

University of Groningen

Dry powder inhalation of biopharmaceuticals

Zijlstra, Gerrit

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zijlstra, G. (2009). *Dry powder inhalation of biopharmaceuticals: from formulation to proof-of-concept*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDIX

**Pilot study of Cyclosporine A dry powder inhalation
in lung transplant patients
with Bronchiolitis Obliterans Syndrome**

*Positief beoordeeld door
Medisch Ethische Toetsingscommissie Universitair Medisch Centrum Groningen*

SAMENVATTING

Longtransplantatie is een behandeling welke voor de meeste indicaties overlevingswinst betekent. Eén van de complicaties is chronische afstoting. Dit is een complicatie welke zeer ernstig is en waarvoor tot op heden geen farmacotherapeutische opties voorhanden zijn. Het eindstadium van chronische afstoting is ofwel re-transplantatie of overlijden.

Ciclosporine A is een geneesmiddel wat veel gebruikt wordt ter voorkoming van afstoting. De belangrijkste bijwerking van ciclosporine is echter nefrotoxiciteit waardoor de dosis verlaagd moet worden. Op den duur leiden de dosisaanpassingen tot een grotere kans op chronische afstoting. Met andere woorden; de overlevingswinst bij longtransplantatie wordt geremd door de toxiciteit van de behandeling.

Lokale toediening van ciclosporine A, middels inhalatie, is dan ook een farmacotherapeutische optie voor het behandelen van chronische afstoting omdat de systemische circulatie minimaal wordt belast met ciclosporine en omdat lokaal hoge spiegels kunnen worden gehaald.

In dit protocol wordt een studie beschreven waarin 5 tot 7 patienten met matige tot milde (bronchiolitis obliterans syndroom stadia 1 en 2) chronische afstoting behandeld gaan worden met droog poeder inhalatie van ciclosporine gedurende een periode van zes maanden. De formulering en de inhaler zijn ontwikkeld door de werkgroep Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit Groningen. De primaire vraagstelling in dit onderzoek is of droog poeder inhalatie van ciclosporine A effectief is in de behandeling van chronische afstoting, welke niet behandelbaar is met de huidige farmacotherapeutische opties, in patienten met een longtransplantaat? Daarbij wordt de nierfunctie ook gemeten ten tijde van de studie om te onderzoeken of de eventuele werkzaamheid niet gepaard gaat met nefrotoxiciteit.

Voor deze studie zijn weinig extra procedures nodig, behalve een éénmalige inhalatie van radioactief materiaal om de efficiëntie van de inhalatie te bepalen, het innemen van de studiemedicatie en de bepaling van ciclosporinebloedspiegels. De patienten in de studie mogen hun huidige immuunsuppressieve therapie blijven gebruiken om te waarborgen dat er zo weinig mogelijk afstoting plaatsvindt.

Het voorliggende protocol is het eerste in een reeks van onderzoeken. Deze studie is erop gericht om informatie te krijgen over de efficiëntie van de inhalatie, de hoogte van ciclosporine bloedspiegels na inhalatie en

de effectiviteit van droog poeder inhalatie van ciclosporine op de behandeling van patienten met chronische afstoting van het longtransplantaat. Het is de bedoeling dat dit onderzoeksgeneesmiddel uiteindelijk uitgelicenseerd wordt aan een geïnteresseerd bedrijf.

INTRODUCTIE EN RATIONALE

Longtransplantatie in het algemeen

Longtransplantatie wordt vanaf midden jaren 80 van de vorige eeuw succesvol toegepast. De indicatie van longtransplantatie is een eindstadium longziekte, zoals cystische fibrose, longfibrose en pulmonale hypertensie. De prognose van dergelijke patiënten zonder transplantatie is zeer beperkt, in het algemeen is de overleving minder dan twee jaar. Met transplantatie wordt door de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) een mediane overleving van 4,4 jaar gemeld. In Groningen is de mediane overleving zelfs 7,5 jaar. Dit betekent dat bij de meeste indicaties het uitvoeren van longtransplantatie overlevingswinst oplevert. Daarnaast treedt na transplantatie een normalisering van de longfunctie op en neemt de kwaliteit van het leven significant toe. [1]

Therapie van longtransplantatie

Om een longtransplantaat succesvol te laten functioneren is het remmen van het immuunsysteem van de ontvanger onvermijdelijk. Dit wordt in de praktijk gedaan met onder meer systemische toediening van zogenaamde calcineurine-blokkers als ciclosporine (CsA) en tacrolimus (Tac). Het succes van longtransplantatie en transplantatie in het algemeen is grotendeels te danken aan deze middelen. CsA en Tac worden veelal in combinatie gegeven met nucleosideremmers (azathioprine en mycofenolaat-mofetil) en corticosteroiden.

Omdat de calcineurine-blokkers niet universeel effectief zijn in een volledige preventie van acute longtransplantaatrejectie (AR) en de daaraan gerelateerde chronische dysfunctie van het longtransplantaat (Bronchiolitis Obliterans Syndroom; BOS) blijft er risico bestaan op afstoting. Zo wordt de kans op minimaal 1 AR episode na longtransplantatie variabel beschreven (30 - 80%). Het optreden van BOS, al dan niet in combinatie met daaraan gerelateerde pulmonale infecties, de belangrijkste risicofactor voor de lange termijn overleving na longtransplantatie. Om BOS zoveel mogelijk te voorkomen zijn hoge doses calcineurine-blokkers nodig. De systemische toediening resulteert in een

aantal nadelen. Er is een toegenomen risico op infectie en maligniteit en de behandeling heeft nefro- en neurotoxiciteit tot gevolg. Het optreden van hypertensie door nierinsufficiëntie (ontstaan door behandeling met hoge doses calcineurine-blokkers) beperkt de overleving en kwaliteit van het leven sterk. De dagelijkse praktijk is dan ook dat de dosering van calcineurine-blokkers wordt aangepast op geleide van de mate van afstoting en de nierfunctie. Het zoeken naar de balans in werking (voorkomen/behandelen BOS) en bijwerking (optreden niertoxiciteit) beperkt de therapeutische effectiviteit op de lange termijn. De prevalentie in het optreden van BOS bedraagt 20% en 70% na respectievelijk 2 en 7 jaar na longtransplantatie (www.ishlt.org). BOS en BOS gerelateerde infectie zijn verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de late mortaliteit. Hierom is preventie en behandeling van BOS één van de belangrijkste uitdagingen op het gebied van longtransplantatie.

Pulmonale toediening van calcineurine-blokkers

Eén van de mogelijkheden om de systemische bijwerkingen van calcineurineblokkers te vermijden en tegelijkertijd de lokale dosis in het getransplantanteerde orgaan te verhogen is inhalatie. Dankzij deze voordelen zou inhalatie bij uitstek geschikt zijn om niet behandelbare chronische afstoting alsnog te behandelen door de hogere lokale dosis. Dit idee is niet nieuw, de Pittsburgh-groep (hoofdonderzoeker Iacono) is al ongeveer 15 jaar bezig met het vernevelen van een CsA-oplossing. In het kort zijn dit enkele belangrijke conclusies:

- Verneveling van ciclosporine leidt in vergelijking tot systemische toediening tot hogere concentraties in longweefsel [2]
- Verneveling geeft minder afstoting-gerelateerde inflammatie [3]
- Er is een correlatie tussen de remming in afname van FEV₁ met de pulmonale depositie van ciclosporine; 5 mg perifere depositie lijkt het cut-off point te zijn [4]
- In een case control studie werd bij 39 patienten met Bronchiolitis Obliterans na verneveling van ciclosporine een significante overlevingswinst (1 tot 2 jaar) aangetoond ten opzichte van twee retrospectieve controle groepen (100 en 59 patienten). [5]

De hierboven beschreven behandeling met verneveling van ciclosporine is altijd gesponsord door Novartis. Novartis is voor de hier voorgestelde studie meerdere malen geraadpleegd over samenwerking; dit was

juridisch gezien niet mogelijk daar de rechten met betrekking tot het product (Pulminiq) zijn verkocht aan Chiron. Chiron wilde vervolgens niet samenwerken omdat het product alleen op de Amerikaanse markt zal worden gebracht. De status van het product is dat men wacht op marktautorisatie van de FDA. Tot op heden heeft verneveling van ciclosporine een NDA (investigational New Drug Application - 50-799 - [6], antwoord FDA [7], beide bijgevoegd als bijlage bij dit protocol) status. Uit deze gegevens blijkt dat verneveling van ciclosporine een effectieve en aantrekkelijke optie is voor de behandeling van chronische afstoting welke niet meer behandelbaar is met de huidige therapeutische opties. De FDA heeft aan de hand van NDA 50-799 enkele vragen gesteld aan een advisory committee gesteld [7], hier is een transcriptie van te vinden op internet: (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4135T1.pdf>).

Verneveling is echter een methode die niet praktisch is. De duur van toedienen is ongeveer 20 tot 30 minuten en dan bereikt slechts 10% van de dosis de luchtwegen. Daarnaast is perslucht of stroom nodig om de druppeltjes te creëren. Dit beperkt de mobiliteit van de patient. Van droog poeder inhalatie is bekend dat de dosis die de luchtwegen bereikt tot 4x zo hoog is in vergelijking met verneveling. Daarnaast duurt de inhalatiemanoeuvre veel korter. Droog poeder inhalatie zou dus een betere optie zijn. In de tijd dat lacono en cs. begonnen met verneveling was er geen geschikte droog poeder formulering van ciclosporine beschikbaar vanwege de fysisch chemische eigenschappen van ciclosporine. Ciclosporine is namelijk slecht wateroplosbaar (slechts 3 mg/L) en derhalve zou puur microniseren resulteren in een nauwelijks werkzaam poeder. De werkgroep Farmaceutische Technologie en Biofarmacie (Farmacie, faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen) hebben ciclosporine echter geformuleerd als een amorf suikerglas in combinatie met inuline. De zo onstane formulering heet in vakjargon een solid dispersion. Solid dispersions worden vaak toegepast om de oplosbaarheid te verbeteren van slecht wateroplosbare stoffen. Het is gebleken dat ciclosporine geformuleerd als solid dispersion sneller oplost dan puur ciclosporine. Voorts is gebleken dat deze formulering zeer goede inhalatie-eigenschappen heeft.[8] (tevens bijgevoegd als bijlage) Deze formulering zou dan ook geschikt zijn voor de behandeling van patiënten welke een longtransplantatie hebben

ondergaan en niet behandelbare (met de huidige farmacotherapeutische opties) chronische afstoting vertonen. Het vernieuwende binnen deze mETC aanvraag is dat er droog poeder inhalatie wordt gebruikt in plaats van verneveling. Dit zal de therapietrouw moeten verbeteren alsmede de effectiviteit. De hulpstof is tevens minder schadelijk (inuline versus propyleenglycol) en is de dosis vele malen lager (dagelijks 12,5 mg vs 150 mg) dankzij verhoogde efficiëntie. Dit zijn twee belangrijke argumenten waarom het onderzoeksgeneesmiddel in het voorliggende protocol een beter product is dan de verneveling. Daarnaast is er voor dit geneesmiddel een inhaler ontworpen, genaamd de twincer. Het principe waarmee de deeltjes in de juiste deeltjesgrootte vrijkomen uit de inhaler is eerder gebruikt[9-12] en deze inhaler is een doorontwikkeling daarvan.[13] De inhaler bestaat uit vier gedeelten: een bodemplaat met daarin ruimte voor de blister en het desintegratieprincipe, een middenplaat met daarin het tweede gedeelte van het desintegratieprincipe en de topplaat met het mondstuk. Daarnaast uiteraard nog de blister (zie foto's)



De Twincer, links de gemonteerde versie, rechts de vier onderdelen los (rechts de onderplaat, links de bovenplaat)

Omdat met inhalatie de systemische bijwerkingen in principe kunnen worden geminimaliseerd met gelijkblijvende effectiviteit is het de bedoeling om uiteindelijk te onderzoeken in hoeverre droog poeder inhalatie van ciclosporine ingezet kan worden als standaard behandeling van patiënten met longtransplantatie. Voordat er genoeg data beschikbaar is om aan te tonen dat dit mogelijk is, zullen verschillende onderzoeken plaats moeten vinden. Het voorliggende protocol vormt de

eerste stap binnen dit geheel. Blijkt dat chronische afstoting succesvol behandeld kan worden met droog poeder inhalatie van ciclosporine bovenop de standaardtherapie zonder extra systemische bijwerkingen dan kan de volgende stap gezet worden. Is de behandeling wel effectief dan zou een volgende studie antwoord moeten geven op de vraag in hoeverre inhalatie van ciclosporine effectief is in het behoud van longfunctie terwijl de orale immuunsuppressieve therapie wordt afgebouwd. Indien blijkt dat deze studie niet effectief is in het behandelen van chronische afstoting dan nog is vervolg onderzoek mogelijk op het voorkomen van nierschade door systemische immuunsuppressie of op de lengte van een chronische afstoting vrij interval.

Het is de bedoeling dat dit product uiteindelijk zal worden uitgelicenseerd aan een geïnteresseerd bedrijf welke dit dan op de markt zou kunnen gaan brengen.

Samenvattend over de wetenschappelijke vraagstelling voor deze studie: is droog poeder inhalatie van ciclosporine A effectief in de behandeling van chronische afstoting, welke niet behandelbaar is met de huidige farmacotherapeutische opties, in patiënten met een longtransplantaat?

DOELSTELLINGEN

De primaire en de secundaire doelstelling zijn - inherent aan het onderzoeksgeneesmiddel en route van toediening - onlosmakelijk met elkaar verbonden. Met het onderzoeksgeneesmiddel in dit voortliggende protocol wordt getracht een betere behandeling met in ieder geval vergelijkbare systemische bijwerkingen (hopelijk, en naar verwachting, minder op o.a. de nier) en betere lokale verdraagzaamheid dan eerdere formuleringen van geïnhaleerd ciclosporine.

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het effectief onderdrukken van chronische afstoting van de getransplanteerde long. Dit wordt bewerkstelligd door inhalatie van ciclosporine als droog poeder als extra therapeutische interventie, bovenop de standaardtherapie. De hypothese is dat door de lokale toediening van ciclosporine hogere lokale spiegels worden bereikt in vergelijking met systemische toediening waardoor het immuunsysteem krachtiger wordt onderdrukt en dat daardoor de chronische afstoting sterk wordt gereduceerd.

Secundaire doelstelling

De secundaire doelstelling is dat de primaire doelstelling wordt gehaald zonder extra nefrotoxiciteit. Omdat geneesmiddelen welke op het calcineurinesysteem werken vaak nefro- en neurotoxisch zijn, kan theoretisch gezien de therapeutische interventie met geïnhaleerd ciclosporine in deze proefopzet aanleiding geven tot extra nefrotoxiciteit. Dit zou kunnen ontstaan doordat ciclosporine voor een deel door de long wordt geabsorbeerd en in de systemische circulatie terechtkomt. De verwachting is dat de hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine dermate laag is dat dit geen nefrotoxiciteit met zich meebrengt.[14]

Andere doelstellingen

Om het effect van geïnhaleerd ciclosporine te kunnen correleren aan de mate van afstoting is het van belang om naast de therapeutische interventie een studie uit te voeren waarin wordt onderzocht hoeveel van het poeder op een bepaalde plaats in de longen terechtkomt. Dit zal worden bepaald met een depositiestudie in samenwerking met nucleaire geneeskunde van het UMCG hetgeen onderdeel is van dit protocol (zie ook §8 Radiofarmacon voor depositie).

STUDIE-OPZET

De studie is als een beschrijvende interventiestudie opgezet. Voor dit format is gekozen omdat er binnen de kliniek van het UMCG de laatste jaren een afname is opgetreden in het aantal patiënten die chronische afstoting ervaren en voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria. Naar verwachting zijn dit transversaal 5 tot 7 patiënten. Omdat chronische afstoting een ernstige complicatie met sterk beperkte levensverwachting is en omdat er geen farmacotherapeutische opties meer voorhanden zijn voor deze aandoening is gekozen voor een beschrijvende, interventie studie. Dit betekent dat 5 tot 7 bekende patiënten die voldoen aan in- en exclusiecriteria behandeld zullen worden met het onderzoeksgeneesmiddel.

STUDIE POPULATIE

Doelgroep

De interventie met droog poeder inhalatie van ciclosporine is in algemene zin bedoeld voor patiënten die een longtransplantaat hebben ontvangen en heeft als therapeutische indicatie het voorkomen en onderdrukken van

chronische afstoting van de getransplanteerde long. De patiëntselectie voor deze studie is echter strikter, binnen deze studie gaat het om patiënten met een getransplanteerde long die reeds een bepaalde mate van chronische afstoting hebben ontwikkeld. Voor deze groep patiënten zijn er geen (farmaco-)therapeutische opties meer voorhanden en daarom neemt dit onderzoeksgeneesmiddel een potentieel belangrijke plaats in bij de behandeling van chronische afstoting.

Inclusiecriteria

- Leeftijd: ouder dan 18 jaar
- Toestemming middels Informed Consent
- Primaire longtransplantatie met tacrolimus als onderhoudsimmunosuppressivum
- Bronchiolitis Obliterans Syndroom (BOS) stadium 1 tot en met 3: FEV₁ <80% ten opzichte van basisniveau
- Minimaal 3 maanden na de laatste gebruikelijke interventie wegens BOS
- Verslechteren klinisch beeld (FEV₁) na laatste gebruikelijke interventie wegens BOS
-

Exclusiecriteria

- Leeftijd: jonger dan 18 jaar
- Niet wilsbekwaam
- Huidige behandeling bevat ciclosporine
- Bronchiolitis Obliterans Syndroom stadium 0: FEV₁>80%
- Glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min
- Klinisch stabiele patiënten
- Chronische luchtweginfecties in het kader van BOS
- Zwangerschap

Aantal patiënten

Het maximaal aantal haalbare patiënten binnen de kliniek zal worden geïncludeerd in deze pilot studie. Voorlopige analyses wijzen uit dat dit een populatie betreft van 5 tot 7 patiënten welke voldoen aan de in- en exclusiecriteria. De ervaring is dat deze patiënten zeer gemotiveerd zijn om te participeren in onderzoek derhalve is de verwachting dat 5 tot 7 patiënten geïncludeerd kunnen worden in deze pilot studie.

THERAPEUTISCHE INTERVENTIE

Onderzoeksgeneesmiddel

De interventie bestaat uit inhalatie van CsA als droog poeder, geformuleerd als een solid dispersion (definitie solid dispersion: een groep geneesmiddelvormen waarin één of meer actieve stoffen gedispergeerd zijn over een matrix van een biologisch inerte stof). Deze solid dispersion wordt verkregen met sproeivriesdrogen. De formulering van CsA in inuline wordt in blisters uitgevuld. De blisters worden vervolgens in speciaal daarvoor ontwikkelde single-use inhalatoren geplaatst. De blisters zitten daarna vast in de inhalator en kunnen niet meer worden verwijderd. De inhalator is dan onderdeel van het geneesmiddel en heeft als zodanig dan ook geen type goedkeuring nodig. De patient dient twee inhalaties van 12,5 mg per inhalatie tot zich te nemen. Een meer gedetailleerde omschrijving is te vinden in §7, “onderzoeksgeneesmiddel”.

In dit onderzoek wordt geen placebo meegenomen omdat de patient in de gekozen studie opzet zijn eigen controle is.

Gebruik van co-medicatie

Het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel als rescue therapie is bovenop de bestaande therapie bij chronische afstoting. Dit wordt gedaan om een maximaal effect te bewerkstelligen in de behandeling van chronische afstoting. Het gebruik van co-medicatie in deze studie is dan ook zonder limitaties toegestaan, daar co-medicatie een belangrijke component is voor de effectieve behandeling van longtransplantatie patiënten. Het gebruik van geneesmiddelen wordt overigens oplettend gevolgd door de longtransplantatie-afdeling. Voor de bloedspiegelbepaling is echter noodzakelijk dat de patienten niet op andere wijze ciclosporine krijgen toegediend dan via inhalatie.

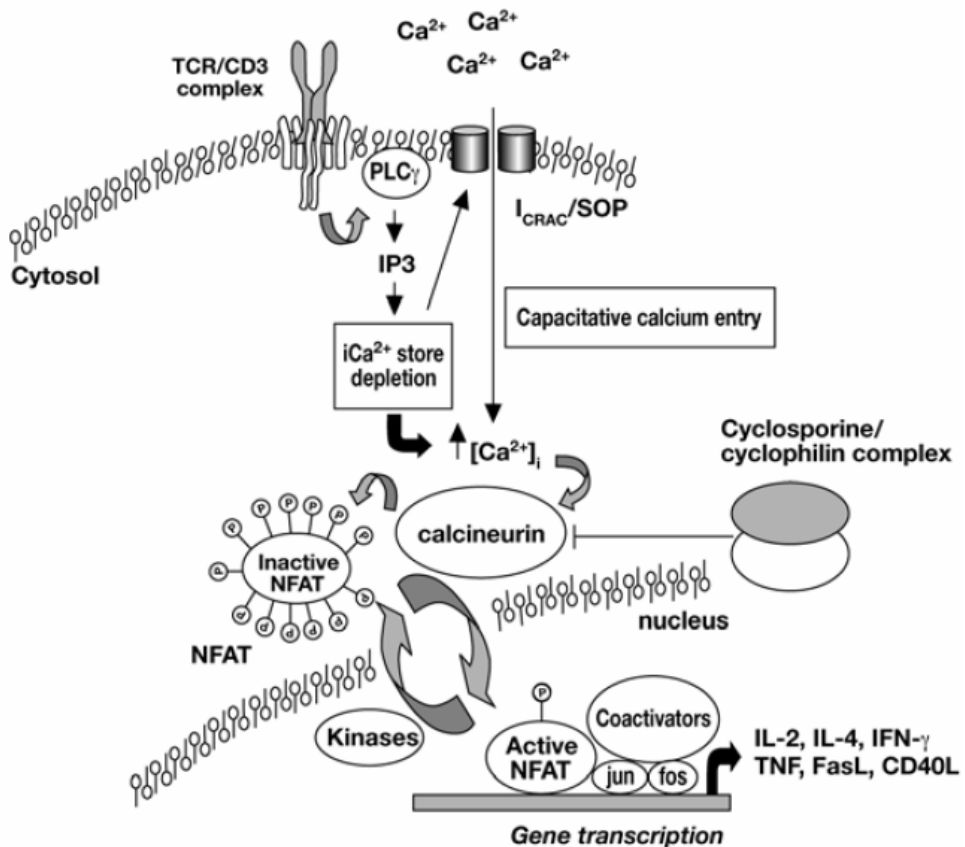
Escape medicatie

Voor deze groep patiënten zijn er geen farmacotherapeutische opties meer mogelijk, derhalve is escape medicatie niet van toepassing. Mochten er toch andere alternatieven mogelijk zijn, dan zullen die niet door de studie worden beperkt.

ONDERZOEKSGENEESMIDDEL

Naam en beschrijving

Ciclosporine A voor inhalatie. Ciclosporine A is een wit, volumineus poeder. Het poeder zit voorverpakt in een gesealde blister welke in een gesloten inhaler zit. Na openen van de blister via een trekklipje is de inhaler gereed voor inhalatie.



Figuur 1. werkingsmechanisme ciclosporine A

Samenvatting van bevindingen uit niet-klinische studies

Farmacologie

Ciclosporine bindt aan cyclophyllyne en dit complex is een potente remmer van calcineurine, welke de expressie van een aantal cytokines reguleert waaronder interleukine-2 (Figuur 1). In aanwezigheid van ciclosporine worden transcriptie factoren van de NFAT (nuclear factor

activated T-cells) familie niet geactiveerd hetgeen resulteert in een falende activatie van interleukine-2, een belangrijke T-cel groei factor. De cellulaire respons is gehinibeerd op het moment van lymfocyt proliferatie. Daarom zou met lokale immuunsuppressieve therapie met ciclosporine de vroege intragraft immuunrespons kunnen worden gecontroleerd.

Farmacologische geneesmiddelinteracties

Er zijn geen specifieke studies verricht waarin geneesmiddelinteracties met gehinleerd ciclosporine zijn onderzocht. Echter, het is te verwachten dat er lage systemische opname zal zijn van ciclosporine na inhalatie. Na verneveling van ciclosporine is dit ongeveer 5 tot 11% van de toegediende dosis. Na droog poeder inhalatie is dit naar verwachting ongeveer eenzelfde percentage. Geneesmiddelinteracties met ciclosporine na intraveneuze en orale toediening zijn wel goed omschreven en dat maakt het mogelijk om uitspraken te doen over mogelijke - systemische - interacties. Stoffen welke het CYP3A4 enzymstelsel beïnvloeden hebben een mogelijk effect op het metabolisme van ciclosporine. Daarnaast kunnen stoffen welke het CYP450 stelsel induceren het metabolisme verhogen en de concentratie verlagen van ciclosporine.

Gebaseerd op de IB tekst van Neoral[®] is het volgende een samenvatting van geneesmiddelen welke een interactie met ciclosporine hebben. Geneesmiddelen welke de ciclosporine-spiegel kunnen verhogen zijn calciumblokkers (o.a. diltiazem, verapamil), antimycotica (o.a. fluconazol, itraconazol, ketoconazol), antibiotica (o.a. clarithromycine, erythromycine), glucocorticosteroiden (methylprednisolon), allopurinol, bromocriptine, danazol, metoclopramide, colchicine en amiodaron. Geneesmiddelen welke de ciclosporine-spiegel kunnen verlagen zijn antibiotica (nafcilline, rifampine), anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), octreotide en Sint Janskruid. Orlistat verlaagt de absorptie van ciclosporine in gezonde vrijwilligers met ongeveer 33%. Geneesmiddelen welke een interactie met ciclosporine hebben en tevens de renale disfunctie kunnen verergeren zijn NSAID's, aminoglycosiden, melfalan, amfotericine B, tacrolimus, cimetidine en ranitidine. Patiënten met psoriasis welke immuunsuppressieve stoffen of lichttherapie krijgen zouden niet tegelijkertijd ciclosporine mogen ontvangen omdat er een mogelijkheid is op een te sterk onderdrukt immuunstelsel.

Ciclosporine kan ook een effect hebben op de spiegels van andere geneesmiddelen. De methotrexaat-spiegel stijgt 30% en de spiegel van de 7-hydroxymetaboliet stijgt zelfs 80% bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine. Er treedt een verlaagde klaring op van prednisolon, digoxine en lovastatine bij gebruik van ciclosporine. Ciclosporine mag niet worden gebruikt in combinatie met kaliumsparende diuretica omdat hyperkaliemie op kan treden. Vaccinatie kan verminderd effectief zijn bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en het gebruik van “levende” vaccins zou moeten worden vermeden.

Niet klinische farmacokinetiek en metabolisme

Met betrekking tot het onderzoeksgeneesmiddel van het hier voorliggende protocol zijn er geen dierstudies uitgevoerd. Wel zijn er dierstudies uitgevoerd met verneveld ciclosporine en deze gegevens worden hier gebruikt om informatie te verschaffen over ciclosporine na inhalatie. Deze dierstudies zijn uitgevoerd om te bepalen wat de werkzaamheid is van verneveld ciclosporine in long transplantatie modellen. Het bleek dat gezonde ratten na een eenmalige dosering van 3 mg/kg verneveld ciclosporine een 100-200x hogere longweefselconcentratie van ciclosporine hadden in vergelijking met lever, nier, hart en bloed. Na 24 uur was residueel ciclosporine alleen aanwezig in het long parenchym. Het oppervlak onder de curve ($AUC_{0-\infty}$) was ongeveer 46.000 ng·uur/gr in de long en 2.500 ng·uur/gr in bloed. Dit betekent dat de totale hoeveelheid in de long ongeveer een factor 20 hoger is dan in het bloed. In een model waarin de linkerlong was getransplanteerd in de rat gaf een dagelijkse dosis van 18 mg/kg een depositie van 3,6 mg/kg/dag.[15] Na 7 doses waren de ratten beschermd tegen allograft resectie (gemiddelde graad $1,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$) wat beter was dan intramusculair toegediend ciclosporine (gemiddelde graad $1,8 \pm 0,38$). De schaal liep van 0, geen allograft resectie, tot 4, vasculaire trombose and intra-alveolaire bloedingen. Als laatste is een studie in ratten uitgevoerd waarin onderzocht is in hoeverre verneveling of intramusculaire injectie van ciclosporine effectief was in het tegengaan van resectie. [16] De resultaten toonden aan dat een systemische dosis van 15 mg/kg (intramusculair toegediend) ciclosporine een gelijkwaardige resectie-score gaf als een depositie van 3 mg/kg ciclosporine (als aerosol toegediend).

Toxicologie

Ciclosporine

Systemische toediening: De systemische toxiciteit van ciclosporine is goed onderzocht in mens en dier. De farmacologische werkzaamheid en toxiciteit na systemische blootstelling in dieren zijn vergelijkbaar met de effecten in de mens.[17-20] De belangrijkste ongewenste effecten in de mens zijn, na toediening van klinisch relevante doseringen, renale disfunctie, hypertensie, dislipidemie, hirsutisme en tremor. Daarnaast bestaan een aantal minder vaak voorkomende bijwerkingen als hyperkaliemie en trombocytopenie.

Pulmonale toediening: Er is een beperkte hoeveelheid gepubliceerde literatuur beschikbaar over de lokale toxiciteit (respiratoir systeem) van geïnhaleerd ciclosporine in dieren.[6] De primaire data over toxiciteit na pulmonale toediening is afkomstig uit twee belangrijke 28-daagse inhalatie-toxiciteit studies in ratten en honden. In deze studies werden de dieren maximaal tolereerbare (rat) of maximaal haalbare (hond) doses toegediend. Dit levert belangrijke informatie over de veiligheid van ciclosporine na inhalatie bij een maximale dosis en levert een schatting over de “worst case” toxiciteit.

In de 28-daagse inhalatie studie in ratten kregen de dieren doses van 7,4, 24,3 en 53,8 mg/kg ciclosporine per inhalatie (verneveling) toegediend. Er waren behandeling-gerelateerde hematologische, serum en nier bevindingen welke overeenkomstig zijn met systemische blootstelling maar geen pulmonaire abnormaliteiten na histologische controle.

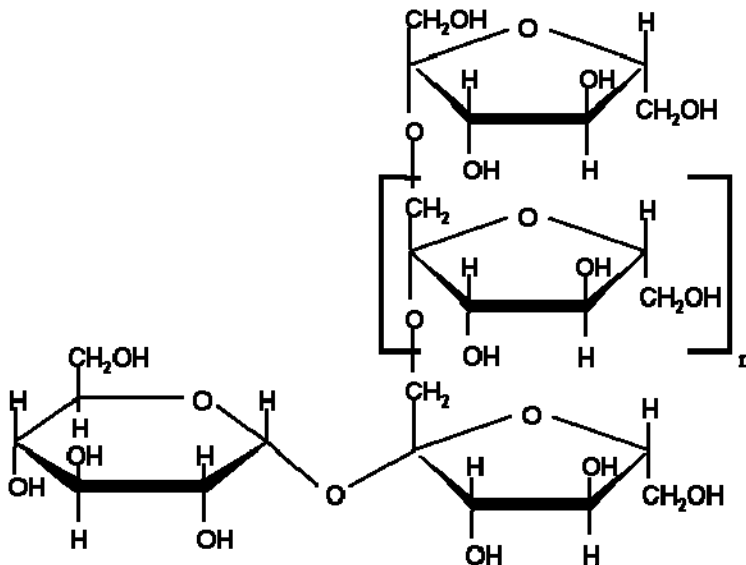
In de 28-daagse inhalatie studie in honden werden de dieren gedoseerd met 4,4, 7,6 en 9,6 mg/kg ciclosporine middels verneveling. Bij de hoge dosis was de respiratoire flowrate lager dan bij de andere groepen, hierdoor had de hoge dosis groep een geschatte vergelijkbare depositie als de groep met de middelste dosering. Dit toonde aan dat een langere doseertijd niet resulteerde in substantieel verhoogde toediening. Er waren geen ciclosporine-gerelateerde bijwerkingen. In honden werden geen klinisch relevante bijwerkingen in het respiratoire systeem gevonden.

Microscopisch onderzoek toonde in de groep met de middelste en hoogste dosering minimale en lokale ulceraties van het laryngeale slijmvlies aan, welke gepaard gingen met ontsteking. Deze ontstekingen waren

gemiddeld genomen ter grootte van een speldenpunt in een overig normaal uitzijende larynx. Andere honden hadden geen laryngeale ontstekingen, hetgeen er op duidt dat de ontsteking niet duidelijk te relateren was aan de behandeling.

Inuline

Inuline is een natuurlijke grondstof die voorkomt in onder andere chigorij (witlof). Chemisch gezien bestaat inuline uit een glucose-eenheid die gepolymeriseerd is met fructose-eenheden (GF_n) (Figuur 2). Binnen de farmaceutische wereld is inuline nog nooit in inhalatie toegepast, daarom is er ook weinig informatie over de veiligheid van inuline. Inuline wordt daarentegen veel gebruikt in de voedselindustrie en wordt ook gebruikt als marker om de glomerulaire filtratiesnelheid te bepalen.[21-25]



Figuur 2. structuurformule inuline

Er is één artikel [26] welke de toxicologie van carboxymethylinulines (chemisch gemodificeerde inulines) beschrijft. In de betreffende studie is de sub-acute (4 weken) orale toxiciteit bepaald in ratten tot een dosering van 1000 mg/kg/dag. Er werden geen behandelingsgerelateerde effecten gezien op lichaamsgewicht, voedselconsumptie, mortaliteit, hematologie, klinisch bloed beeld, gewicht van organen en pathologie. Verder veroorzaakte carboxymethylinuline geen dermale sensitisatie (als getest

met cavia's) en mutagene activiteit (getest met Salmonella stammen en Escherichia coli). De resultaten met carboxymethylinuline zijn vergelijkbaar met andere natuurlijk voorkomende carbohydraten (sorbitol, sucrose, glucose) en oligofructoses. Derhalve is aannemelijk dat inuline geen toxiciteit in de gegeven dosering zal veroorzaken. De blootstelling aan inuline is in deze studie 12,5 mg/dag, wat overeenkomt met circa 0,18 mg/kg/dag voor een persoon van 70 kg. In §7.3.3.2 zal verder ingegaan worden op de veiligheid van inuline.

Samenvatting van bevindingen uit klinische studies

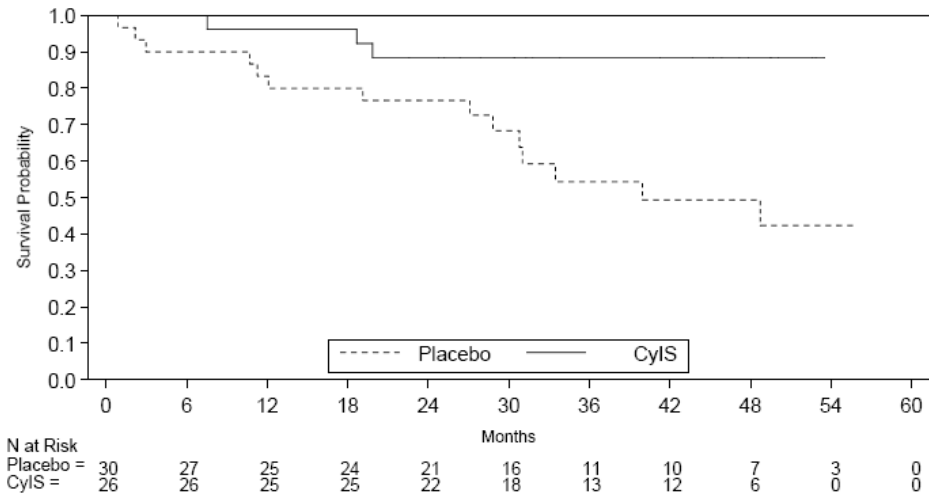
Samenvatting van uitkomsten uit klinische studies

In dit protocol is de studiemedicatie een poeder voor inhalatie. Met dit poeder zijn nog geen klinische studies uitgevoerd, maar wel met vloeistof voor verneveling welke ontwikkeld is door Chiron ontwikkeld als vloeistof voor verneveling. De laatste klinische studie heeft uiteindelijk geresulteerd in een New Drug Application (NDA 50-799) bij de FDA. De belangrijkste studie waarop NDA 50-799 is gebaseerd is een mono-center, gerandomiseerde en dubbel blinde klinische studie (ACS 001). Deze was ontworpen om de effectiviteit van geïnhaleerd ciclosporine op het verlagen van transplantaat-rejectie en verbeteren van de resultaten van long transplantatie. De klinische studie bevatte twee fasen: een initiële open label pilot fase en vervolgens een geblindeerde en gerandomiseerde fase. In de pilot fase ontvingen 10 patiënten open label verneveld ciclosporine en werden vervolgens prospectief gevolgd om de veiligheid en tolereerbaarheid te onderzoeken. In de gerandomiseerde fase werden 56 patiënten geïncludeerd binnen 7 tot 42 dagen na enkele of dubbele long transplantatie en behandeld met ofwel verneveld ciclosporine of placebo. Van de 56 patiënten ontvingen 26 patiënten ciclosporine in propyleenglycol en 30 alleen propyleenglycol.

Alle patiënten ondergingen een initiële dosis-titratie periode om de maximaal verdraagbare dosis te vinden tot een maximum (protocollair vastgelegd) van 300 mg. Na deze 10-daagse periode dienden de patiënten de therapie drie keer per week te gebruiken voor een periode van twee jaar. Gedurende 24 tot 46 maanden vond follow-up plaats.

Van de placebogroep stierf 47 procent van de patiënten tegen 12% van de met ciclosporine-verneveling behandelde patiënten (Figuur 3). Dit

resultaat is een zowel klinisch als statistisch significante (log-rank $P=0,007$) verbetering. De niet-aangepaste schatting van het risico op dood onder de ciclosporine patiënten ten opzichte van placebo was 0,213 (95% betrouwbaarheidsinterval= 0,061; 0,743), hetgeen een reduceerde betekent van 79% op het overlijdensrisico als patiënten met verneveld ciclosporine worden behandeld. Het gevonden resultaat bleef men ook zien na stratificatie op transplantaattype, primaire diagnose, cytomegalovirus (CMV) positieve/negatieve donor match of mismatch of het optreden van acute afstoting ($AR>2$) voor de start van de studie medicatie. [6]



Figuur 3. Geschatte duur van overleving van long transplantaat; alle gerandomiseerde en behandelde patiënten

De werkzaamheid van verneveld ciclosporine wordt toegekend aan een verlaagde incidentie van chronische afstoting, in lijn met de lokale toediening van ciclosporine naar het luchtweg-epitheel. Patiënten welke behandeld waren met verneveld ciclosporine hadden een sterk verbeterde chronische afstoting vrije overleving in vergelijking met patiënten welke behandeld waren met placebo. Chronische afstoting werd gediagnosticeerd met ofwel een biopsie en onderzoek op obliterans bronchiolitis (histologisch onderzoek) ofwel klinisch op de aanwezigheid van het bronchiolitis obliterans syndroom (een onverklaarbare daling in FEV1 van 20% of meer). Binnen de placebogroep overleefde slechts 8% van de patiënten zonder chronische afstoting tegen 69% van de groep die

verneveld ciclosporine kreeg. Het risico op chronische reëctie of dood was 28% onder de ciclosporinegroep ten opzichte van de placebogroep (95% betrouwbaarheidsinterval=0,124; 0,630).

Klinische farmacokinetiek en metabolisme

Met het vernevelde en droog poeder product zijn geen distributiestudies uitgevoerd. Vanwege de toedieningsroute (inhalatie) kan echter wel worden verwacht dat in de longen de hoogste concentratie zal worden bereikt. Deze concentratie zal hoger zijn dan die verkregen met andere toedieningsroutes. Ciclosporine wordt wel geabsorbeerd via de long en gedistribueerd door het lichaam. Ciclosporine passeert de placenta en bevindt zich ook in moedermelk. Preferentiële opname van ciclosporine vindt plaats in de lever, pancreas en vetweefsel. Vanwege de lipofiliteit van ciclosporine wordt de bloed-hersen barriere nauwelijks gepasseerd. In plasma is de concentratie van ciclosporine omgekeerd evenredig met de hematocriet concentratie in het bloed. Ongeveer 33% tot 47% van het systemische ciclosporine wordt gevonden in plasma, 4% tot 9% in lymfocyten, 5% tot 12% in granulocyten en 41% tot 58% in erythrocyten. In plasma is ongeveer 90% gebonden aan lipoproteïnen. Geneesmiddelen welke de binding van ciclosporine aan lipoproteïnen beïnvloeden kunnen ook de klinische werkzaamheid beïnvloeden.

Uit Burckart et al [27] kan worden gevonden dat de tijd tot maximale concentratie na verneveling (T_{max}) 0,68 ($\pm 0,30$) uur is. De halfwaardetijd is 40,7 ($\pm 17,7$) uur. De uitgebreide biotransformatie van ciclosporine leidt tot ongeveer 15 metabolieten. Biotransformatie vindt hoofdzakelijk plaats door middel van het cytochroom P450 afhankelijke monooxygenase systeem in de lever. De belangrijkste biotransformatie bestaat uit de mono- en dihydroxylering en N-demethylering van ciclosporine. Geneesmiddelen welke het CYP450 remmen of induceren kunnen de spiegels van ciclosporine verhogen of verlagen. De tot nu geïdentificeerde metabolieten bevatten de intacte eiwitstructuur van de oorspronkelijke stof; sommige bezitten een zwakke immuunsuppressieve werking (tot een tiende van de onveranderde stof). De eliminatie kinetiek van ciclosporine is doorgaans variabel en gerelateerd aan het ziekteproces, de toestand van het getransplanteerde orgaan en de co-medicatie. Daarom is regelmatige controle van de bloedspiegels belangrijk.

De uitscheiding van ciclosporine vindt hoofdzakelijk via de gal plaats, terwijl slechts 6% van een systemische dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Veiligheid en effectiviteit in mensen

Veiligheid en effectiviteit ciclosporine

Uit de ACS001 studie van NDA 50-799 is gebleken dat ciclosporine een goed veiligheidsprofiel heeft. Lange termijn toedieningen leidde niet tot exacerbaties van bekende toxiciteit na orale of intraveneuze toediening. Specifiek gezien was er geen bewijs voor een verhoogd risico op nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit, een verhoogde kans op infecties, of een verhoogd risico op maligniteiten. De vernevelvloeistof werd wel geassocieerd met irritatie van de longen en bronchospasmen, maar de bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig van aard en begonnen vroeg na de start van de therapie. De bijwerkingen leidden niet tot ernstige respiratoire complicaties.

Omdat het onderzoeksgeneesmiddel in dit protocol geen propyleenglycol bevat zoals het product beschreven in NDA 50-799 zullen er vooral uitspraken worden gedaan over de veiligheid van ciclosporine per inhalatie. Overigens is van propyleenglycol gerapporteerd dat het irritatie en bloedingen kan veroorzaken in honden en ratten (zie 2^e alinea, pagina 7 van [7], bijgevoegd als bijlage). Omdat inuline nog niet is toegepast in inhalatie zal hier nog nader op in worden gegaan.

De data over veiligheid van ciclosporine per inhalatie is afkomstig uit twee studies: ACS001 en ACS002 (NDA 50-799). In studie ACS001 waren 66 patiënten geïncludeerd en in ACS002 (een safety studie) waren 70 patiënten geïncludeerd in 1 van de 7 protocol-armen.

Vanuit ACS001 rapporteerden alle patiënten één of meer AE's en AE's werden ingedeeld in 24 van de 26 MedDRA System Organ Classes (SOCs). De meeste SOCs bevatten meer dan 35% van de patiënten (zie tabel 1).

Het grootste aantal gemelde bijwerkingen was afkomstig uit de Respiratoir/Thorax/mediastinum classificatie. Van de placebogroep gaf 97% van de patiënten aan hier bijwerkingen te ervaren (dit moet afkomstig zijn van propyleenglycol) tegen 100% van de ciclosporinegroep. Het bleek dat er een syndroom van bronchiale irritatie en luchtwegobstructie optrad in de ciclosporinegroep. De groep welke ciclosporine per verneveling kreeg had een hogere incidentie van

bronchospasmen, hoest, geexacerbeerde dyspnoe, excessieve bronchiale secretie, luchtweginfecties en als irritant ervaren piepen. Dit was waarschijnlijk een direct effect van ciclosporine in de luchtweg en was niet verwacht gezien de route van toediening. De overgrote meerderheid van de patiënten merkte op dat dit type bijwerkingen vooral optrad bij aanvang van de medicatie, tijdens de dosis-escalatie fase. De meeste patiënten hadden aanvankelijk premedicatie als bronchodilatoren en lokale anesthesie nodig, maar het gebruik hiervan werd verminderd na 10 dagen therapie. Bronchiale reactiviteit lijkt de belangrijkste bijwerking te zijn van geïnhaleerd ciclosporine.

Tabel 1. Bijwerkingen na verneveling van ciclosporine

MedDRA System Organ Class	Adverse Event	Placebo (n=30)	Ciclosporine- verneveling (n=26)
Oog	Wazig zien	8 (27%)	15 (42%)
Gastrointestinaal	Overgeven	0	4 (11%)
Plaats van toediening	Borstpijn	6 (20%)	15 (42%)
Onderzoek	hartruis	0	6 (17%)
Metabolisme/voeding	Hyperlipidemie	0	5 (14%)
Musculatuur/bind- weefsel/bot	Rugpijn	3 (10%)	12 (33%)
Centraal zenuwstelsel	Slaperigheid	0	6 (17%)
Psychiatrie	Verwardheid	0	4 (11%)
Renaal/urinaal	Alle	19 (63%)	29 (81%)
	Frequentie van urineren	5 (17%)	14 (39%)
	Polyurie	1 (3%)	6 (17%)
Voortplantingssysteem	Alle	4 (13%)	10 (28%)
Respiratoir/thorax/ mediastinum	Acuut respiratoir falen	0	4 (11%)
	Hoest	8 (27%)	18 (50%)
	Geexacerbeerde dyspnoe	4 (13%)	11 (31%)
	Pharyngitis	5 (17%)	14 (39%)
	Respiratoire stoornis	0	7 (19%)
	Ademhalingskanaal stoornis	1 (3%)	6 (17%)

Uit ACS002 is gebleken dat de SAE's niet het gevolg zijn van inhalatie van ciclosporine. De gerapporteerde bijwerkingen in deze studie waren vergelijkbaar met die in ACS001.

De reden waarom patiënten de studie niet af konden maken was het gevolg van kortademigheid, irritatie van de luchtwegen en obstructie van de luchtwegen.

Veiligheid inuline

Veruit de meeste informatie over inuline is bekend uit de voedselindustrie. Meestal betreft het dan gegevens over orale toediening. Inuline wordt niet opgenomen in het maagdkanaal (niet verteerbaar) en wordt veel gebruikt als vet en suiker vervanger voor diverse producten. Als zodanig wordt de dagelijkse inname van inuline geschat (in Europa en de Verenigde Staten) op 3 tot 11 gram. Dit feit is de hoeksteen van de veiligheidsoverwegingen van inuline. Voorzover bij ons bekend zijn er in de literatuur geen specifieke aanwijzingen om de veiligheid van inuline te betwijfelen. Hoewel dit geen bewijs is van veiligheid is het wel een comfortabel feit.[21-23, 28, 29]

Uiteraard wordt inuline in de voedselindustrie alleen oraal ingenomen. Het feit dat het een niet verteerbaar molecuul is maakt dat het systemisch gezien niet wordt opgenomen. Na orale inname wordt het via de faeces weer uitgescheiden. Dit is uiteraard anders na bijvoorbeeld inhalatie of injectie. Het verloop van inuline is dan anders. Inuline wordt al sinds 1931 gegeven als intraveneuze injectie om de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te bepalen. Dit is een standaard procedure geworden zonder enige toxiciteitseffecten.[24, 25] Tot op heden is deze methode de referentiemethode wanneer andere procedures getest worden om de GFR te meten.[24] Inuline is een ideale stof om de GFR te bepalen omdat inuline vrijelijk wordt gefilterd door de nieren van de bloedbaan, niet wordt gemetaboliseerd en geen tubulaire secretie of absorptie ondergaat. Met andere woorden, wanneer inuline in de bloedbaan aanwezig is wordt het gefilterd door de nieren en onveranderd uitgescheiden in de urine. Na inhalatie zal een deel worden opgenomen in de bloedbaan (net als ciclosporine) en een deel zal worden geklaard via het maagdkanaal. In het eerste geval zal inuline volledig oplossen en geklaard worden via de longmembraan. Daarna vindt filtering in de nier plaats en wordt inuline via de urine onveranderd uitgescheiden. In het tweede geval zal een deel direct van de formulering direct worden

ingeslikt (dat gedeelte wat niet in de long terecht komt) en een deel zou via de mucociliaire lift naar het maagdkanaal worden gebracht. In dit geval zal inuline onveranderd via de faeces worden uitgescheiden. Er zal in ieder geval geen accumulatie plaatsvinden van inuline in het lichaam dankzij de goede wateroplosbaarheid.

In 1992 heeft een commissie van experts middels een review van tot dan gepubliceerde studies dan ook geconcludeerd dat “er geen reden is om te geloven dat oligofructoses of hun metaboliëten potentieel toxisch zijn door vergroot gebruik in voedsel; in tegendeel, recente bevindingen beschrijven de gezondheidsbevorderende voedingseigenschappen van deze stoffen”. In 2002 heeft de FDA een Generally Regarded as Safe (GRAS) statement gegeven over inuline.[30]

Bij de vakgroep farmaceutische technologie en biofarmacie is wel eenmalig inuline via inhalatie toegediend aan muizen om te onderzoeken in hoeverre dit effect had op de pathologie van longweefsel; dit bleek niet verschillend te zijn van muizen die niets kregen.[Data on file]

Gezien de gegevens die tot op heden bekend zijn over inuline wordt het gelegitimeerd geacht om inuline te gebruiken als farmaceutische hulpstof. Uiteraard is bekend dat het gebruik van een nooit eerder gebruikte hulpstof een bepaald risico met zich meedraagt, maar dat risico is volgens de onderzoekers verwaarloosbaar.

Samenvatting bekende en mogelijke risico's en voordelen

Hoewel alle data tot nu toe is gegenereerd uit verneveling van ciclosporine in één centrum, is gebleken dat inhalatie van ciclosporine effectief is in het verlagen van mortaliteit door het verminderen van de incidentie van chronische rejectie. Dit is ook gebleken uit andere studies.[4, 5]

De risico's van inhalatie van ciclosporine zijn klein. Zo is de systemische concentratie na verneveling van ciclosporine minder dan 15% van de systemische concentratie na orale toediening. Een vergelijkbare ratio is te verwachten na droog poeder inhalatie. Deze lage systemische concentratie geeft geen aanleiding tot extra systemische toxiciteit als nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en maligniteiten.

De bijwerkingen van ciclosporine na verneveling (vergelijkbaar met droog poeder inhalatie) waren hoofdzakelijk pulmonaal gerelateerd. Het meest genoemd werden hoest, piepen, en dyspnoe en waren hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan bronchospasmen.

Ciclosporine is een standaardbehandeling voor meer dan 20 jaar. Het veiligheidsprofiel van ciclosporine is goed bekend en het is daarom onwaarschijnlijk dat er nog nieuwe systemische toxiciteiten gevonden zullen worden.

Beschrijving en rechtvaardiging toedieningsroute en dosering

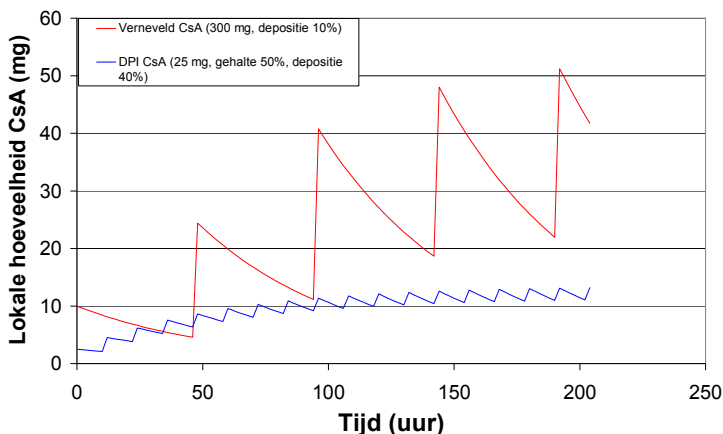
Als route voor toediening is gekozen voor inhalatie. Vanwege de ernstige toxiciteit in de klinisch gehanteerde orale doses na longtransplantatie is het verlagen van de systemische dosis prioriteit één. Dit leidt vaak tot dosisaanpassingen op geleide van het klinische beeld (graad van afstoting en nierfunctie). Met een slechte nierfunctie is de dosis dermate laag dat het risico op chronische afstoting drastisch toeneemt. Door ciclosporine per inhalatie aan te bieden kan de systemische dosis laag worden gehouden en wordt een situatie bereikt waarin optimale bescherming tegen chronische afstoting met weinig systemische toxiciteit hand in hand gaan. Dit verlaagt de mortaliteit en morbiditeit.

Uit literatuur is gebleken dat meer dan 5 mg ciclosporine in de longen effectief is in het verminderen van chronische afstoting. Het wordt geschat dat de depositie na inhalatie van het poeder ongeveer 40% is, dat wil zeggen dat 40% van de aangeboden dosis op de plaats van werking komt. Daarnaast is het gehalte aan ciclosporine in de formulering 50%. Met deze gegevens kan worden teruggerekend wat de dosering dient te zijn:

De dosis is $(100\%/40\%)*(100\%/50%)*5 \text{ mg} = 25 \text{ mg}$ van een 50% ciclosporine/50% inuline formulering. Dit wordt gegeven in twee of drie doses van ieder 12,5 mg poeder.

De getallen en schattingen zijn als volgt verkregen. Uit de literatuur (verneveling) blijkt dat minimaal 5 mg CsA nodig is in de longen om effectiviteit te halen. Uit eerder onderzoek over droog poeder inhalatie van colistine[31, 32] is gebleken dat droog poeder inhalatie met behulp van een op een air classifier gebaseerde inhaler zeer effectief is. In deze studie wordt eenzelfde soort inhaler gebruikt. Het is gebleken dat 25 mg droog poeder inhalatie effectiever was dan verneveling van 160 mg colistine wanneer gebruik werd gemaakt van een inhaler met een air classifier. Er werd bij droog poeder inhalatie een hogere serum concentratie gemeten en Tmax was eerder bereikt bij droog poeder inhalatie in vergelijking met verneveling. Mede door deze data wordt de

depositie van ciclosporine A als droog poeder geschat op 40%. Daarnaast is de farmacokinetiek van ciclosporine na verneveling en droog poeder uitgerekend op basis van in de literatuur gevonden waarden en schattingen. Voor verneveling zijn alle benodigde gegevens bekend: dosis (300 mg), dosisopbouw (1^e dosis is 100 mg, 2^{de} dosis is 200 mg, 3^{de} en volgende doses zijn 300 mg), doseerfrequentie (eens in de twee dagen), depositie (10%) en halfwaardetijd (40,7 uur). Voor droog poeder inhalatie zijn de volgende getallen gebruikt:



Figuur 4. Berekende en geschatte farmacokinetiek van ciclosporine als verneveling en droog poeder inhalatie

Dosis: 12,5 mg per inhalatie

Frequentie: 2x per dag

Gehalte CsA in formulering: 50%

Depositie: 40%

Uit Figuur 4 blijkt dat de hoeveelheid ciclosporine opbouwt in de loop van de tijd, na circa 100 uur is een stabiele spiegel bereikt van ca. 10 mg. Dit ligt boven de beschreven spiegel van 5 mg en wordt dus als voldoende geacht. Indien de depositie van droog poeder inhalatie lager blijkt te zijn, dan dient na heroverweging de dosis op geleide van de depositiestudie aangepast te worden.

Doseringen, dosisaanpassingen en methode van toediening

Ciclosporine-poeder voor inhalatie wordt dagelijks in twee of drie doses gegeven van 12,5 mg elk. Iedere dosis bevat 6,25 mg ciclosporine en

6,25 mg inuline. Ciclosporine wordt via inhalatie, als droog poeder, te worden toegediend.

Routinematig zal de ciclosporine-spiegel in patiënten worden gemeten. Daarnaast wordt er bij de start van de studie een depositiestudie uitgevoerd. Van alle geïncludeerde patienten wordt de depositie bepaald. Op basis van het gemiddelde wordt het aantal doses bepaald. Alle patienten worden met dezelfde dosis behandeld (dwz 2 of 3 doses per dag). Is de depositie gemiddeld lager dan 40% dan worden drie doses gegeven en is de depositie hoger dan 40% dan wordt voor twee doses gekozen.

Dosisaanpassingen worden gegeven per inhaler (12,5 mg poeder). Een te lage dosis is het minst wenselijk, een hoge dosis is minder gevaarlijk gezien de berekende farmacokinetiek (Fig 4). Ten aanzien van de hoeveelheid doses kan worden gemeld dat twee doses met een depositie van 40% dezelfde berekende piekspiegels geeft als drie doses met een depositie van 30%.

Productie en etikettering van onderzoeksgeneesmiddel

Het geneesmiddel wordt onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheek geproduceerd onder de geldende kwaliteitsnormen (GMPz). De betreffende productieruimtes zijn vrij gegeven voor productie en er wordt gewerkt met productieprotocollen. Voordat tot productie is overgegaan, wordt het product onderworpen aan ontwerp kwaliteit waarin zaken als grondstoffen, farmacologie, werkzaamheid en dergelijke aan bod komen. Hiertoe is een dossier aangelegd.

Drug accountability

Voor de logistiek van het onderzoeksgeneesmiddel draagt de ziekenhuisapotheek van het UMCG zorg. Per patient wordt na het eerste bezoek voor twee weken aan geneesmiddel meegegeven. Na het tweede bezoek is dat steeds voor 4 weken. Bij ieder bezoek dient de patient de gebruikte inhalatoren te retourneren aan de behandelend arts die ze vervolgens aan de ziekenhuisapotheek doet toekomen. Door telling van uitgegeven en geretourneerde inhalatoren kan per patient het geneesmiddelgebruik worden gevolgd.

RADIOFARMACON VOOR DEPOSITIE

Voor het vaststellen van de dosis is het van belang om te weten welk percentage van het geneesmiddel in de longen komt (zie ook §9.1.3.1; depositie en §3.3 Andere doelstellingen). Er is uitgegaan van een theoretisch percentage van 40%; met dat percentage is een dosis geschat van twee maal daags 12,5 mg (zie ook §7.5). Het doel van de depositiestudie is drieledig:

- 1) De patienten krijgen een inhalatie-instructie en feedback over hun inhalatie-manoeuvre.
- 2) De onderzoekers krijgen inzicht over de depositie van het onderzoeksgeneesmiddel en efficiëntie van de inhaler wat kan leiden tot eventuele verbeteringen.
- 3) De depositiestudie kan aanleiding geven tot dosisaanpassingen zodat onder- en overdosering kan worden voorkomen.

Het onderzoeksgeneesmiddel wat gebruikt wordt voor het meten van de depositie is de bestaande formulering waarin ciclosporine A vervangen is door Amerscan Hepatate II Agent ($[^{99m}\text{Tc}]$ -technetium-tincolloïd), een geregistreerd middel. ^{99m}Tc Technetium/tincolloïd wordt geproduceerd door radiofarmacie, afdeling Nucleaire Geneeskunde in het UMCG onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheek. Bereiding van het poeder voor inhalatie is identiek aan bereiding poeder met ciclosporine alleen dan met radioactiviteit. In verband met het gebruik van radioactiviteit zal deze bereiding plaatsvinden in het B/lab van de radiofarmacie op de afdeling Nucleaire Geneeskunde. De dosis die de patienten binnen zullen krijgen is ongeveer 50 MBq. Het middel dient te voldoen aan de vigerende eisen als gesteld in de Europese Pharmacopee en wordt dan ook als zodanig getest. De stralingsbelasting van de patient is geschat op 1,7 mSv na een dosering van 50 MBq. De schatting voor de stralingsbelasting is als volgt tot stand gekomen. Bij inhalatie van het ^{99m}Tc -gelabelde micro-sferen zal 90% in de long worden opgenomen, 10% blijft in de inhalator. Bovendien zal er geen overdracht naar het bloed plaatsvinden. Voor de stralingsbelasting van een dergelijk ligand kan het Effective Dose Equivalent (EDE, ICRP 53 p. 10) op grond van het farmacologisch gedrag worden uitgerekend. Aangenomen wordt dat 50% van de gamma energie in het longweefsel wordt gedeponeerd. Dit betekent dat er per toegediende MBq $N = 2.805 \times 10^{10}$ kernen zullen vervallen in het longweefsel. De stralingsbelasting wordt dan $2.8 \cdot 10^{-4}$

J/MBq in de long. Bij een gewicht van 1 kg (MIRD) wordt de stralingsbelasting van de long 0.28 mSv/MBq. Voor de bijdrage tot het EDE moet gerekend worden met een gewichtsfactor van 0.12 (ICRP 53). Daar er geen verdere verspreiding door het lichaam plaatsvindt is de EDE voor ^{99m}Tc -microsferen 0.034 mSv/MBq. Bij een dosering van 50 MBq wordt de stralingsbelasting 1.7 mSv (EDE).

Het meten van de depositie gebeurt na inhalatie van het radioactieve onderzoeksgeneesmiddel (zonder ciclosporine) via de inhaler die ook gebruikt wordt in de rest van de studie. Enkele minuten na inhalatie wordt door de afdeling Nucleaire Geneeskunde anterior en posterior een statische scan opgenomen. Ook de inhalaer wordt gemeten. De scan wordt vervolgens uitgewerkt door de afdeling Nucleaire Geneeskunde (mond/keel holte, long perifeer en centraal en inhalaer) om een massabalans te kunnen bepalen van het radioactief gelabelde poeder.

Het bepalen van depositie van droog poeder inhalatie met technetium is iets wat al geruime tijd gebeurt.[33-35] Het is een geruststellend feit dat vaker studies zijn uitgevoerd met technetium in het kader van depositie van droog poeder inhalatie. In het hier gebruikte proces wordt technetium ingesloten in het deeltje voor inhalatie en is daarom uitermate geschikt voor het uitvoeren van de depositie bepaling omdat technetium terecht zal komen daar waar ook het geneesmiddel terecht komt. Gezien de verwachting met het onderzoeksgeneesmiddel zal er ook in het geval van het radiofarmacon niets achterblijven in de long en wordt alles geklaard uit het lichaam.

METHODEN

Studie parameters/eindpunten

Primaire studie parameter/eindpunt

De primaire studieparameter is de “Forced Expiratory Volume in the first second” (FEV₁). Deze waarde vormt de basis voor de stadiëring van het bronchiolitis obliterans syndroom, zie tabel 2.[36]

In deze studie worden patiënten met ongestoorde transplantaatfunctie (BOS 0 stadium) niet blootgesteld aan het onderzoeksgeneesmiddel. De reden hiervoor is dat ciclosporine als rescue therapie wordt ingezet, dat wil zeggen bij die patienten waar geen farmacotherapeutische opties meer voorhanden zijn. Uit de literatuur is bekend dat na vernevelen van

ciclosporine (300 mg CsA in propyleen glycol) de afname van de FEV₁ in de loop van de tijd (chronische afstoting is een progressief verslechterende aandoening) kan worden geremd.[38, 39] In deze studie willen we hetzelfde voor de droog poeder inhalatie proberen te bewerkstelligen. Indien de afname in FEV₁ kan worden geremd ten opzichte van het FEV₁ beloop voorafgaand aan de interventie is droog poeder inhalatie van ciclosporine effectief. Deze internationaal erkende benadering [36] is aangegeven in de onderstaande figuur 5.

Tabel 2. Stadium BOS en correlatie met longfunctie

BOS stadia	Longfunctie
BOS 0	FEV ₁ >90% t.o.v. basislijn en FEF ₂₅₋₇₅ >75% t.o.v. basislijn
BOS 0-p	FEV ₁ 81%-90% t.o.v. basislijn en/of FEF ₂₅₋₇₅ ≤75% t.o.v. basislijn
BOS 1	FEV ₁ 66%-80% t.o.v. basislijn
BOS 2	FEV ₁ 51%-65% t.o.v. basislijn
BOS 3	FEV ₁ <50% t.o.v. basislijn

Secundaire studie parameter/eindpunt

Inhalatie van ciclosporine bovenop de bestaande therapie mag geen extra nefrotoxiciteit mag veroorzaken. Nierfunctie wordt standaard bij elke poliklinische controle gemeten (serumkreatinine) en bovendien met behulp van de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) voorafgaand aan en bij het einde van de interventie. Hiertoe worden de patiënten actief gevolgd. Deze parameter wordt meegenomen omdat het uiteindelijke doel voor droog poeder inhalatie van ciclosporine het voorkomen/behandelen van chronische afstoting na longtransplantie én het voorkomen van ernstige systemische bijwerkingen (neuro-/nefrotoxiciteit) is.

Andere studie parameters

Depositie

Van belang is om te weten hoeveel ciclosporine daadwerkelijk in de longen komt. Hiertoe zal van iedere patient worden gevraagd om radioactief gelabeld inuline (dwz. zonder de werkzame stof, ciclosporine) te inhaleren. Hiermee zal inzicht worden verkregen in de echte depositiegegevens en zal het mogelijk zijn effecten te correleren aan de dosis. Zie §8 voor een uitgebreide uitleg over het radiofarmacon voor depositie.

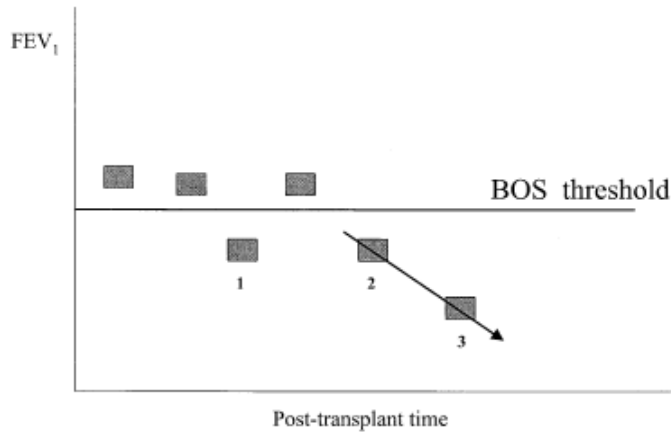


FIGURE 1 Event 1: drop below BOS threshold, not validated by second measurement. Event 2: first BOS measurement and time of onset of BOS defined by validating event #3. FEV₁ decline = slope of values 2 and 3 and any additional measurement over a 1–3 month period.

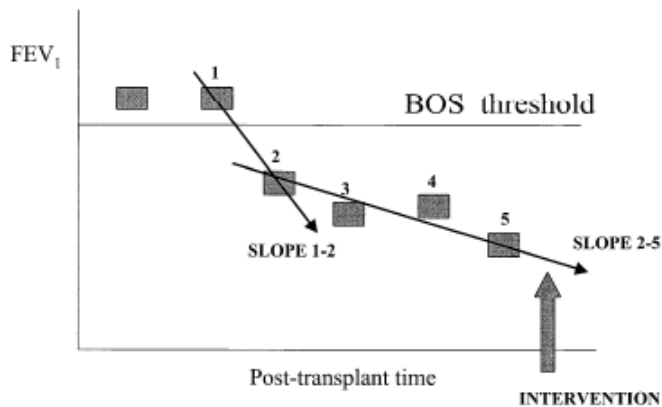


FIGURE 2 Though initial decline below BOS threshold shows a steep decline (slope 1–2), preintervention value 2 which defines BOS onset (and is validated by subsequent values) and subsequent values 3–5 define the slope prior to intervention. Benefit of therapeutic intervention will be defined by comparison with the slope 2–5.

Figuur 5.

Bloedspiegel

Van de ciclosporine dosis die lokaal in de longen terechtkomt zal een deel worden geabsorbeerd in de systemische circulatie. Uit de literatuur is gebleken dat dit circa 10% van de oorspronkelijke dosis is. Bij ieder bezoek wordt de bloedspiegel gecontroleerd om de veiligheid van ciclosporine bij te houden in verband met de mogelijke nephro-/neurotoxiciteit.

Randomisatie/blinding

Binnen deze studie zal er geen randomisatie plaatsvinden vanwege de gekozen studie opzet. De studie opzet is gekozen vanwege het feit dat er geen farmacotherapeutische opties meer voorhanden zijn voor deze patiënten. Als resultante van het behandelingsprincipe vindt er ook geen blinding plaats.

Studie procedures

In tabel 3 staan de bepalingen weergegeven welke worden voor deze studie nodig zijn.

Tabel 3. studieprocedures

	Procedure	Standaard -protocol	Extra voor studie	Invasief (J/N)	Tbv. Studie- parameter
Depositie	Inhalatie radio-actief materiaal		✓	J	Ander
Medicatie	Standaardmedicatie	✓		N	
	Studiemedicatie		✓	J	
Bepalingen	Longfunctie	✓		N	Primair
	Nierfunctie	✓		J	Secundair
	Bloedspiegel-bepaling*	✓	✓	J	Ander
Medische controle	Routine controle	✓		N	

* Bij de bloedspiegel wordt naast de standaard bloedwaarde bepalingen extra op ciclosporine gecontroleerd.

Tabel 4. visites

Bezoek	Tijd (weken)	Procedures
Routine controle		Voorstel studieparticipatie/inclusie-gesprek
0		Informed consent/Uitleg studie
1	0	Uitleg inhalatie procedure Uitvoeren depositiestudie Routine controle (waarin o.a. longfunctie, nierfunctie) GFR Afleveren studiemedicatie (3 wkn)
2	2	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel (dalspiegel en extra alleen dit bezoek twee uur na inhalatie) Afleveren studiemedicatie (3 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
3	4	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
4	8	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
5	12	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
6	16	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
7	20	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren
8	24	Routine controle Bepalen ciclosporine-bloedspiegel GFR Afleveren studiemedicatie (4 wkn) Innemen gebruikte inhalatoren

Voor de studie zijn weinig extra procedures nodig. Alleen het geven van speciale medicatie (voor de depositiestudie en studiemedicatie) is een extra belasting voor het ziekenhuis en patient. Daarnaast dient het laboratorium een aantal extra bepalingen uit te voeren op de spiegel van ciclosporine.

De totale studieduur bedraagt 6 maanden, hierin dienen de patiënten een aantal keer in het ziekenhuis langs te komen. Zie tabel 4 voor het aantal visites en de te volgen procedures.

Terugtrekken

Patiënten mogen zich op ieder tijdstip terugtrekken uit de studie zonder persoonlijke gevolgen. Indien nodig kan de behandelend arts ervoor kiezen om een patient uit de studie te zetten. Dit kan gebeuren op geleide van het klinische beeld (zie §9.7 tabel 5), maar ook bij het niet kunnen volgen van het studieprotocol.

Specifieke criteria voor terugtrekken

Er zijn geen specifieke criteria vastgesteld.

Follow-up van teruggetrokken patient

Indien een patient zich terugtrekt of uit de studie wordt gezet zal deze patient vervallen in het originele follow-up systeem van de longtransplantatie eenheid. Indien er sprake is van een niet-verwachte verslechtering van het klinische beeld door de studiemedicatie zullen er adequate maatregelen worden getroffen op aanraden van de behandelend arts.

Voortijdige beëindiging van studie

De studie zal voortijdig worden beëindigd indien onverhoopt blijkt dat het onderzoeksgeneesmiddel dusdanig onveilig is en de patiënten een groot risico lopen dat het niet ethisch wordt geacht om de studie voort te zetten.

In deze studie zijn de criteria voor voortijdige beëindiging van de studie gedefinieerd op geleide van de veiligheidsgegevens van verneveld ciclosporine en op geleide van de relatieve ernst van de bijwerkingen.

Voor iedere patient wordt individueel door de behandelend arts bepaald of het verantwoord is om de studiemedicatie voort te zetten indien deze één van de aan de studiemedicatie gelieerde bijwerkingen heeft uit

tabel 5. De genoemde bijwerkingen hebben direct invloed op de longfunctie en wegen daarom zwaar. Dit betekent overigens niet dat andere bijwerkingen uitgesloten worden in de beschouwing.

Indien meer dan 40% van de patiënten met dezelfde bijwerking als genoemd in tabel 5 met de studie stopt of uit de studie wordt gehaald zal de Data Safety Monitoring Board bijeen komen en bespreken of de betreffende bijwerking een groepseffect betreft of dat deze individueel wordt bepaald. De uitkomst van dit gesprek zal bepalen of de studie voortijdig wordt gestopt of niet.

Tabel 5. bijwerkingen welke aanleiding geven tot discussie op doorgaan studie en medicatie

Hoest	Acuut respiratoir falen
Geëxacerbeerde dyspnoe	Pharyngitis
Respiratoire stoornis	Ademhalingsstoornis
Chronische luchtweginfectie	

VEILIGHEIDSRAPPORTEN

Sectie 10 WMO

Volgens artikel 10, eerste lid van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zal de uitvoerder van het onderzoek het aan de toetsende commissie melden als het onderzoek '*...een verloop neemt dat in noemenswaardige mate ongunstiger is voor de proefpersoon dan in het protocol is voorzien...*'. De uitvoering van het onderzoek wordt opgeschort totdat een nader oordeel is gegeven (tenzij de gezondheid van de proefpersoon opschorting niet toelaat).

Ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen

Het GCP richtsnoer definieert een ernstig ongewenst voorval (SAE) of ernstige bijwerking (Serious ADR) als: *elk ongewenst medisch voorval dat bij ongeacht welke dosis:*

- *de dood tot gevolg heeft,*
- *levensbedreigend is,*
- *ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt,*
- *tot blijvende of ernstige invaliditeit/arbeidsongeschiktheid leidt,*
of
- *een aangeboren afwijking/geboortefwijking is. (artikel 1.50 GCP)*

Al deze SAE's zullen aan de METc worden gemeld volgens de procedures van de METc.

Indien er een SAE optreedt waarbij er een verwachte (waarschijnlijk of zeker) relatie is tot de onderzoeksmedicatie zal dit worden gemeld aan de registratie-autoriteiten. In het geval van de onderzoeksmedicatie in deze studie is gesteld dat deze niet in Nederland is geregistreerd. Derhalve is het relevante orgaan de Hoofdinspectie voor de Farmacie en de Medische Technologie, Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Verdachte en onverwachte ongewenste voorvallen

Verdachte en onverwachte ongewenste voorvallen zijn ongewenste voorvallen welke van nature of in ernst niet consistent zijn met de huidige product informatie (Investigator's Brochure).

De onderzoekers zullen alle verdachte en onverwachte ongewenste voorvallen melden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en geaccrediteerde METc. Het rapporteren zal niet langer dan 15 dagen duren nadat de onderzoeker van het voorval heeft kennis genomen. Voor fatale of levensbedreigende voorvallen wordt binnen maximaal 7 dagen een voorlopig rapport opgesteld en wordt maximaal 8 dagen genomen om tot een definitief rapport te komen.

Jaarlijks veiligheidsrapport

De studie heeft een duur van 6 maanden. Daarom zal er niet een jaarlijks veiligheidsrapport worden opgesteld.

Follow-up van ongewenste voorvallen

Alle ongewenste voorvallen worden gevolgd tot ze zijn afgenomen of tot er een klinisch stabiele situatie is ontstaan. Afhankelijk van het voorval zijn mogelijk additionele testen of medische procedures nodig en/of verwijzing naar een huisarts of medisch specialist.

Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Voor deze relatief kleine studie bestaat de Data Safety Monitoring Board uit de projectleider (Prof. Dr. H.W. Frijlink), de hoofdonderzoekers (Dr. W. van der Bij en Drs. G.S. Zijlstra) en de onafhankelijk arts (Prof. Dr. H.A.M. Kerstjens) vanwege het feit dat deze personen de studie van dichtbij volgen en daarom snel inzage hebben in eventuele veiligheidsproblemen. Daarnaast is de samenstelling van de monitoring

board divers met expertise van apothekers, een arts gespecialiseerd in het behandelen van longtransplantatiepatiënten en een longarts.

STATISTISCHE ANALYSE

Beschrijvende statistiek

De gemeten waarden zullen als discrete waarden worden genomen. De waarden van de pre-interventie controles (afname FEV₁, GFR) worden gemiddeld evenals de waarden van de interventie (afname FEV₁, GFR). Ook andere gegevens als leeftijd, type transplantatie en primaire diagnose worden meegenomen. Per patient worden de verkregen gegevens in een grafiek uitgezet voor wat betreft de longfunctie voor en tijde van de studie. Dit wordt ook gedaan met de ciclosporine bloedspiegels, serumcreatininewaarden en GFR voor en na de studie.

Univariate analyse

De waarden voor afname in FEV₁ pre-interventie en post-interventie zullen middels een gepaarde t-toets met elkaar vergeleken worden op significantie. Ook wordt de GFR pre- en post-interventie met een gepaarde t-toets vergeleken. Uiteraard is de steekproef te klein om een uitspraak te doen over een eventueel groepseffect. De resultaten worden als richting-gevend/hypothese-genererend beschouwd.

Multivariate analyse

De hoeveelheid patienten in deze studie is te klein om een multivariate analyse op uit te voeren.

Interim analyse

Een interim analyse wordt niet uitgevoerd, omdat de studie 6 maanden duurt. Wel zal de data geregeld worden bijgewerkt.

ETHISCHE OVERWEGINGEN

Verklaring van Helsinki

De studie zal worden uitgevoerd volgens de principes van de “verklaring van Helsinki” (januari 2004) en in overeenstemming met de Wet op Medisch-wetenschappelijk onderzoek met Mensen (WMO). Tevens zal worden volgens de vigerende richtsnoeren (GMPz/GCP) worden gewerkt.

Recrutering en informed consent

De recrutering zal plaatsvinden door de behandelend arts (onderzoeker) tijdens een routine-onderzoek (follow-up na longtransplantatie). De patiënten krijgen standaard **twee weken de tijd** om na te denken over participatie, op verzoek kan dit worden verlengd. Gedurende deze tijd staat het ze vrij contact te zoeken met de behandelend arts, onderzoeker, onafhankelijk arts (Prof.Dr. H.A.M. Kerstjens) en alle anderen. Daarna zal de behandelend arts (onderzoeker) een nieuw gesprek met de vrijwilligers aangaan om uit te vinden of het onderzoek duidelijk is uitgelegd en zo nodig nogmaals duidelijk te maken. Tijdens dit gesprek kan het Informed Consent worden getekend. Het Informed Consent wordt vervolgens in een separaat studie-dossier bewaard.

Omdat de behandelend arts het recruiteringsgesprek voert is er sprake van een afhankelijkheidssituatie. In het recruiteringsgesprek en in de patiënteninformatie zal daaom duidelijk worden gemaakt dat ieder antwoord geenszins de verstandhouding tussen arts en patient zal verstoren en dat het geen effect heeft op de behandeling, dit om de belangen van de patient te waarborgen.

Groepsafhankelijke voordelen en risico-analyse

Dit onderzoek is het eerste in een reeks van onderzoeken. Het risico voor de patiënten is ingeschat op vrij laag gezien de ervaring die is opgedaan met ciclosporine in het algemeen en verneveling van ciclosporine bij longtransplantatie in nauwere zin. Daar waar de hiaten liggen in de optimalisering van de therapie voor longtransplantatie patiënten is in de voorkoming van systemische toxiciteit (als neuro- en nefrotoxiciteit) met behoud van effectieve immuunsuppressie in de getransplanteerde long. Volgens de nieuwste inzichten met verneveling van ciclosporine is het mogelijk om patiënten effectief te behandelen en de chronische afstoting te verminderen ten opzichte van de huidige - orale - therapie. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van inhalatie van ciclosporine als belangrijkste pilaar voor onderdrukking van het immuunsysteem met gelijktijdige voorkoming van nefrotoxiciteit.

Met dit onderzoek zal worden getracht om aan te tonen dat droog poeder inhalatie van ciclosporine ook effectief is in het verminderen van chronische afstoting (primair doel). Daarnaast wordt getracht om naast het verminderen van de chronische afstoting de nierfunctie in stand te houden (secundair doel). Ook wordt informatie gezocht over

inhaleerbaarheid van het poeder (depositie) en absorptie in de systemische circulatie vanuit de long (bloedspiegels). De voorstelling van de gang van zaken in de onderzoeken hierna is dat de nierfunctie een belangrijke rol zal gaan spelen: in hoeverre kan de dosis van de systemische therapie omlaag onder opbouwen van droog poeder inhalatie met gelijkblijvende mate van chronische afstoting en nierfunctie? Daarna zou een onderzoek kunnen volgen waarin de effectiviteit van droog poeder inhalatie als monotherapie na longtransplantatie. Dit zou ertoe moeten leiden dat ten opzichte van de huidige therapie de kwaliteit van het leven sterk toe zou moeten nemen. Er zou onder longtransplantatiepatiënten minder sterfte komen door afname van de mate van chronische afstoting en de nierfunctie zou behouden kunnen blijven. Het is de bedoeling dat de gehele longtransplantatie populatie van deze ontwikkeling zou moeten kunnen profiteren daar getracht wordt deze medicatie aan een geïnteresseerde partner te verkopen.

Compensatie

Verzekering

Ingevolge art. 7 van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Stbl. 1998, 161) is voor de deelnemende proefpersonen een verzekering afgesloten die de door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de deelnemende proefpersonen dekt. Deze verzekering voldoet aan de bepalingen van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Stbl. 2003, 266). De aan het onderzoek deelnemende proefpersonen zullen schriftelijk worden ingelicht over deze verzekering.

Tegemoetkomingen

Alle deelnemers in de studie zullen worden gecompenseerd voor de gemaakte reiskosten op basis van openbaar vervoer 2^e klasse.

REFERENTIES

1. Studer, S.M., et al., *Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness*. Eur Respir J, 2004. **24**(4): p. 674-85.
2. Mitruka, S.N., et al., *In the lung aerosol cyclosporine provides a regional concentration advantage over intramuscular cyclosporine*. J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(10): p. 969-75.
3. Keenan, R.J., et al., *Efficacy of inhaled cyclosporine in lung transplant recipients with refractory rejection: correlation of intragraft cytokine gene expression with pulmonary function and histologic characteristics*. Surgery, 1995. **118**(2): p. 385-91.
4. Corcoran, T.E., et al., *Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin*. Eur Respir J, 2004. **23**(3): p. 378-83.
5. Iacono, A.T., et al., *Aerosol cyclosporin therapy in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans*. Eur Respir J, 2004. **23**(3): p. 384-90.
6. *Pulminiq briefing document*. 2005, Chiron Corporation.
7. FDA, *Pulminiq (Cyclosporine, USP) Inhalation solution (CylS). Briefing document for the pulmonary advisory committee meeting june 6, 2005*. 2005.
8. Zijlstra, G.S., et al., *Inhalable inulin-based solid dispersion powders containing Cyclosporine A prepared by spray freeze drying*. [Unpublished], 2005.
9. De Boer, A.H., et al., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation: Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures*. Int. J. Pharm., 2003. **260**(2): p. 187-200.
10. De Boer, A.H., et al., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 2. The effect of lactose carrier surface properties on the drug-to-carrier interaction in adhesive mixtures for inhalation*. International Journal of Pharmaceutics, 2003. **260**(2): p. 201-216.
11. De Boer, A.H., et al., *Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy, part 1: development of a powder formulation with colistin sulfate for a special test inhaler with an air classifier as de-agglomeration principle*. Eur J Pharm Biopharm, 2002. **54**(1): p. 17-24.
12. Le Brun, P.P.H., et al., *Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder*

- formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients.* Eur. J. Pharm. Biopharm., 2002. 54(1): p. 25-32.
13. De Boer, A.H., *Optimisation of dry powder inhalation: the application of air classifier and laser diffraction technology for the generation and characterisation of aerosols from adhesive mixtures*, in *Pharmaceutical Technology and Biopharmacy*. 2005, University of Groningen: Groningen.
 14. De Mattos, A.M., A.J. Olyaei, and W.M. Bennett, *Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future.* Am J Kidney Dis, 2000. 35(2): p. 333-46.
 15. Zenati, M., et al., *Immunosuppression with aerosolized cyclosporine for prevention of lung rejection in a rat model.* Eur J Cardiothorac Surg, 1991. 5(5): p. 266-71; discussion 272.
 16. Mitruka, S.N., et al., *Aerosol cyclosporine prevents acute allograft rejection in experimental lung transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. 115(1): p. 28-36; discussion 36-7.
 17. Mason, J., *Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). VII. Pathophysiology and toxicology of cyclosporine in humans and animals.* Pharmacol Rev, 1990. 41(3): p. 423-34.
 18. Miller, L.W., *Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents.* Am J Transplant, 2002. 2(9): p. 807-18.
 19. Robson, D., *Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats.* Vet Rec, 2003. 152(24): p. 739-48.
 20. Thomson, A.W., P.H. Whiting, and J.G. Simpson, *Cyclosporine: immunology, toxicity and pharmacology in experimental animals.* Agents Actions, 1984. 15(3-4): p. 306-27.
 21. Boeckner, L.S., M.I. Schnepf, and B.C. Tungland, *Inulin: a review of nutritional and health implications.* Adv Food Nutr Res, 2001. 43: p. 1-63.
 22. Carabin, I.G. and W.G. Flamm, *Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber.* Regul Toxicol Pharmacol, 1999. 30(3): p. 268-82.
 23. Coussement, P.A., *Inulin and oligofructose: safe intakes and legal status.* J Nutr, 1999. 129(7 Suppl): p. 1412S-7S.
 24. Frennby, B. and G. Sterner, *Contrast media as markers of GFR.* Eur Radiol, 2002. 12(2): p. 475-84.
 25. Gaspari, F., N. Perico, and G. Remuzzi, *Measurement of glomerular filtration rate.* Kidney Int Suppl, 1997. 63: p. S151-4.

26. Johannsen, F.R., *Toxicological profile of carboxymethyl inulin*. Food Chem Toxicol, 2003. **41**(1): p. 49-59.
27. Burkart, G.J., et al., *Lung deposition and pharmacokinetics of cyclosporine after aerosolization in lung transplant patients*. Pharm Res, 2003. **20**(2): p. 252-6.
28. Flamm, G., et al., *Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2001. **41**(5): p. 353-62.
29. Williams, C.M., *Effects of inulin on lipid parameters in humans*. J Nutr, 1999. **129**(7 Suppl): p. 1471S-3S.
30. Kruger, C.L., *Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000118*. 2002.
31. Le Brun, P.P., et al., *Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 2: optimization of the tobramycin solution for a jet and an ultrasonic nebulizer*. Int J Pharm, 1999. **189**(2): p. 215-25.
32. Le Brun, P.P., et al., *Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer*. Int J Pharm, 1999. **189**(2): p. 205-14.
33. Bondesson, E., et al., *Planar gamma scintigraphy--points to consider when quantifying pulmonary dry powder aerosol deposition*. Int J Pharm, 2003. **258**(1-2): p. 227-40.
34. Newhouse, M.T., et al., *Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers*. Chest, 2003. **124**(1): p. 360-6.
35. Newman, S.P., et al., *Deposition and clinical efficacy of terbutaline sulphate from Turbuhaler, a new multi-dose powder inhaler*. Eur Respir J, 1989. **2**(3): p. 247-52.
36. Estenne, M., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(3): p. 297-310.
37. Allan, J.S., *Immunosuppression for lung transplantation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **16**(4): p. 333-41.
38. Iacono, A.T., et al., *Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(4 Pt 1): p. 1451-5.
39. Iacono, A.T., et al., *Dose-related reversal of acute lung rejection by aerosolized cyclosporine*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1690-8.