

## 2. SYNOPSE PROTOKOLU

<b>Název zadavatele/společnosti:</b> Menarini Recherche S.p.A	
<b>Č. protokolu VABOR-KIDS-01</b>	<b>EU KH č. <a href="#">2024-514656-32</a></b>
<b>Název studie:</b> Nezaslepená multicentrická jednoramenná studie hodnotící bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku přípravku Vaborem <sup>®</sup> (meeropenem-vaborbaktam) u pediatrické populace s komplikovanými infekcemi močových cest, včetně akutní pyelonefritidy.	
<b>Zdůvodnění:</b> Studie je součástí pediatrického plánu vývoje, který byl dohodnut s agenturou EMA s cílem rozšířit schválené indikace intravenózního antibiotika Vaborem <sup>®</sup> pro dospělé (kombinace karbapenem meropenem s inhibítorem beta-laktamázy vaborbaktam) na pediatrickou populaci. Farmakokinetické údaje (FK) meropenemu a vaborbaktamu u účastníků ve věku od 3 měsíců do < 18 let budou použity k aktualizaci současných modelů popFK pro meropenem a vaborbaktam.	
<b>Cíle:</b> <i>Hlavní cíl:</i> Vyhodnotit FK meropenemu a vaborbaktamu po několika dávkách intravenózní infuze přípravku Vaborem <sup>®</sup> pediatrickým účastníkům ve věku od 3 měsíců do méně než 18 let s komplikovanou infekcí močových cest (cUTI) včetně akutní pyelonefritidy (AP). <i>Sekundární cíl:</i> Vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost několika dávek přípravku Vaborem <sup>®</sup> podávaných i.v. infuzí u pediatrických účastníků ve věku od 3 měsíců do < 18 let. <i>Výzkumný cíl:</i> Vyhodnotit klinickou a mikrobiologickou odpověď na několik dávek přípravku Vaborem <sup>®</sup> podávaných i.v. infuzí u pediatrické populace s cUTI/AP.	
<b>Hlavní cílové parametry klinického hodnocení:</b> Jednotlivé FK parametry odvozené z aktualizovaných popFK modelů: Plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC), maximální koncentrace v plazmě ( $C_{max}$ ), doba do maximální koncentrace v plazmě ( $T_{max}$ ), clearance léčiva (CL), poločas ( $t_{1/2}$ ), minimální koncentrace v plazmě ( $C_{min}$ ) a distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ).	
<b>Sekundární cílové parametry klinického hodnocení:</b> Nežádoucí příhody (AE), závažné AE (SAE) a AE zvláštního zájmu (AESI), jakož i změny klinických laboratorních hodnot a základních životních funkcí po podání přípravku Vaborem <sup>®</sup> oproti výchozímu stavu.	
<b>Výzkumné cílové parametry klinického hodnocení:</b> Míra klinického vyléčení a mikrobiologické eradikace na konci i.v. léčby (EOIVT), na konci léčby (EOT) a po jednom týdnu (test vyléčení-TOC).	

**Plán klinického hodnocení:**

Tato FK studie bude probíhat podle nezaslepeného, multicentrického uspořádání s jedním ramenem. Bude zahrnovat (i) screening (< 48 hodin před zahájením hodnocené léčby), (ii) léčebné období (7 až 14 dnů), včetně FK relace ve 3. den pro odběr 4 vzorků krve na FK a (iii) kontrolní návštěvy pro zajištění bezpečnosti a klinické a mikrobiologické vyšetření až 2 týdny po EOT.

FK parametry budou odhadnuty pomocí populačních FK modelů meropenemu a vaborbaktamu vyvinutých z předchozích studií u dospělých a FK studie s jednou dávkou u dětí a aktualizovány pediatrickými údaji generovanými v současném klinickém hodnocení.

Účast každého účastníka ve studii bude trvat přibližně 4 týdny (2 týdny pro screening a podání léčby, následované 2 týdny následného sledování, které skončí návštěvou na konci studie).

**Populace klinického hodnocení:**

Třicet dva účastníků rozdělených do 4 věkových kohort:

- od 12 do méně než 18 let: n = 8 pacientů
- od 6 do méně než 12 let: n = 8 pacientů
- od 2 do méně než 6 let: n = 8 pacientů
- od 3 měsíců do méně než 2 let: n = 8 pacientů

**Zdravotní stav: cUTI/AP****Hlavní kritéria pro zařazení:**

Současná nebo suspektní cUTI nebo AP indikovaná přítomností klinických známek a příznaků A komplikujících faktorů (např. známých funkčních nebo anatomických abnormalit urogenitálního traktu), které vyžadují hospitalizaci a nejméně 3 dny i.v. léčby antibiotiky.

**Hlavní kritéria pro vyřazení:**

Jakákoli středně závažná nebo významná hypersenzitivita nebo alergická reakce na betalaktamová antibiotika v anamnéze; cUTI/AP, u nichž je podle názoru zkoušejícího lékaře nepravděpodobné, že by reagovaly na hodnocenou léčbu; clearance kreatininu < 50 ml/min; při léčbě imunosupresivou, kyselinou valproovou nebo probenecidem.

**Zahájení hodnocené léčby:**

Dávky přípravku Vaborem<sup>®</sup> podávané i.v. infuzí budou podávány každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů (minimálně 3 dny a až 14 dnů v případě bakteriémie nebo podle úsudku zkoušejícího). Dávka přípravku Vaborem<sup>®</sup> (meropenem/vaborbaktam) a doba trvání infuze budou upraveny podle tělesné hmotnosti následovně:

- 40/40 mg/kg pro tělesnou hmotnost < 50 kg po dobu 3,5 hodiny i.v. infuze;
- 2/2 g pro tělesnou hmotnost ≥ 50 kg během 3hodinové i.v. infuze.

Po minimálně 3 dnech (9 dávkách i.v. přípravku Vaborem<sup>®</sup>) je na základě rozhodnutí zkoušejícího povoleno převedení na standardní perorální antibiotickou léčbu (a potenciální propuštění z nemocnice).

**Etické aspekty:**

Zkoušející lékař na každém pracovišti zajistí, aby rodič/zákonný zástupce účastníka dostal úplné a adekvátní ústní a písemné informace o povaze a účelu studie a možném riziku a přínosu pro účastníky. Bude získán souhlas rodiče/zákonného zástupce a podle potřeby také souhlas účastníka. Komise pro sledování bezpečnosti dat (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) bude pravidelně kontrolovat údaje o bezpečnosti a FK a vydávat doporučení zadavateli. Předpokládá se, že pozitivní přínos/riziko u dospělých s cUTI zůstane příznivé u hodnocené populace s ohledem na to, že meropenemová složka přípravku Vaborem<sup>®</sup> bude podávána ve stejné dávce jako u závažných pediatrických infekcí, zatímco kombinovaný vaborbaktam zvyšuje jeho antimikrobiální aktivitu, aniž by to mělo vliv na jeho bezpečnostní profil.