

Multicenter, gerandomiseerde Fase 2B studie om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van OCR-002 (ornithine fenylacetaat) te evalueren in gehospitaliseerde patiënten met cirrose en geassocieerde hyperammonemie met een episode van hepatische encefalopathie (STOP-HE studie)

Gepubliceerd: 16-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek luidt als volgt: **Het evalueren van de werkzaamheid van OCR-002 voor de behandeling van een acute episode van hepatische encefalopathie bij cirrotische patiënten die in het ziekenhuis moeten worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Encefalopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42053

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOP-HE studie

Aandoening

- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

neuropsychiatrische afwijkingen in patiënten met een gestoorde werking van de lever/Gestoorde werking van de hersenen direct gerelateerd aan de gestoorde werking van de lever

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ocera Therapeutics
Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cirrose, hepatische encefalopathie, hyperammonemie, OCR-002

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek luidt als volgt:

****Het evalueren van de werkzaamheid van OCR-002 voor de behandeling van een acute episode van hepatische encefalopathie bij cirrotische patiënten die in het ziekenhuis moeten worden opgenomen.**

****Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van OCR-002 bij ziekenhuispatiënten met een acute episode van hepatische encefalopathie.**

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn de volgende:

****Het bevestigen van het farmacokinetische (PK) profiel van OCR-002 bij deze patiëntenpopulatie.**

**** Het beoordelen van de kinetiek van de reductie van plasma-ammoniak met OCR-002 en de excretie van fenylacetylglutamine (PAGN) in urine**

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hyperammonemie en geassocieerde hepatische encefalopathie
Hepatische encefalopathie (HE) is de meest voorkomende complicatie van cirrose; het heeft een significant

negatief effect op overleving, zelfs na levertransplantatie (Bustamante, 1999) en wordt in verband gebracht

met onomkeerbare achteruitgang van de cognitieve functie (Garcia-Martinez, 2011). Naar schatting heeft 60-70%

van de cirrotische patiënten ten minste subtiele tekenen van neurocognitieve achteruitgang, en HE is

de hoofddiagnose bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Openlijke HE komt voor bij ongeveer 30% van

de cirrotische populatie en leidt in de Verenigde Staten jaarlijks tot ongeveer 150.000 ziekenhuisopnamen

(Al Sibae, 2009).

HE is een neuropsychiatrische aandoening die optreedt als uit de darmen afkomstige toxinen, hoofdzakelijk ammoniak,

de falende lever passeren die dergelijke stoffen normaal gesproken zou afbreken, in de bloedsomloop komen en dan

bloed-hersenbarrière passeren met als gevolg een verstoring van de neurotransmissie en van het functioneren

van het centraal zenuwstelsel (CZS). HE kan zich voordoen bij acuut leverfalen, chronische progressieve leverziekte

die leidt tot cirrose, of als gevolg van een portocavale shunt zonder daadwerkelijke

leverziekte. De ernst van HE correleert met verhoogde ammoniakspiegels (Ong, 2003; Bernal, 2007),

en onderstreept de behoefte aan nieuwe, veilige en effectieve ammoniakverlagende behandelingen ter

voorkoming van HE-episodes. In afbeelding 1 wordt de verplaatsing tussen organen en het metabolisme van ammoniak weergegeven.

Opmerking: NH₃ = ammoniak; GLU = glutamaat; GLN = glutamine; GNASE = glutaminase; BBB = bloed-hersenbarrière.

Bron: Cordoba and Minguez, 2008

Ammoniak ontstaat in de darmen uit stikstofhoudende bestanddelen uit de voeding, via deaminatie

van glutamine door glutaminase, en metabolisme van stikstofhoudende stoffen door darmflora. Onder

normale omstandigheden wordt de meeste ammoniak in de lever omgezet in ureum.

Portaal-systemische shunts

en leverfalen veroorzaken een verhoging van bloedammoniak dat de hersenfunctie kan aantasten door inductie van

verschillende verstoringen in astrocyten; deze kunnen leiden tot vermindering van de mitochondriën en van de verplaatsing van glutamaat-glutamine tussen neuronen en astrocyten. De skeletspieren zijn in staat tot verlaging van bloedammoniak door ammoniak om te zetten in glutamine. Ook de nieren spelen een belangrijke rol in het bepalen van het bloedammoniak door de uitscheiding van ureum via de urine (Cordoba and Minguez, 2008).

Bij gezonde mensen wordt ammoniak hoofdzakelijk geproduceerd uit opgenomen eiwit en via endogene eiwitkatabolisme in skeletspieren. De eiwitopname is niet voor 100% efficiënt en hoewel de meeste eiwitten worden geabsorbeerd als aminozuren, blijven bepaalde aminozuren in niet-geabsorbeerde staat in het lumen van de darmen en bereiken de colon. Bepaalde bacteriën in de colon, vooral colibacteriën en anaërobe bacteriën, zetten opgenomen aminozuren om in ammoniak. De ammoniak wordt dan geabsorbeerd en ongeveer 90% daarvan komt in de portale circulatie en wordt naar de lever gebracht, waar het via de ureumcyclus wordt omgezet in ureum en via de urine wordt uitgescheiden. Normaliter passeert slechts ongeveer 10% van de geabsorbeerde ammoniak de lever en wordt gemetaboliseerd door perifere weefsels, waaronder nieren, hart en hersenen (Meijer, 1990). Leverfalen is de meest voorkomende oorzaak van verhoogd ammoniak en kan het gevolg zijn van diverse aandoeningen uiteenlopend van cirrose tot aangeboren genetische aandoeningen zoals ureumcyclusdefecten.

Bij patiënten met een erfelijke afwijking aan de ureumcyclus zorgt de lever voor gedeeltelijke compensatie door ammoniak en glutamaat om te zetten in glutamine, met behulp van het enzym glutamine synthetase als katalysator. Dit is een onvolledige respons op het probleem, aangezien glutamine via glutaminase in andere organen weer wordt omgevormd tot glutamaat en ammoniak.

Bij patiënten met cirrose kunnen de arteriële ammoniakconcentraties 2*3 maal hoger zijn dan normaal. Deze patiënten hebben een risico op het ontwikkelen van multifactoriële stoornissen in de neuropsychiatrische en neurocognitieve functie: het chronisch verhoogde niveau van circulerend ammoniak veroorzaakt zwellen van de hersenen en leidt tot wijzigingen in de neurotransmitterfunctie, waaronder verhogingen in gamma-aminoboterzuur, endogene benzodiazepine-achtige samenstellingen, endogene opioïden en pro-inflammatoire cytokinen, en verlagingen in serotonergische neurotransmitters en endogene antioxidanten (Al Sibae, 2009).

2009). Daarnaast communiceert het perifere immuunsysteem met de hersenen als respons op infectie en ontsteking. Als respons op letsel of ontsteking geven astrocyten en microgliacellen cytokinen af (Prakesh and Mullen, 2010). Uit bevindingen in onderzoeken bij ratten is aangetoond dat een verhoogde bloedspiegel van tumornecrosefactor (TNF), zoals die zich bij een ontsteking voordoet, gliacellen stimuleert tot het afscheiden van de cytokinen IL-1 en IL-6 (interleukine). TNF brengt ook de endotheliale bloed-hersenbarrière in gevaar en IL-1* tast de integriteit aan van de gliale zijde van de bloed-hersenbarrière. Zowel TNF als IL-6 verbetert de doorlaatbaarheid in vloeistoffase van geïsoleerde endotheliale hersencellen in vitro en daarnaast verhoogt TNF de diffusie van ammoniak tot astrocyten (Prakesh and Mullen, 2010). Deze effecten benadrukken en dragen bij aan verschijnselen van hepatische encephalopathie.

Cirrotische patiënten met HE lijden vaak aan afwijkingen in het slaap-waakritme, cognitieve veranderingen en een verminderde motorische functie die hun dagelijks leven beperkt, en in ernstige vormen kan leiden tot coma en ziekenhuisopname noodzakelijk maken. Acute of openlijke HE (HE-episode die leidt tot ziekenhuisopname) komt voor bij jaarlijks ongeveer 150.000 patiënten in de Verenigde Staten en er zijn geen door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurde effectieve parenterale behandelingen. De huidige zorgstandaard voor de behandeling van HE is gericht op het verminderen van de opname van ammoniak vanuit het maag-darmkanaal en het behandelen van de precipiterende factor. Bij patiënten die met HE in het ziekenhuis zijn opgenomen wordt in ongeveer 50% van de gevallen een omkeerbare precipiterende factor waargenomen. Deze factoren omvatten bloeding in het maag-darmkanaal, infectie, dehydratie, elektrolytenstoornissen, verhoogde eiwitinname via de voeding en gebruik van sedatieve/hypnotische geneesmiddelen.

Voor deze patiënten is lange tijd gepleit voor een eiwitbeperking in het dieet als strategie om de circulerende ammoniak terug te dringen. Recente gegevens hebben echter aangetoond dat deze strategie niet effectief is voor het voorkomen van HE en mogelijk schadelijk is voor deze patiënten doordat dit dieet hen vatbaarder maakt voor spieratrofie (Cordoba, 2004).

Farmacologische benaderingen zijn onder meer niet-geabsorbeerde disachariden (bijv. lactulose) en antibiotica (bijv. neomycine, rifaximine) die de productie van ammoniak in het maag-darmkanaal verminderen. Deze strategieën zijn werkzaam gebleken in het voorkomen van terugkerende HE-episoden, maar niet

voor de acute behandeling van in het ziekenhuis opgenomen cirrotische patiënten met HE (Bass 2010, Als-Nielsen 2004). L-ornithine L-aspartaat (LOLA) is in Europa en Azië verkrijgbaar als iv-product en heeft als nuttig effect dat het bij patiënten circulerende ammoniak wegvangt in de vorm van glutamine (Kircheis, 1997), hoewel bij acuut leverfalen geen nuttig effect kon worden aangetoond (Acharya et al., 2009). Fenylacetaat (PAA) en de prodrug fenylbutyraat zijn met succes toegediend om ammoniak te verminderen bij patiënten met genetische ureumcyclusdefecten, omdat deze patiënten een zeer hoge spiegel van circulerende glutamine hebben. De verwachting is dat de benadering waarbij uitsluitend PAA of fenylbutyraat wordt gebruikt om een hoge ammoniakspiegel te verlagen, niet even effectief is bij patiënten met chronische leverziekte, omdat deze patiënten doorgaans een lagere bloedspiegel van circulerende glutamine hebben (verlaagde expressie van glutamine synthetase), hoewel recente gegevens van orale profylaxe ter voorkoming van terugkerende hepatische encefalopathie met glycerolfenylbutyraat veelbelovende resultaten gaf (Rockey et al., 2012). Daarbij blijft het risico op chronische behandeling en langdurige glutaminedepletie bij cirrotische patiënten die al een lage droge spiermassa hebben een punt van zorg.

OCR-002:

OCR-002 (ornithine fenylacetaat) in de vorm van het fenylaecetaatzout (PAA) van L-ornithine (ORN) is een eenvoudige, nieuwe chemische eenheid die alternatieve routes mogelijk maakt voor de uitscheiding van ammoniak in aanwezigheid van cirrose met een mogelijk verbeterde uitwerking op de eliminatie van ammoniak (Jalan, 2007). ORN stimuleert de activiteit van glutamine synthetase door lichaamsspieren aan te zetten tot het wegvangen van circulerend ammoniak in de vorm van glutamine, een non-toxische drager van ammoniak. Glutamine wordt dan geconjugeerd met PAA tot fenylacetylglutamine (PAGN), dat wordt uitgescheiden in urine (afbeelding 2). Deze strategie voorkomt eventuele recirculatie en degradatie van glutamine door glutaminase en verhindert dat opnieuw ammoniak wordt gevormd. Omdat OCR-002 tegelijkertijd de productie van glutamine (via ORN) en zowel conjugatie als excretie van glutamine (via PAA) stimuleert, is de verwachting dat deze benadering effectief is voor

het verwijderen van circulerend ammoniak.

L-ornithine is een precursor voor de productie van glutamaat en vermindert het ammoniakgehalte door

glutamineproductie in de spieren te induceren. Bij chronische leverziekten is verhoogde glutamineproductie geen bewezen duurzame

strategie voor het terugdringen van ammoniak, omdat het glutaminase-enzym glutamine opnieuw omzet tot de bestanddelen glutamaat en ammoniak.

OCR-002 is het fenylacetaatzout van L-ornithine en levert zowel L-ornithine (ORN) als

fenylacetaat (PAA). PAA bindt glutamine covalent via enzymatische conjugatie en voorkomt dat

het weer wordt omgezet tot glutamaat en ammoniak. Op die manier biedt OCR-002 alternatieve routes

voor efficiënte uitscheiding van ammoniak.

OCR-002 is door de Amerikaanse voedsel- en warenautoriteit FDA (Food and Drug Administration) aangemerkt als weesgeneesmiddel

en doorliep een verkorte procedure voor de behandeling van hyperammonemie met hepatische encefalopathie als gevolg.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek luidt als volgt:

****Het evalueren van de werkzaamheid van OCR-002 voor de behandeling van een acute episode van hepatische encefalopathie**

bij cirrotische patiënten die in het ziekenhuis moeten worden opgenomen.

****Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van OCR-002 bij ziekenhuispatiënten met**

een acute episode van hepatische encefalopathie.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen zijn de volgende:

****Het bevestigen van het farmacokinetische (PK) profiel van OCR-002 bij deze patiëntenpopulatie.**

Het beoordelen van de kinetiek van de reductie van plasma-ammoniak met OCR-002 en de excretie van

fenylacetylglutamine (PAGN) in urine

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2B, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind,

placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van OCR-002, via continue 24-uurs intraveneuze (iv-)infusie toegediend aan in het ziekenhuis opgenomen patiënten

met cirrose, hyperammonemie en een acute episode van hepatische encefalopathie in stadium 2-4, inclusief (bijlage A: Hepatic Encephalopathy Staging Tool

(HEST)). In totaal worden ongeveer 140 unieke patiënten ($\pm 10\%$) gestratificeerd op het tijdstip van randomisatie aan de hand van 1) de score op het model voor

eindstadium van leverziekte (MELD) (minder dan of gelijk aan 30 vs. > 30) en 2) stadium hepatische encefalopathie (stadium 2 vs. stadium 3/4 volgens HEST) met behulp van een randomisatiesysteem met interactieve voice-/internetrespons. Een derde stratificatie (in Noord-Amerika) deelt onderzoekscentra als volgt in twee categorieën in: centra voor levertransplantatie waar jaarlijks ≥ 70 transplantaties worden uitgevoerd en centra voor levertransplantatie waar jaarlijks < 70 transplantaties worden uitgevoerd of centra waar geen levertransplantaties worden uitgevoerd. Buiten Noord-Amerika vindt stratificatie plaats met dezelfde drempels voor MELD en HEST zoals hierboven omschreven. Patiënten worden (1:1) gerandomiseerd naar OCR-002 of placebo, toegediend als continue infusie gedurende 5 dagen bovenop de standaardzorg, inclusief lactulose/lacitol volgens de in de instelling gebruikelijke praktijk. Doorbraak-HE tijdens profylaxe met rifaximine voor ≥ 1 week is toegestaan (de novo behandeling van HE-episode met rifaximine is niet toegestaan). Het protocol bevat geen bepaling voor de locatie van deelnemende patiënten in het ziekenhuis bijv. op een afdeling voor intensieve of minder intensieve zorg, of verdieping van het ziekenhuis naar medische aandoening en gebruikelijke klinische triage. Patiënten mogen, indien medisch verantwoord, uit het ziekenhuis worden ontslagen vóór het einde van 5 dagen (120 uur) continue infusie. Bij patiënten die in het ziekenhuis verblijven voor standaardzorg wordt de veiligheid/werkzaamheid 24 uur na het einde van de laatste infusie beoordeeld, bij patiënten die zijn ontslagen tijdens de follow-up-periode vindt vlak voor het ontslag een extra evaluatie plaats, en voor alle patiënten wordt een follow-up-bezoek gepland 2 weken na afloop van de iv-infusie met het onderzoeksmiddel (onderzoeksdag 19). De beoordelingen van hepatische encefalopathie, in het bijzonder met HEST, de Glasgow-comaschaal en MO-log (log van gewijzigde oriëntatie) worden geëvalueerd door speciaal opgeleide onderzoekers, assistent-onderzoekers, praktijkverpleegkundigen of verpleegkundig sistenten. De evaluatie van de gehele behandeling van hepatische encefalopathie door een arts en de door een arts gerangschikte beoordelingen door een arts (specifieke items) worden uitgevoerd in het tijdsinterval tussen het einde van de laatste infusie en 3 uur na het einde van de laatste infusie, door de arts die eerder ook de screening of baseline heeft beoordeeld, zodat de vergelijking van resultaten met de status van voor de behandeling zo nauwkeurig mogelijk plaatsvindt (ongewijzigd, beter, slechter). Infusie (iv) met OCR-002 of vergelijkbaar placebo vindt plaats gedurende 5 dagen (500 ml/24u met een snelheid van 20,8 ml/u); de dosering van het onderzoeksmiddel wordt gebaseerd op de baseline-berekening van hepatische, synthetische en portale elementen (hieronder weergegeven). Het randomisatiesysteem met interactieve voice /internetrespons berekent automatisch de Child-Pugh-score voor patiënten op basis van de ingevoerde gegevens voor het stadium van hepatische encefalopathie (protocol bijlage A) plus de hepatische, synthetische en portale elementen van Child-Pugh volgens onderstaande tabel (voor consistente metingen).

Parameter Punten (omcirkel voor elk item de status van de patiënt en bereken

voor de 4 items het totaal)

1

2 3

Ascites Geen

Mild/Matig (diuretisch-responsief)

Tense(diuretisch-refractair)

Totaal bilirubine (mg/dl) < 2 (< 34 *mol/l) 2-3 (34-51 *mol/l) > 3 (> 51 *mol/l)

Albumine (g/dl) > 3,5 (>35 g/l) 2,8-3,5 (28-35 g/l) < 2,8 (< 28 g/l)

PT (sec verlengd) of INR < 4

4-6 >

6

<

1,7

1.7-2.3

> 2,3

Totaalscore patiënt (alle 4 items bij elkaar opgeteld)

Voor 4-6 punten met bovenstaand scoresysteem bedraagt de dosis OCR-002 20g/24u (0,833 g/u); voor 7-9 punten 15g/24u (0,625 g/u); en voor 10-12 punten 10g/24u (0,417 g/u). De ongeblindeerde apotheker past de concentratie onderzoeksmiddel aan in de infuusvloeistof (40, 30 of 20 mg/ml voor respectievelijk 4-6, 7-9 of 10-12 punten) volgens de instructies van het interactieve voice-/internetrespons randomisatiesysteem, zodat er 500 ml wordt geïnfuseerd met een constante snelheid

gedurende 24 uur (20,8 ml/u) met de juiste dosering voor het betreffende niveau van hepatische decompensatie. Deze benadering is bedoeld om de beste dosering toe te kennen op basis van de elementen van de leverfunctie die in bovenstaande tabel zijn weergegeven en is congruent met het niveau van cognitie in de PK-populatie, zoals toegepast in de gangbare praktijk voor het vaststellen van doseringen. Omwille van redenen van veiligheid en verdraagbaarheid mag de dosering op ieder moment worden gestaakt. Er zullen regelmatig bloed- en urinemonsters worden genomen voor PK-beoordelingen, te beginnen bij baseline en vervolgens gedurende de gehele periode van toediening, tot 3 uur na het einde van de toediening (einde van laatste infusie).

Voor alle patiënten wordt HE beoordeeld aan de hand van de HEST(bijlage A: Hepatic Encephalopathy Staging Tool), de Glasgow-comaschaal en MO-log (modified orientation log), voorafgaand aan de start van de infusie tweemaal daags (07:00 uur en 17:00 uur, met een tijdsvenster van ± 1 uur), tijdens de infusie en 3 uur na het einde van de infusie en op dag 19. Een onafhankelijke commissie voor het monitoren van gegevens (IDMC - Independent Data Monitoring Committee) beoordeelt maandelijks de veiligheidsgegevens gedurende de eerste 3 maanden van het onderzoek, om de 2 maanden gedurende de volgende 6 maanden en daarna om de 3 maanden tot de afronding van het onderzoek (tenzij er geen nieuwe gegevens beschikbaar zijn); de beoordelingsrapportage bevat ook een beoordeling van de

overleving en er kan een analyse van overleving in de verschillende groepen worden uitgevoerd als er 10 of meer overlijdens hebben plaatsgevonden. Daarnaast vindt na werving van ten minste 6-10 patiënten iedere maand een beoordeling van de PK-gegevens plaats door een deskundige in de farmacokinetiek van een derde partij; de PK-gegevens van individuele patiënten worden geblindeerd en niet bekendgemaakt aan het personeel dat betrokken is bij het onderzoek, zodat de blindering van het onderzoek gehandhaafd blijft. Omdat de PK-gegevens tijdens het onderzoek maandelijks worden verzameld, worden de PK-bevindingen van de deskundige in de farmacokinetiek van een derde partij gerapporteerd in samenhang met veiligheid door de datamonitoringscommissie (zie boven). Er vindt een tussentijdse analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt plaats nadat de eerste 37 eindpunten zijn waargenomen, ter beoordeling van de steekproefomvang en sterkte van het onderzoek, inclusief de impact van correctie vanwege levertransplantatie of overlijden. Er wordt gebruik gemaakt van de Haybittle-procedure voor het verklaren van statistisch significante verschillen tussen de behandelgroepen met behulp van $\alpha=0,001$ om de resterende α (0,049) te behouden voor analyse van het einde van de behandeling (Haybittle, 1971). De tussentijdse analyse wordt voorbereid door een statistische groep van een derde partij en overlegd aan de onafhankelijke datamonitoringscommissie en kan ook PK- of farmacodynamische (PD-) analyses bevatten. De samengevatte resultaten laten de blindering van de behandeling op het niveau van de individuele patiënt ongemoeid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd in 1 van de volgende groepen (70 patiënten per behandelgroep): -behandeling met OCR-002 + standaardzorg -behandeling met placebo + standaardzorg Het toedienen van OCR-002 of placebo duurt maximaal 5 dagen (120 uur) met korte beoordelingen tot 3 uur na het einde van de laatste intraveneuze infusie (nominale dag 6/7), en voor patiënten die dan nog in het ziekenhuis verblijven is er een beoordeling 24 uur na het einde van de laatste intraveneuze infusie. Daarnaast is er een follow-up-bezoek 14 dagen na de laatste infusie met het onderzoeksmiddel (nominale dag 19). De totale onderzoeksdeelname bedraagt dus ongeveer 19 dagen, maar de meeste beoordelingen zijn binnen 6/7 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd in 1 van de volgende groepen (70 patiënten per behandelgroep):

- behandeling met OCR-002 + standaardzorg
- behandeling met placebo + standaardzorg

Het toedienen van OCR-002 of placebo duurt maximaal 5 dagen (120 uur) met korte beoordelingen tot 3 uur na het einde van de laatste intraveneuze infusie

(nominale dag 6/7), en voor patiënten die dan nog in het ziekenhuis verblijven is er een beoordeling 24 uur na het einde van de laatste intraveneuze infusie. Daarnaast is er een follow-up-bezoek 14 dagen na de laatste infusie met het onderzoeksmiddel (nominale dag 19). De totale onderzoeksdeelname bedraagt dus ongeveer 19 dagen, maar de meeste beoordelingen zijn binnen 6/7 dagen.

Screening/baseline:

meting vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhaling en lichaamstemperatuur) en lengte en gewicht; er worden korte onderzoeken gedaan naar mentaal functioneren om de oriëntatie te beoordelen (Modified Orientation Log), evaluatie naar bewustzijn en reactievermogen (Hepatic Encephalopathy Staging Tool), en alertheid (Glasgow-comaschaal); lichamelijke en neurologische (zenuwstelsel) onderzoeken; een beoordeling van medische voorgeschiedenis en geneesmiddelen; laboratoriumevaluaties met betrekking tot de nierfunctie, leverfunctie, hematologie, chemie inclusief bloedammoniakmeting, bloedalcoholgehalte bij screening, zwangerschapstest bij vrouwen, analyse van urine en geneesmiddelen in urine bij screening. Er worden 2-polige ECG's gemaakt om de elektrische activiteit van uw hart te meten. Er wordt een bloed- en urinemonster afgenomen ter referentie voor de concentraties onderzoeksmiddel tijdens de infusie direct voordat er gestart wordt met het onderzoeksmiddel (actief of placebo).

Behandelingsperiode:

De intraveneuze infusie met het onderzoeksmiddel duurt maximaal 5 dagen (120 uur) voor een volledige dosis, maar kan korter zijn als het ontslag uit het ziekenhuis eerder staat gepland. Op elke dag van de infusie met het onderzoeksmiddel worden twee keer per dag de vitale functies gemeten en er worden korte onderzoeken uitgevoerd zoals hierboven beschreven; daarnaast wordt er een monster uit de ader genomen voor een bloedammoniakmeting. Op elke dag van de infusie worden er 12-polige ECG's gemaakt en vindt er een volledige monsternamen van alle urine plaats voor metaboliëten van het onderzoeksmiddel. Op elke dag van de infusie met het onderzoeksmiddel worden er laboratoriumevaluaties uitgevoerd van de nierfunctie, leverfunctie, chemie, analyse van urine, en wordt er bloed afgenomen voor de plasmaconcentratie van metaboliëten van het onderzoeksmiddel. Dagelijks wordt er ook een lichamenlijk en neurologisch (zenuwstelsel) onderzoek uitgevoerd en een beoordeling van de geneesmiddelen. Deze beoordelingen worden allemaal uitgevoerd op het moment van ontslag uit het ziekenhuis als dit gebeurt vóór dag 6/7. Bij patiënten die 24 uur na het einde van de laatste infusie met het onderzoeksmiddel nog steeds in het ziekenhuis verblijven, worden laboratoriumevaluaties uitgevoerd naar nierfunctie, leverfunctie, hematologie, chemie, analyse van urine, lichamenlijk en neurologisch (zenuwstelsel) onderzoek, vitale functies, korte onderzoeken naar mentaal functioneren worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven, en er worden beoordelingen van geneesmiddelen gedaan. Het monitoren op mogelijke bijwerkingen geschiedt continu tijdens de behandelingsperiode.

Follow-up-bezoek:

Als een patiënt ontslagen wordt uit het ziekenhuis tijdens de

follow-up-periode, wordt er een extra evaluatie uitgevoerd direct voorafgaand aan het ontslag (korte onderzoeken naar mentaal functioneren zoals hierboven beschreven en een beoordeling van geneesmiddelen). Er vindt een follow-up-bezoek plaats bij alle patiënten die de volledige behandeling hebben afgerond of die de volledige behandeling niet hebben afgerond maar in het onderzoek blijven; dit bezoek vindt plaats ongeveer 14 dagen na het einde van de laatste infusie (19 dagen na opname in het onderzoek). Bij dit bezoek worden de huidige geneesmiddelen beoordeeld en er worden korte onderzoeken naar mentaal functioneren uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Het gebruik van het onderzoeksmiddel kan onbekende risico's met zich meebrengen voor zwangere vrouwen, ongeboren baby's en zuigelingen. Daarom kunnen patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven niet deelnemen aan dit onderzoek. Als de patiënt een vrouw is die zwanger kan worden, moet de serumzwangerschapstest (bloed) negatief zijn tijdens de screening voor het onderzoek. De patiënt mag niet zwanger worden of borstvoeding geven tijdens deelname aan dit onderzoek, omdat het actieve geneesmiddel in dit onderzoek kan doorwerken op de zwangere vrouw, het ongeboren kind of de baby, en risico's met zich mee kan brengen die nu nog niet te voorspellen zijn.

Bij deelname aan dit onderzoek, zijn er mogelijk geen directe voordelen. De onderzoekers kunnen niet garanderen dat proefpersoon voordeel zal hebben van deelname aan dit onderzoek.

Er kunnen mogelijk andere bijwerkingen zijn die op dit moment onbekend zijn (voor bijwerkingen zie E9).

Contactpersonen

Publiek

Ocera Therapeutics

University Avenue, Suite 610 525
Palo Alto CA 94301
US

Wetenschappelijk

Ocera Therapeutics

University Avenue, Suite 610 525
Palo Alto CA 94301
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

* 18-75 jaar met HE in het ziekenhuis opgenomen (bijvoorbeeld, via de afdeling spoedeisende hulp of directe toelating, etc);* Bewijs van / bekende cirrose - De diagnose van levercirrose zal worden gebaseerd op klinische, radiologische of histologische criteria;* In het ziekenhuis opgenomen met een acute episode van hepatische encefalopathie als complicatie van cirrose;* Veneuze ammoniak groter dan de bovengrens van normaal bij Screening;* Acute HE episode gedefinieerd door Stadium * 2 (hepatische encefalopathie Staging Tool, bijlage A) zowel bij Screening als bij baseline (pre-randomisatie). Aan het einde van een vereiste minimum interval van 12 uur van ziekenhuis HE diagnose tot aanvang van de screening moeten patiënten nog duidelijk onomwonden encefalopatisch zijn en tijdens de screening / baseline periode geen verbetering (afname van de hepatische encefalopathie Stadium) hebben. Tijdens de 12 uur durende pre-screening periode moet de patiënt om in aanmerking te komen consequent hepatische encefalopathie vertonen, die duidelijk, onomwonden en gelijk is aan ten minste Stadium 2 bij gebruik van de hepatische encefalopathie Staging Tool (bijlage A). ;* Patiënten met transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) zijn toegestaan;* Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Niet naar verwachting 2 weken overleven (aantekening patiënten met een maligniteit, bijvoorbeeld leverkanker, die deze levensverwachting overschrijden mogen geïnccludeerd worden);* Type 1 hepatorenaal syndroom gekenmerkt door een snel progressieve vermindering van nierfunctie zoals gedefinieerd door een verdubbeling van de initiële serum creatinine tot een niveau > 3 mg / dL of een 50% vermindering van de initiële 24 uren creatinineklaring tot een niveau < 20 ml/min in minder dan 2 weken. ;* Hyponatriëmie

(natrium <125 mmol / L);* Nierfalen met serumcreatinine > 3 mg / dl ($265,2$ μ mol/L) of noodzaak voor hemodialyse, peritoneale dialyse of continue venoveneuze hemofiltratie bij Screening;* New York Heart Association (NYHA) klasse 3 of 4 congestief hartfalen of onomwonden klinische symptomen van congestief hartfalen;* Patiënten die mechanische ventilatie nodighebben mogen worden geïnccludeerd als ze uitgekozen zijn om geïntubeerd te worden alleen voor luchtweg bescherming (om aspiratie te voorkomen) als gevolg van ernstige HE en geen voortdurende sedatie nodighebben. Voorlopige intubatie met sedatie voor specifieke procedure /interventie die naar verwachting <24 uur duurt is toegestaan. De volgende ventilator instellingen zou een patiënt uitsluiten: (a) de fractie van geïnspireerde zuurstof (FiO_2) > 0.5 ($> 50\%$ zuurstof); (b) positieve eind-expiratoire druk (PEEP) > 10 cm H₂O (water). De bedoeling is om patiënten uit te sluiten die intubatie nodighebben voor respiratoir falen of ernstige longontsteking. Opmerking continue positieve luchtweg druk (CPAP) is toegestaan.* Elke eerdere herseninfarct met cognitieve restverschijnselen;* Acute alcoholische hepatitis (huidige ziekenhuisopname);* Schizofrenie, dementie of andere ernstige psychiatrische aandoeningen die zouden interfereren met de evaluatie van hepatische encefalopathie;* Presentatie in het ziekenhuis met een acute alcohol of drugs intoxicatie (patiënten met alcoholische leverziekte / cirrose als gevolg van alcohol is toegestaan). Dronken patiënten en patiënten met acute effecten van alcohol bij de presentatie, in de nabije voorgeschiedenis, algemene klinische evaluatie, of een alcoholpromillage $\times 1,6$ g / l ($0,16\%$ w / v, 160 mg / dL, $34,74$ mmol / L) zijn uitgesloten. Patiënten met verschijnselen ten gevolge van het stoppen met ernstig alcohol gebruik bij Screening of Baseline zijn uitgesloten.* Patiënten met gastro-intestinaal bloeden mogen worden geïnccludeerd. Echter, actieve bovenste gastro-intestinale bloeding op het moment van randomiseren die niet is behandeld met definitieve endoscopische behandeling of een passende medische behandeling en ongecontroleerd blijft (waarbij >2 eenheden erythrocytenconcentraat per dag op een continue voortdurende basis nodig is) zal een patiënt uit te sluiten; patiënten van wie de arts denkt dat zij waarschijnlijk aan de gastro-intestinale bloeding zullen sterven moeten worden uitgesloten. Degenen met bloeden ten gevolge van portaal hypertensieve gastropathie mogen meedoen op voorwaarde dat ze binnen bovengenoemde grenzen vallen.* hemodynamische instabiliteit, gedefinieerd als een gemiddelde arteriële druk van <60 mm Hg en / of bewijs van slechte orgaan doorbloeding of het gebruik van meer dan een (1) vasopressor om de bloeddruk te ondersteunen. Terlipressine, vasopressine (en analogen), en octreotide (en somatostatine analogen) zijn toegestaan om complexe vasculaire dynamische aspecten die specifiek zijn voor deze populatie (bijvoorbeeld variceal bloeden, renale perfusie) aan te pakken. Wanneer echter meer dan een (1) vasopressor wordt gegeven voor hemodynamische ondersteuning van instabiele gemiddelde arteriële druk (dwz duidend op shock en restverschijnselen) dit maakt dat de patiënt niet aanmerking komt voor deelname.* gecorrigeerde QT-interval berekend met Fridericia formule ($QTcF$) > 500 msec bij screening;* Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze interfereren met de renale uitscheiding van fenylacetylglutamine (PAGN), zoals probenecide. Gebruik van L-ornithine L-asparaginezuur en neomycine tijdens de studie verboden.* MARS (moleculaire adsorbens recirculatiesysteem) is verboden;* Het ontvangen of zullen ontvangen van natriumbenzoaat, Ammonul®, natriumfenylbutyraat (Buphenyl®) of glycerol fenylbutyraat (RavictiTM).;* Deelname aan een ander interventioneel, investigationeel experimenteel apparaat of nieuwe klinisch geneesmiddelen onderzoek binnen de 30 dagen voorafgaand aan deelname. Studies van gevestigde medicijnen (niet voor HE) of nieuwe technieken moeten worden beoordeeld per

geval door de Medische Monitor. Observationele studies zijn toegestaan.* De patiënt wordt aangemerkt als hoge prioriteit kandidaat voor levertransplantatie 'Status 1' per United Network for Organ Sharing (UNOS) definitie of voor wie de onderzoeker een aanstaande levertransplantatie verwacht binnen 5 dagen;* een ontvanger van eerdere transplantatie (vaste organen, beenmerg of stamcel)* Onherstelbare schade aan de hersenen, hevige aspiratiepneumonie, niet-lever-encefalopathie oorzaken voor een veranderde mentale toestand;* Bekende of vermoede overgevoeligheid of allergische reactie op ornithine (ORN), fenylacetaat (PAA), of een van de componenten van OCR-002;* Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-06-2016
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OCR-002
Generieke naam:	ornitine fenylactetaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-005412-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01966419
CCMO	NL50464.068.14