijs dat beschikbaar is om de behandeling van *Aspergillus*-infectie bij CF te begeleiden. Posaconazol, een van de 4 erkende triazol-antischimmelmiddelen met een goede werkzaamheid tegen *Aspergillus*-soorten, is gekozen als onderzoeksgeneesmiddel omdat het beter verdragen kan worden in vergelijking met itraconazol, minder toxiciteit en interacties tussen geneesmiddelen in vergelijking met voriconazol, en kan eenmaal daags worden toegediend. Posaconazol heeft een vergunning in Europa voor de preventie van invasieve aspergillus bij volwassen neutropenische patiëntenpopulaties en als bergingstherapie voor invasieve aspergillose. In een aantal studies is melding gemaakt van de veiligheid en verdraagbaarheid van het gebruik van posaconazol bij kinderen en jongeren met hematologische maligniteiten of chronische granulomateuze aandoeningen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan. Momenteel is er geen doseringsalgoritme beschikbaar om de dosering van posaconazol bij kinderen en jongeren met CF. In de klinische praktijk (op basis van feedback van individuele centra) heeft posaconazol vaak de voorkeur boven itraconazol als behandeling tegen schimmels wordt gestart bij kinderen met CF. Desalniettemin worden de voorgeschreven doseringen willekeurig gekozen omdat posaconazol niet is goedgekeurd voor gebruik bij patiënten <18 jaar en het onduidelijk blijft wat de optimale dosis voor deze leeftijdsgroep zal zijn.

Doel van het onderzoek

- In silico definitie van de meest optimale dosis posaconazol voor kinderen en jongeren met CF van 8 tot 17 jaar.
- Beoordeel de prevalentie van *Aspergillus*-infectie bij kinderen en jongeren met CF van 8-17 jaar.
- Een intensieve farmacokinetische studie van posaconazol bij een beperkt aantal kinderen en jongeren met een CF- en *Aspergillus*-infectie van 8 tot 17 jaar om de voorspelde dosis van het model te valideren en het voorgestelde doseringsalgoritme te optimaliseren.
- Prospectieve klinische evaluatie van het gedefinieerde doseringsregime van posaconazol bij kinderen en jongeren met een CF- en *Aspergillus*-infectie in de

leeftijd van 8 tot 17 jaar.

- Beoordeel de verdraagbaarheid en veiligheid van posaconazol bij kinderen en jongeren met een CF- en Aspergillus-infectie in de leeftijd van 8 tot 17 jaar.

- Beoordeel de klinische werkzaamheid van posaconazol wat betreft (1) klaring van Aspergillus uit de luchtwegen; (2) dempende luchtwegontsteking, en (3) klinische resultaten (gemeten aan de hand van het aantal pulmonale exacerbaties, dagen met antibiotica en corticosteroïden, ziekenhuisopnames, verandering in FEV1, verandering in BMI, CT-thoraxafwijkingen)

Onderzoeksopzet

Open-label, gerandomiseerde, multi-center studie.

Er is gekozen voor een open-label gerandomiseerd onderzoeksontwerp, omdat het primaire doel van het onderzoek de validatie van een doseringsschema voor posaconazol bij kinderen is en geen primair onderzoek naar de werkzaamheid is. We hebben ook rekening gehouden met de reeds bestaande zware behandelingslast van kinderen en jongeren met CF. De studie is gebaseerd op het valideren van een nieuw doseringsschema voor posaconazol. Daarnaast zullen we klinische en laboratoriumgegevens verzamelen om te evalueren of posaconazol een gunstig effect heeft wat betreft de klaring van de Aspergillus-infectie, het verminderen van ontstekingen en klinische resultaten. Deze gegevens zullen worden gebruikt voor een **toekomstige werkzaamheidsstudie.

Momenteel heeft posaconazol geen vergunning voor pediatrische patiënten. Het blijft onduidelijk wat de optimale dosis voor deze leeftijdsgroep zal zijn. De eerste fase van het onderzoeksvoorstel is om in silico de optimale dosis te definiëren voor patiënten met CF van 8-17 jaar. Voor dit doel zal de nieuwe vaste orale formulering worden gebruikt, aangezien deze farmaceutische formulering de beste orale biologische beschikbaarheid heeft en behandeling in een poliklinische setting mogelijk maakt. Daarnaast worden aanbevelingen gedaan voor de orale suspensie. De kans op gebruik tijdens de huidige studie is laag omdat het bedrijf (MSD) een nieuwe orale oplossing bereidt met geoptimaliseerde biologische beschikbaarheid. Desalniettemin kunnen sommige patiënten de posaconazol-tabletten mogelijk niet slikken en hebben zij de drank nodig.

We zullen een doseringsalgoritme voor posaconazol afleiden, zowel voor de orale oplossing als voor de tablet met vertraagde afgifte, door gebruik te maken van in silico-modellering, wat een geprefereerd nieuw hulpmiddel is om uitgebreide 'ouderwetse' PK-onderzoeken met een groot aantal monsters per patiënt wordt genomen. De Groep modellering en simulatie (MSWP) van de EMA is toegewijd aan het streven naar een grotere integratie van modellering en simulatie in de ontwikkeling en regulerende beoordeling van geneesmiddelen. De EMA beschouwt deze methodologie als een krachtig hulpmiddel om de mogelijkheid te bieden om de efficiëntie van de medicijnontwikkeling te verbeteren. Het wordt specifiek als waardevol beschouwd bij pediatrische patiënten.

[<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/modeling-simulation-working-party>]. We zullen state-of-the-art modelleringstechnieken gebruiken om de dosis posaconazol te definiëren, die verder zal worden verbeterd door volledige PK-gegevens in een klein cohort (n =

24) patiënten. Bijgevolg zal de gedefinieerde optimale dosis worden gebruikt in de studiepopulatie voor validatie.

De zorg voor kinderen en jongeren met CF is goed gestructureerd en daar zal deze studie op inspelen. De screeningfase van het onderzoek wordt gekenmerkt door een onderzoek met lage intensiteit en zal gebruik maken van monsters en klinische gegevens die worden verzameld tijdens regelmatige kliniekbezoeken. Voor het interventieonderzoek is het merendeel van de studiebezoeken bedoeld om te worden gecombineerd met regelmatige klinische bezoeken, zodat het aantal extra studiebezoeken beperkt is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screeningsfase: Sputummonsters worden verkregen als onderdeel van de standaard zorg, samen met de bloedmonsters die ten minste eenmaal per jaar worden genomen als standaard zorg. Het sputummonster en bloedmonster wat nodig is voor de screening wordt samen met de bemonstering voor de standaard zorg afgenomen. Interventiefase: Groep 1: Patiënten in groep 1 worden gedurende 12 weken behandeld met posaconazol. Patiënten worden verdeeld in 3 gewichtsgroepen (<30 kg; 30-40 kg; > 40 kg) om de voorspelde dosis te valideren. Vierentwintig patiënten zullen een intensieve PK-bemonstering ondergaan tussen dag 5-10 van behandeling met oraal posaconazol. De patiënten worden één dag opgenomen in het ziekenhuis en krijgen een infuus voor het afnemen van de bloedmonsters. Alle patiënten die posaconazol krijgen, komen tussen dag 5 en 10 en tussen dag 21 en 35 voor extra bezoeken binnen; en aan het einde van de behandeling voor monitoring van therapeutische geneesmiddelen (TDM) en veiligheidsbloed (bijv. hematologie en biochemiebloed) (WP IIIb; beperkte TDM-bemonsteringsstrategie om het model verder te verbeteren en de resterende variabiliteit te verminderen). Extra TDM-metingen worden uitgevoerd als de blootstelling onvoldoende is op de 2 gedefinieerde tijdstippen. Aan het einde van de behandeling zullen patiënten de volgende beoordelingen ondergaan: longfunctie (FEV1), bloedmonster voor Aspergillus-IgE en -IgG, veiligheidsmonitoring van bloed, schimmelkweek op sputum sputum, sputumontstekingsmarkers, BMI, pulmonale exacerbaties, dagen op i.v. antibiotica en orale corticosteroïden, kwaliteit van leven, door de patiënt gerapporteerde resultaten, kwaliteit van leven (QoL; CFQ-R leeftijdspecifiek). (CT-thorax optioneel). Groep 2: Patiënten in groep 2 (geen antischimmelbehandeling) komen binnen 12 weken (+/- 2 weken om studiebezoek te combineren met routinematige polikliniekafpraak) en ondergaan de volgende beoordelingen: Longfunctie (FEV1), bloedmonster voor Aspergillus- IgE en -IgG, schimmelkweek op sputum, sputum inflammatoire markers, BMI, pulmonale exacerbaties, dagen op iv antibiotica en orale corticosteroïden, kwaliteit van leven (QoL: CFQ-R leeftijdspecifiek), door de patiënt gerapporteerde resultaten. (CT-borst optioneel).

Inschatting van belasting en risico

De belasting van dit onderzoek is laag tot matig.

De overgrote meerderheid van de studiebezoeken is bedoeld om samen te vallen met de reguliere klinische beoordelingen. Aangezien longfunctietests en sputumkweeken worden opgenomen als onderdeel van de standaardzorg, zullen deze

niet de belasting van deelname aan het screeninggedeelte van ons onderzoek vergroten. Bloedmonsters worden ten minste jaarlijks genomen bij kinderen met CF en we zullen proberen de bloedmonsters die nodig zijn voor het screeningsgedeelte van de studie (Aspergillus-serologie) zoveel mogelijk te combineren (screening van kinderen en jongeren tijdens klinisch jaarlijks evaluatiebezoek).

Voor patiënten die gerandomiseerd zijn om posaconazol te krijgen, zijn nog eens 3 studiebezoeken nodig om de plasmaconcentraties en veiligheid van posaconazol te beoordelen. Vierentwintig patiënten zullen een PK-curve van 8 uur ondergaan, inclusief het inbrengen van een i.v.-lijn en opname op de dagopname afdeling van het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

piazza di Sant'Onofrio 4
Rome 00165
IT

Wetenschappelijk

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

piazza di Sant'Onofrio 4
Rome 00165
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor de screeningsfase van het onderzoek (n=1500)

1. Gediagnosticeerd met CF (genetische diagnose en/of abnormale zweettest en klinische fenotype van longziekte.
2. Leeftijd $\geq$ 8 jaar en <18 jaar.
3. In staat om een sputummonster te produceren (spontaan of geïnduceerd sputum)
4. Informed consent gegeven

Inclusiecriteria voor de posaconazol-studie (n=135)

1. Gediagnosticeerd met CF (genetische diagnose en klinisch fenotype van longziekte).
2. Leeftijd $\geq$ 8 jaar en <18 jaar.
3. Lichaamsgewicht ≥ 20 kg
4. Tekenen van Aspergillus-infectie zoals gedefinieerd voor deze studie.
5. Klinisch stabiele toestand zonder een significante verandering in longfunctie (FEV1 $\pm$ 10%) of significante verergering van ademhalingsymptomen in de maand voorafgaand aan ondertekening van de ICF
6. In staat om longfunctietest uit te voeren (FEV1%).
7. In staat om een sputummonster te produceren (spontaan of geïnduceerd sputum)
8. Informed consent gegeven
9. Indien vrouwelijk en in vruchtbare leeftijd moet de proefpersoon effectieve anticonceptie gebruiken (en moet akkoord gaan om ermee door te gaan tot 7 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor de screeningsfase (n=1500)

1. Niet-CF-longaandoening
2. Leeftijd <8 jaar of ≥ 18 jaar
3. Lichaamsgewicht < 20 kg.
4. Kan geen sputummonster leveren
5. Geen informed consent

Exclusiecriteria voor de posaconazol-studie (n=135)

1. Niet-CF-longaandoening
2. Leeftijd <8 jaar of ≥ 18 jaar
3. Lichaamsgewicht <20 kg
4. Kan geen longfunctietest uitvoeren (FEV1%)

5. Kan geen sputummonster produceren (spontaan of geïnduceerd sputum)
6. Klinisch onstabiele toestand met significante verandering in longfunctie of significante verslechtering van ademhalings symptomen
7. Kan orale medicatie niet verdragen
8. Bekende overgevoeligheid voor itraconazol of posaconazol, of de hulpstoffen.
9. Op actieve transplantatielijst of transplantatieontvanger
10. Azoolresistente *Aspergillus* sp. gekweekt
11. Patiënten die terfenadine, ergotalkaloïden, astemizol, cisapride, pimozone, halofantrine, kinidine of HMG-CoA-reductaseremmers krijgen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. Simvastatine, lovastatine en atorvastatine)
12. Patiënten die omalizumab krijgen
13. In de afgelopen maand systemische schimmel-actieve antischimmelmiddelen ontvangen
14. Verkort of verlengd QT-interval
15. Hartfalen
16. ALT * 200 U / L
17. AST > 225 U / L
18. Alkalische fosfatase > 460 U / L
19. Bilirubine > 50 umol / l
20. eGFR < 20 ml / min / 1,73 m² (berekend met de Schwartz-formule)
21. Patiënten met bekende glucose-galactose malabsorptieproblemen
22. Zwangerschap of borstvoeding
23. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet van plan zijn anticonceptie te gebruiken.
24. Geïnformeerde toestemming niet gegeven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 18
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Noxafil
Generieke naam: Posaconazol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-01-2022
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2019-004511-31-NL

Register

CCMO

Ander register

ID

NL72882.091.21

Nog onbekend

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 26-07-2022

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

21-07-2022