

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, vierarmig, 'proof of concept' en dosisbepalend adaptief fase 2a/2b-onderzoek met parallelle groepen naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid en het effect op de kwaliteit van leven van humane recombinante alkalische fosfatase bij de behandeling van patiënten met sepsis-geassocieerd acuut nierletsel.

Gepubliceerd: 19-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen • Het effect van recAP op de nierfunctie en gerelateerde klinische parameters bij patiënten met SA-AKI onderzoeken. • De therapeutische dosis/doses recAP bepalen ter ondersteuning van het pivotale fase 3-programma. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44174

Bron

Verkorte titel

AP-recAP-AKI-02-01

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

acuut nierletsel, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AM-Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: humaan recombinant alkalinefosfatase, sepsisgerelateerd acuut nierletsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het gebied onder de de tijdsgecorrigeerde endogene creatineklaringscurve van dag 1 tot dag 7 (AUC1-7).

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is RRT incidentie gedurende de periode van dag 1 (na eerste behandeling) tot en met dag 28.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Omdat er geen richtlijnen bestaan voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de indicatie SA-AKI, werd de voorgestelde onderzoeksopzet als optimaal beoordeeld door een groep toonaangevende experts op het gebied van acuut

nierletsel (acute kidney injury, AKI) en sepsis en vervolgens besproken met (en goedgekeurd door) regelgevende instanties in Europa en de Verenigde Staten. Naar verwachting zal therapeutische toediening van recAP een krachtige ontstekingsremmende en weefsel-beschermende activiteit geven bij patiënten met AKI. Meer informatie is te vinden in de 'rationale' in de protocol synopsis en bij de introductie in het protocol.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het effect van recAP op de nierfunctie en gerelateerde klinische parameters bij patiënten met SA-AKI onderzoeken.
- De therapeutische dosis/doses recAP bepalen ter ondersteuning van het pivotale fase 3-programma.

Secundaire doelstellingen

- De veiligheid en verdraagbaarheid van recAP onderzoeken bij patiënten met SA-AKI.
- De farmacokinese (FK) van recAP onderzoeken bij een deelgroep (deel 1) patiënten met SA-AKI.
- Het immunogene potentieel van recAP bij patiënten met SA-AKI onderzoeken.
- Het effect op de levenskwaliteit onderzoeken (met de EuroQol, EQ-5D).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en adaptief fase 2a/2b-*proof of concept*- en dosisbepalingsonderzoek met vier parallelle behandelingsgroepen.

Er zullen minimaal 290 patiënten met SA-AKI aan dit onderzoek deelnemen. Het onderzoek bestaat uit 2 delen (deel 1, deel 2) met een tussentijdse analyse tussen de twee delen en doorgaande rekrutering tijdens deze tussentijdse analyse. Van de 290 patiënten zullen ten minste 120 patiënten deelnemen aan deel 1 en 170 patiënten zullen deelnemen aan deel 2, met een schatting van ongeveer 50 patiënten gedurende de tussentijdse analyse. Patiënten die tijdens deel 1 en de tussentijdse analyse worden ingeschreven, worden willekeurig toegewezen aan een behandeling met een 1 uur durend intraveneus infuus, ofwel placebo (deel 1 n1 = 30) ofwel één van 3 verschillende doses recAP (deel 1 n1 = 30 in iedere doseringsgroep; d.w.z. 0,4 mg/kg [250 U/kg], 0,8 mg/kg [500 U/kg] of 1,6 mg/kg [1000 U/kg]) volgens een verhouding van 1:1:1:1. Patiënten ontvangen het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 3 dagen (dag 1, 2 en 3) eenmaal daags via een 1 uur durende IV-infusie. De tussentijdse analyse op het primaire eindpunt vindt plaats wanneer alle informatie is verzameld nadat de 120e patiënt de 7e dag van de studie visite van deel 1 heeft afgerond om de dosis te bepalen die in deel 2 toegediend zal worden. De gekozen dosis zal de meest optimale dosis recAP zijn op het primaire eindpunt van deel 1, tenzij die dosis naar de mening van de DMC veiligheidsproblemen met zich meebrengt. In deel 2 worden patiënten willekeurig toegewezen aan een behandeling met een 1 uur

durende intraveneus infuus met ofwel placebo ($n_2 = 85$) ofwel de dosis recAP ($n_2 = 85$) die tijdens de tussentijdse analyse is gekozen.

Patiënten die gerekruteerd werden gedurende de tussentijdse analyse met de dosis die geselecteerd is voor deel 2, maken deel uit van de populatie voor deel 2, maar patiënten gerekruteerd met een dosis die niet geselecteerd is voor deel 2 maken deel uit van de populatie van deel 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel wordt zo snel mogelijk via een 1 uur durende IV-infusie op dag 1 en , dag 2 en dag 3 op 24 +/- 1 uur na de vorige toediening van het onderzoeksgeneesmiddel toegediend door opgeleid personeel van de afdeling intensive care of medium care. Patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de groep die in deel 1 of tijdens de tussentijdse analyse ecAP ontvangt, ontvangen één van de volgende 3 doses recAP: 0,4 mg/kg (250 U/kg), 0,8 mg/kg (500 U/kg) of 1,6 mg/kg (1000 U/kg). Patiënten ontvangen het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 3 dagen (dag 1, 2 en 3) eenmaal daags via een 1 uur durende IV-infusie. Voorafgaand aan iedere toediening van het geneesmiddel wordt op basis van het gewicht van de patiënt het exacte volume recAP of placebo berekend dat moet worden toegediend. Patiënten die tussen de 95 en 115 kg wegen krijgen dezelfde dosis als patiënten van 100kg. Het maximumgewicht beperkt tot 115 kg Het volume van de bijbehorende placebo is gelijk aan het volume dat de patiënt had gekregen als hij/zij gerandomiseerd zou zijn naar de groep die recAP ontvangt.

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen gevraagd worden vragen te beantwoorden over hun algemene gezondheid (via de EuroQOL-vragenlijst met vijf dimensies (EQ-5D*)).

Eerdere ervaringen met recAP bij 51 gezonde vrijwilligers wijzen niet op ernstige bijwerkingen en toxiciteit (de mate waarin een stof een organisme kan beschadigen). Er is melding gemaakt van lichte ongemakken, zoals tijdelijke duizeligheid en lichte reacties, maar er kunnen andere bijwerkingen en ongemakken bestaan, die op dit moment nog onbekend zijn.

Bij vrouwen die in de toekomst zwanger willen worden, kan deelname aan deze studie een theoretisch risico vormen. De veiligheid van deze onderzoeksmedicatie gedurende de zwangerschap is niet eerder getest in mens of dieronderzoek. Omdat alkaline fosfatase aanwezig is in de placenta is het theoretisch mogelijk, dat de patient antistoffen ontwikkelt tegen de placenta na ontvangst van deze onderzoeksmedicatie. Deze antistoffen zouden de mogelijkheid tot een succesvolle zwangerschap in de toekomst kunnen beïnvloeden. De ontwikkeling van anti-medicatie antistoffen is niet aangetoond in de onderzoeken die er tot nu toe bij mensen zijn uitgevoerd, maar er is pas ervaring met de veiligheid van deze onderzoeksmedicatie bij 37 proefpersonen die de onderzoeksmedicatie hebben ontvangen, en er is geen data over het effect van het middel op de voortplanting.

Contactpersonen

Publiek

AM-Pharma B.V.

Rumpsterweg 6
Bunnik 3981 AK
NL

Wetenschappelijk

AM-Pharma B.V.

Rumpsterweg 6
Bunnik 3981 AK
NL

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)

1. Heeft toestemmingsformulier (ICF) dat ondertekend is door de patiënt of de wettelijk vertegenwoordigers of onafhankelijk onderzoeker, conform de lokale regels en voorschriften.
2. Is ten minste 18 en niet ouder dan 85 jaar.
3. Is opgenomen op de intensive care-afdeling of medium care afdeling.
4. Heeft de diagnose sepsis (<96 uur vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of <72 uur voor de diagnose acuut nierfalen), volgens criteria vastgesteld door het American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

(Bone 1992]), gebaseerd op:

- a. Heeft een bewezen of sterk vermoede bacteriële infectie.
 - b. Heeft ten minste 2 van de volgende 4 SIRS-criteria binnen een tijdsbestek van 48 uur op het moment van screening en 72 uur vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. N.B. de symptomen hoeven niet gelijktijdig aanwezig te zijn bij randomisatie voor het onderzoek:
 - i. Heeft een kerntemperatuur $> 38^{\circ}\text{C}$ of $< 36^{\circ}\text{C}$.
 - ii. Heeft een hartslag > 90 slagen/minuut (tenzij de patiënt een medische aandoening heeft waarvan bekend is dat deze de hartslag verhoogt of een behandeling krijgt ter voorkoming van tachycardie).
 - iii. Heeft een ademhalingsfrequentie > 20 per minuut, $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg of gebruikt mechanische beademing vanwege een acuut ademhalingsprobleem.
 - iv. Heeft een leukocytentelling $> 12.000/\text{mm}^3$ of $< 4.000/\text{mm}^3$ of een differentiële telling met $> 10\%$ onrijpe neutrofielen (staven).
 5. Heeft bij de eerste diagnose van acuut nierfalen, als volgt gedefinieerd:
Acuut nierfalen stadium 1 of hoger, volgens de volgende criteria van het Acute Kidney Injury Network (AKIN) (aangepast met betrekking tot het tijdsbestek):
 - a. Toename serumcreatinine $> 26,2 \mu\text{mol/l}$ ($0,30 \text{ mg/dl}$) (absoluut) ten opzichte van een serum creatinine waarde van de afgelopen 48 uur, of lijkt te hebben plaatsgevonden in de afgelopen 48 uur vergeleken met een referentie* creatinine waarde.
 - b. Toename serumcreatinine tot $>150\%$ ($> 1,5$ -voud) (relatief) vergeleken met een referentiewaarde voor creatinine in de 48 uur, of lijkt te hebben plaatsgevonden in de afgelopen 48 uur vergeleken met een referentie* creatinine waarde.De referentiewaarde voor creatinine is de serumwaarde van creatinine in de volgende volgorde van voorkeur:
 1. Laagste waarde binnen 3 maanden voor de ziekenhuisopname. Indien niet beschikbaar:
 2. Bij opname in ziekenhuis. Indien niet beschikbaar:
 3. Bij opname op de intensive care-afdeling. Indien niet beschikbaar:
 4. Laagste waarde tussen 3 en 12 maanden voor ziekenhuisopname - c. Urineproductie $< 0,5 \text{ ml/kg/uur}$ gedurende > 6 uur na voldoende volumevervangingstherapie voor zover van toepassing, in afwezigheid van onderliggende nierziekte.
6. Als de diagnose acuut nierfalen is gesteld volgens een van de criteria van het AKIN op basis van het serumcreatinine (absolute of relatieve toename, zie inclusiecriteria 5a en 5b), dient door middel van het meten van het serumcreatinine (gecorrigeerd voor vloeistoftoediening) gedefinieerd als geen verlaging van serumcreatinine $\geq 26.2 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.30 \text{ mg/dL}$), worden bevestigd dat er nog steeds acuut nierfalen is. Het resultaat moet vóór randomisatie beschikbaar zijn, minder dan 24 uur na de primaire diagnose nierfalen, zodat met toediening van de eerste onderzoeksbehandeling kan worden begonnen binnen 24 uur na de eerste diagnose van acuut nierfalen.
7. Als de diagnose acuut nierfalen is gesteld volgens het criterium van het AKIN op basis van de urineproductie (urineproductie $< 0,5 \text{ ml/kg/uur}$ gedurende 6 uur, zie inclusiecriterium 5c) dient de oligurie of anurie voorafgaand aan randomisatie en toediening van het onderzoeksgeneesmiddel nog steeds te voldoen aan de criteria van het AKIN wat betreft urineproductie; binnen 24 uur na de eerste diagnose van acuut nierfalen dient te worden begonnen met toediening van de onderzoeksbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangerschapstest (bloed of urine), zwanger, of die borstvoeding geven.
2. Weegt meer dan 115 kg.
3. Heeft beperkingen met betrekking tot het behandelbeleid (bijvoorbeeld niet intuberen, niet dialyseren, niet reanimeren).
4. Er is bekend dat hij of zij HIV-positief is.
5. Heeft urosepsis.
6. Ondergaat al dialyse (nierfunctievervangende therapie; NVT) of de beslissing is genomen dat binnen 24 uur na de geplande toediening van het onderzoeksgeneesmiddel NVT zal ondergaan.
7. Krijgt immunosuppressieve behandeling of gebruikt hoge doses steroïden (meer dan 2 weken durende behandeling met hoge dosis) equivalent aan prednison/prednisolon 0,5 mg/kg/dag; hieronder vallen ook patiënten met orgaantransplantaties. Patiënten met septische shock, behandeld met hydrocortison (bijvoorbeeld 3×100 mg) kunnen wel deelnemen.
8. Bij de patiënt wordt snel een dodelijke afloop verwacht (binnen 24 uur).
9. Heeft bekende, bevestigde fungale sepsis.
10. Heeft gevorderde chronische leverziekte, bevestigd door een Child-Pugh-score van 10 tot 15 (klasse C).
11. Heeft acute pancreatitis waarvoor geen bron van infectie is vastgesteld.
12. Heeft deelgenomen aan een andere onderzoeksstudie minder dan 30 dagen voor het begin van deelname aan het onderzoek.
13. Van de patiënt wordt niet verwacht dat hij of zij 28 dagen overleeft wegens medische aandoeningen anders dan sepsis-geassocieerd acuut nierfalen, waaronder kanker (eerdere hematologische maligniteiten die niet actief behandeld worden wel toegestaan), terminaal hartfalen, hartstilstand waarvoor cardiopulmonale reanimatie nodig is of met polsloze elektrische activiteit of asystolie in de afgelopen 30 dagen, terminaal longfalen, en terminaal leverfalen.
14. Heeft een bekende voorgeschiedenis van chronische nierziekte met een gedocumenteerde geschatte GFR (eGFR) < 60 ml/min door middel van een veelgebruikte formule zoals de MDRD-formule (Modification of Diet in Renal Disease) of de CKD-EPI-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), een bekende GFR < 60 ml/min, of een bekende voorgeschiedenis van aanhoudende creatininespiegel gelijk aan of groter dan $150 \mu\text{mol/l}$ ($1,70$ mg/dl) voorafgaand aan deelname, vanwege redenen anders dan de huidige toestand van sepsis.
15. Heeft de diagnose malaria of een andere parasitaire infectie.
16. Heeft brandwonden op $> 20\%$ van het lichaamsoppervlak.
17. Heeft de diagnose acuut nierfalen volgens de inclusiecriteria voor acuut nierfalen meer dan 24 uur voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gehad.
18. Zal naar verwachting van dag 1 tot dag 7 behandeld worden met niet-continue nierfunctievervangende therapie.
19. Gedurende dag 1 tot dag 7 wordt naar verwachting begonnen of gestopt met continue nierfunctievervangende therapie, niet volgens de criteria in het protocol.

20. Het acuut nierfalen is waarschijnlijk toe te schrijven aan andere oorzaken dan sepsis, zoals nefrotoxische geneesmiddelen (NSAID's, contrastmiddel, aminoglycosiden) en oorzaken die verband houden met nierperfusie (acuut aneurysma van de abdominale aorta, dissectie, stenose van de nierslagader).
21. Toename van serumcreatinine van tenminste 0.30 mg/dL of (26.2 µmol/L) voorafgaande aan de toediening van de studiemedicatie.
22. Patiënten die nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken en die bij de screening voldoen aan de inclusiecriteria van sepsis-geassocieerd acuut nierfalen komen niet in aanmerking voor deelname als men voornemens is deze nefrotoxische geneesmiddelen te blijven gebruiken (bijvoorbeeld NSAID's, angiotensine-converterend-enzymremmers [ACE-remmers], gentamycine, tobramycine). (N.B. dit is conform de KDIGO richtlijn voor klinische praktijken voor aanbevelingen betreffende acuut nierfalen [KDIGO Acute Kidney Working Group 2012] ter voorkoming van nefrotoxische geneesmiddelen).
23. Heeft een voorgeschiedenis van bekend intraveneus drugsgebruik.
24. Is een werknemer of familielid van de onderzoeker of van een medewerker van het onderzoekscentrum.
25. Heeft een actieve hematologisch maligniteit.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-03-2015
Aantal proefpersonen:	43
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	humaan recombinant alkaline fosfatase
Generieke naam:	alkaline fosfatase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000761-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02182440
CCMO	NL49271.091.14