

Een verkennend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van meerdere doses omalizumab (Xolair) voor cystische fibrose gecompliceerd door allergische broncho pulmonale aspergillose (ABPA)

Gepubliceerd: 24-09-2008 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Klinisch onderzoek om vast te stellen of Xolair veilig is en een positieve uitwerking heeft op adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen met cystische fibrose (CF) en ABPA. Alle patiënten die aan het onderzoek deelnemen zullen op dat moment...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33750

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

geen

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

mucoviscidose/taaislijmziekte/cystic fibrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Harrison Clinical Research Benelux
Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allergische broncho pulmonale aspergillose, cystische fibrose, omalizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling(en)

Om de efficiëntie van Xolair bij adolescenten en volwassen patiënten met cystische fibrose (CF) gecompliceerd met chronische of acute allergische bronchopulmonaire aspergillosis (ABPA) te beoordelen;

- zoals gemeten door het aandeel van de patiënten die nood hebben aan corticosteroïden na 6 maanden studiebehandeling
- zoals gemeten door de tijd tot afwijking van het door het protocol voorgeschreven steroïde afbouwschema

Veiligheidsdoelstellingen

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van hogere doses van Xolair in deze patiëntenpopulatie te onderzoeken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doestellingen

1. Beoordeling van het aantal ABPA exacerbaties tijdens de behandelingsperioden
2. Beoordeling van de veranderingen in FEV1 ten opzichte van baseline, gemeten

na 3 en 6 maanden van studie-behandeling, en met name de veranderingen tussen FEV1 gemeten vóór en na de eerste dosis in zowel de blinde als open-label behandelings perioden

3. Evaluatie van het aandeel van de patiënten die antwoorden op de behandeling met Xolair, waarin een antwoord wordt gedefinieerd door een daling van de systemische corticosteroïd dosis van 50% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde

4. Het meten van de tijd tot een status vrij van steroïden

5. Het beoordelen van de verandering van de gemiddelde dosis van rescue corticosteroïden in de tijd ten opzichte van baseline

6. Beoordeling van het aantal patiënten in iedere behandelde groep (Xolair / placebo) waarvan de dosis steroïden verlaagd is tot 5 mg na 6 maanden van de behandeling

7. Meting van het aantal stappen die nodig zijn voor verlaging van de dosis steroïden tot nul (of tot 5 mg of minder) na 6 maanden van de behandeling

8. Het meten van de Immunogeniciteit (anti-omalizumab antilichamen)

9. Het meten van PK / PD: Totale omalizumab niveaus, Vrije & Totale IgE

Verkennde doelstellingen

1. Beoordeling van de frequentie van het gebruik en de dosering van co-medicatie (dat wil zeggen: antibiotica, bronchodilatatoren) voor de behandeling van CF / ABPA

2. Beoordeling van CF / ABPA gerelateerd hospitalisaties. Vooraf geplande opnames voor iv antibiotica behandelingen (i.e. voor P.aeruginosa infectie)

zullen niet worden opgenomen in de beoordeling.

3. Beoordeling van de kwaliteit van leven zoals gemeten door Cystic Fibrosis

Questionnaire (gereviseerd) (CFQ-R)

4. Meting van verkennende Biomarkers: thymus- en activering-gereguleerde chemokine (TARC)

5. Meting van Fractionele Uitgeademde stikstofdioxide (FeNO)

6. Beoordeling van de 5 punt vragenlijst van de arts over de algemene beoordeling van de reactie op de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allergische bronchopulmonaire aspergillosis (ABPA) is een ernstige complicatie bij kinderen, adolescenten en volwassenen met cystic fibrosis (CF). Schattingen van de ABPA prevalentie gaan tot 15%. De daaruit voortvloeiende inflammatoire en obstructieve bronchopulmonaire schade kunnen klinische verslechtering van de CF veroorzaken.

De huidige behandeling bestaat uit een landurige toediening van orale en inhalatoire corticosteroiden (OCS, ICS), die worden getitreerd tegen klinische respons, bijwerkingen en het meten van het totaal serum-IgE-gehaltes. Orale itraconazol en / of ingeademd amfotericine worden gebruikt door sommige centra om het gebrek van OCS te beperken, maar dit is nog altijd omstreden.

Doel van het onderzoek

Klinische onderzoek om vast te stellen of Xolair veilig is en een positieve uitwerking heeft op adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen met cystische fibrose (CF) en ABPA. Alle patiënten die aan het onderzoek deelnemen zullen op dat moment orale corticosteroiden (steroïde pillen) nemen voor ABPA. We willen onderzoeken of het nemen van Xolair:

- patiënten helpt met steroïde pillen te stoppen (of te minderen);
- de ademhaling verbetert, gemeten met testen van de longfunctie (spirometrie);
- er voor zorgt dat een patiënt niet zo vaak opflakkingen van ABPA krijgt;
- veilig en aanvaardbaar is voor patiënten.

Dit is een verkennend klinisch onderzoek. Artsen gaven Xolair aan patiënten met CF en ABPA met hoopgevende resultaten, maar dit is de eerste keer dat het geneesmiddel zal worden getest in een onderzoek bij patiënten met CF en ABPA.

Onderzoeksopzet

Dit is een verkennende, gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie ter beoordeling van de werkzaamheid van meerdere dosissen omalizumab (Xolair) voor cystische fibrose gecompliceerd door allergische broncho pulmonale aspergillose (ABPA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

De twee groepen die we in dit onderzoek vergelijken zijn: 1. Patiënten die een behandeling met Xolair ontvangen 2. Patiënten die een behandeling met een placebo ontvangen Dat betekent dat van de 60 personen die deelnemen aan het onderzoek, er 40 Xolair zullen ontvangen en 20 placebo, gedurende 6 maanden. Dit is het eerste deel van het onderzoek (dubbelblind). Alle deelnemers zullen een behandeling met Xolair worden aangeboden tijdens de laatste 6 maanden van het onderzoek. Dit is het tweede deel van het onderzoek (openlabel).

Inschatting van belasting en risico

Sommige mogelijke bijwerkingen van gebruik van het studiegeneesmiddel (Xolair):

- Allergische reacties - dit zijn de ernstigste bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die Xolair nemen, maar ze komen slechts zelden voor.

Het grootste deel van deze allergische reacties deed zich voor na de eerste dosis Xolair, ongeveer tussen 1* en 2 uur na de injecties. Sommige reacties begonnen meer dan 2 uur later, en enkele begonnen zelfs 24 uur na de injectie.

- Huiduitslag - in verband met allergische reacties werd gemeld. Slechts een aantal patiënten meldde ernstige huiduitslag.
- Reacties op de plek van injectie - (manifesteren zich gewoonlijk binnen het uur na de injectie) blauwe plekken, roodheid, steken, jeuken en/of pijn werden gemeld. Hoewel ze vrij vaak voorkomen, waren reacties op de injectieplek voor de meeste patiënten niet van zodanige aard dat ze de behandeling wilden stopzetten.
- Ongekende problemen of bijwerkingen kunnen zich ook voordoen.
- Dosis steroïden verminderen - verminderen van uw dosis steroïden kan ertoe leiden dat patiënten symptomen krijgen van een ABPA-opflakking. De onderzoeker zal de behandeling met steroïden controleren gedurende het onderzoek. Terwijl de patient steroïden neemt, zullen de bloedwaarden gecontroleerd worden om zeker te stellen dat het veilig is om de steroïden verder te verminderen.

Contactpersonen

Publiek

Harrison Clinical Research Benelux

Keizer Karellaan 576
1082 Brussel
BE

Wetenschappelijk

Harrison Clinical Research Benelux

Keizer Karellaan 576
1082 Brussel
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Vrouwen/mannen ≥ 12 jaar
2. Cystische fibrose gediagnosticeerd door *gene profiling* en/of zweetest
3. ABPA voordien gediagnosticeerd volgens de *Cystic Fibrosis Foundation* consensus Aanbevelingen conferentie - minimale diagnostische criteria voor ABPA in cystische fibrose (Stevens et al, 2003) gedefinieerd als:
 - i) Acute of sub-acute klinische verslechtering niet te wijten aan een andere etiologie (hoesten, piepen, astma uitgelokt door fysieke activiteit, niet kunnen uitvoeren van fysieke activiteiten, verandering in pulmonaire functie, verhoogde productie van sputum)
 - ii) Totale IgE serum concentratie van >500 IU/mL (1200 ng/mL).

iii) Directe cutane reactie op Aspergillose (huidpriktest >3mm in diameter met omliggend erytheem) of in vitro vaststelling van IgE antilichamen tegen A. Fumigatus.

iv) Een van volgende:

a) neerslag tegen A. Fumigatus of in vitro vaststelling van IgG antilichamen tegen A.fumigatus

of

b) nieuwe of recente afwijkingen of radiografie van de borst (infiltraten of mucus verstoppingen) of CT van de borst (bronchiectasis) die niet verdwenen met behulp van antibiotica en standard fysiotherapie.

4. Totale Ig serum concentratie van > 500 IU/ml (zal lokaal worden gemeten tijdens Screening Visite)

5. Patiënten die met orale corticosteroïden (minstens 8 weken voor de eerste dosis van de studie medicatie - met OCS beginndosis van minimum 5 mg/ maximum 40 mg per dag equivalent met prednisolone) behandeld worden voor ABPA. Patiënten moeten een geschiedenis hebben van minstens één niet-succesvolle poging tot vermindering van de steroïdenbehandeling, (chronische ABPA groep)

OF

Patiënten die een acute episode van ABPA hebben, een eerste keer of een herhaling, and die voor de ABPA opflakking een maximale dosis van 20mg/dag van prednisolone (of equivalent) namen (acute ABPA groep).

6. Patiënten moeten een FEV1, gemeten tijdens de Baseline Visite, van minstens 90% van de vorige beste FEV1 hebben, gemeten tijdens Screening Visite.

7. FEV1 >40% dan voorspeld voor patiënten <16 jaar, and FEV1 van >30% dan voorspeld is aanvaardbaar voor patiënten ≥ 16 jaar, gemeten 12 uur naar washout van LABA/ 6 uur van SABA.

8. Vrouwelijke subjecten die zwanger kunnen worden moeten geïnformeerd worden dat systemische corticoïden risico's inhouden voor moeten en foetus. Xolair is een *FDA pregnancy category B*. Van deze medicatie wordt niet verwacht dat ze schadelijk is voor ongeborenen. Toch wordt de patiënten aangeraden adequate anticonceptiemiddelen te gebruiken, (vb hormonale anticonceptie plus condoom, intra-uterin apparaat plus condoom, spermicide gel plus condoom, diafragma plus condoom, etc.), vanaf de screening en tijdens de studie, tot completie. Periodieke onthouding (vb kalender, ovulatie, symptothermaal, post-ovulatie methodes) en terugtrekking zijn geen adequate methoden van anticonceptie.

9. Vrouwelijke subjecten die operatieve sterilisatie ondergaan hebben, moeten deze procedure minstens 6 maanden voor de eerste dosis ondergaan hebben. Operatieve sterilisatie procedures moet bewezen worden met klinische documentatie die beschikbaar moet zijn voor de sponsor and genoteerd zijn in de Relevant Medical History / Current Medical Conditions sectie van het CRF.

10. Postmenopausale vrouwen mogen geen regelmatige menstratiebloedingen gehad hebben voor minstens 1 jaar voor de eerste dosis. Menopauze wordt bevestigd door een plasma FSH niveau >40 IU/L bij screening.

11. Voor de uitvoering van eender welke studie procedure moeten eligible patiënten (en ouders voor patiënten jonger dan 16 jaar) een geschreven geïnformeerde toestemming tekenen.

12. De subjecten moeten goed kunnen communiceren met de onderzoeker, de vereisten van de studie begrijpen en volgen, en de geschreven geïnformeerde toestemming begrijpen en ondertekenen (goedkeuring van ouders voor minderjarigen, indien van toepassing).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van kanker in de voorbije 10 jaar (behalve operatief-genezen basale cel of het carcinoom van de cel van squamous)/
2. Enige geschiedenis van anafylaxis.
3. Enige andere medische aandoening waardoor de patiënt volgens de investigator niet geschikt is om de studie af te maken of een potentieel risico vormt voor de patiënt.
4. Zwangere vrouwen.
5. Vorige blootstelling aan Xolair.
6. Long of ander transplantaat.
7. Deelname aan andere klinische studie binnen 4 weken voor eerste dosis of langer indien vereist door lokale regulatie, en voor elke andere limitatie van deelname gebaseerd op lokale regulaties.
8. Hemoglobine niveau lager dan 10.0 g/dl bij screening.
9. Geschiedenis van immunodeficiëntie ziektes.
10. Significante ziekte andere dan CF/ABPA binnen 2 weken voor eerste dosis.
11. Een vorige medische geschiedenis van klinisch significante ECG abnormaliteiten.
12. Patiënten waarvan geweten is dat ze positief zijn voor chronisch atypisch Mycobacterie en Burkholderia cepacia, subspecies inbegrepen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-01-2010
Aantal proefpersonen:	30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	placebo
Generieke naam:	placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xolair
Generieke naam:	Omalizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2010

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2007-006648-23-NL
CCMO	NL24314.029.08