

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, tweearmig, multicenter, fase 3-studie met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van recombinant humaan alkalinefosfatase te onderzoeken voor de behandeling van patiënten met sepsis-geassocieerd acute nierschade

Gepubliceerd: 21-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

PRIMAIRAantonen van een effect van recombinant humaan alkalinefosfatase (recAP) op mortaliteit (alle oorzaken) na 28 dagen.SECUNDAIR1. Onderzoeken van het effect van recAP op Major Adverse Kidney Events (MAKE) op de lange termijn.2. Onderzoeken van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Overlevingsonderzoek naar recombinant humaan alkalinefosfatase bij SA-AKI

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Acute nierschade geassocieerd met sepsis, plotse nierschade door bloedvergiftiging

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AM-Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Placebogecontroleerd, Recombinant humaan alkalisch fosfatase, Sepsis-geassocieerd acute nierschade

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mortaliteit (alle oorzaken) na 28 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

1. MAKE 90: overleden op dag 90 of onder behandeling met nierfunctievervangende therapie (Renal Replacement Therapy, RRT) op dag 90 of $\geq 25\%$ afname van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) op zowel dag 28 en dag 90 ten opzichte van het bekende of veronderstelde referentieniveau vóór AKI.
2. Dagen in leven en vrij van orgaanondersteuning t/m dag 28, d.w.z. dagen in leven zonder MV, RRT, vasopressoren of inotropen (waarbij overlijden binnen 28 dagen als nul dagen telt).
3. Dagen in leven en buiten de ICU t/m dag 28 (waarbij overlijden binnen 28 dagen als nul dagen telt).

4. Tijd tot overlijden t/m dag 90.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SEPSIS EN ACUTE NIERSCHADE

Sepsis is een pathofysiologische, onregelde gastheerreactie op een infectie die orgaandisfunctie veroorzaakt. Volgens schattingen krijgen jaarlijks ongeveer 19 miljoen mensen sepsis. Met de toegenomen bewustwording dankzij de Surviving Sepsis Campaign en nieuwe criteria voor het vaststellen van sepsis (Sepsis-3) is de nadruk komen te liggen op tijdige herkenning van sepsis, vroeg ingrijpen en betere kritieke zorg, met als resultaat een betere rapportering en inschatting van de incidentie van sepsis. Door de significante toename van infecties met multiresistente pathogenen tijdens de afgelopen jaren blijft de mortaliteit op de IC-afdelingen als gevolg van sepsis en septische shock hoog; het sterftecijfer ligt tussen 35% en 40%. Dientengevolge is sepsis de belangrijkste oorzaak van overlijden op chirurgische IC-afdelingen en de op twee na belangrijkste oorzaak op niet-chirurgische IC-afdelingen.

Sepsis is de voornaamste oorzaak van acute nierschade (acute kidney injury, AKI), een ernstige medische aandoening met een ziekenhuismortaliteit van circa 40%. Patiënten die sepsis-geassocieerde acute nierschade (sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI) overleven, hebben een risico op het ontwikkelen van chronische nierziekte (chronic kidney disease, CKD), wat leidt tot een grote last voor zowel de patiënt als de maatschappij. Acute nierschade is een multifactoriële aandoening waarbij inflammatoire, directe nefrotoxische en ischemische aanvallen in combinatie met andere reacties op pathogenen snel leiden tot nierfunctiestoornis of nierfalen.

Bij sepsis wordt de aanvankelijke gastheerreactie op een infectie, meestal veroorzaakt door bacteriën, versterkt en onregelde, waardoor het lichaam in een systemische inflammatoire toestand raakt. Momenteel bestaan er geen farmacologische interventies die zijn goedgekeurd voor de behandeling van sepsis-geassocieerde acute nierschade en is nierfunctievervangende therapie de enige ondersteunende behandelingsoptie die voor deze patiënten beschikbaar is.

ALKALISCHE FOSFATASE

Alkalische fosfatase (alkaline phosphatase, AP) is een endogeen homodimeer-enzym dat aanwezig is in vele cellen en organen (bijvoorbeeld darmen, placenta, lever, bot, nieren en granulocyten). Het enzym heeft een ontgiftend effect door defosforylering van endotoxinen en andere pro-inflammatoire stoffen, waaronder extracellulair adenosinetrifosfaat

(adenosine triphosphate, ATP) door hydrolyse. Lokale AP-waarden geven een beeld van de gastheerafweer tegen endotoxine in de nieren. Bij ischemie zijn de AP-waarden aanzienlijk verlaagd, in combinatie met de ontwikkeling van acute nierschade. Afgezien van lokale effecten in de nieren kan AP ook de aangeboren immuunrespons verzwakken, doordat defosforylering van endotoxine de biologische activiteit ervan teniet doet en de gedefosforyleerde lipopolysacharide (LPS) zich gedraagt als een toll-like receptor 4 (TLR4)-antagonist. In diermodellen van sepsis vermindert toediening van AP de ontstekingsrespons en verlaagt het de mortaliteit. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat alkalische fosfatase een belangrijke rol speelt bij gastheerafweer en aangeboren immuniteit, vooral tegen ontstekingsreacties veroorzaakt door het vrijkomen van LPS.

Lipopolysachariden (ook endotoxinen genoemd) komen voor in de celwand van gramnegatieve bacteriën, die bij infectie met grampositieve verwekkers ook in het bloed aanwezig kunnen zijn en vrijkomen wanneer deze bacteriën zich delen of uiteenvallen. Het is een groep negatief geladen moleculen, waarvan het lipide A-deel zich aan het TLR4-MD-2-complex bindt via twee voor dit doel essentiële fosfaatgroepen. Een hexameer-complex bestaande uit twee kopieën van het TLR4-MD-2-LPS-complex is van essentieel belang is voor het doorgeven van signalen. De receptoren zijn aanwezig op het oppervlak van leukocyten (macrofagen, witte bloedcellen) en endotheelcellen. Na activering scheiden deze cellen een aantal ontstekingscytokinen af die een verwoestende en levensbedreigende ontsporing van het menselijk aangeboren immuunsysteem kunnen veroorzaken.

Aangenomen wordt dat het werkingsmechanisme van alkalische fosfatase tweeledig is:

- Ten eerste zorgt alkalische fosfatase voor binding en vervolgens defosforylering van het pathogeen-geassocieerd moleculair patroon (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), LPS, zodat het de hoofdoorzaak van de systemische ontstekingsrespons wegneemt en blokkeert. Het product van de enzymreactie, gedefosforyleerde LPS, is niet-toxisch voor zoogdieren en gedraagt zich als partiële antagonist op het LPS-receptorcomplex. In tegenstelling tot andere potentiële behandelingen is van alkalische fosfatase aangetoond dat het vooraan in de ontstekingsketen actief is. Mogelijk neemt het hierdoor de hoofdoorzaak van systemische ontsteking weg en voorkomt het progressie naar sepsis en septische shock. Ook vlakt alkalische fosfatase de pieken af van de ontstekingsrespons die ontstaat doordat LPS in de systemische circulatie terechtkomt.
- Ten tweede defosforyleert alkalische fosfatase het schadegeassocieerd moleculair patroon (damage-associated molecular pattern, DAMPS), bijvoorbeeld pro-inflammatoir extracellulair ATP via denosinedifosfaat (adenosine diphosphate, ADP) en adenosinemonofosfaat (adenosine monophosphate, AMP) naar anti-inflammatoire en weefselbeschermende adenosine. Daardoor vermindert defosforylering door alkalische fosfatase de ontstekingsrespons en heeft het een anti-inflammatoire werking.

RECOMBINANT HUMANE ALKALISCHE FOSFATASE (recAP)

Recombinant humane alkalische fosfatase (recAP) is een humane chimere alkalische fosfatase met volledige lengte die is afgeleid door middel van recombinant-technologie en wordt geproduceerd in de ovariumcellen van Chinese dwerghamsters. RecAP wordt gecodeerd door een sequentie van humane alkalische fosfatase in de darmen waarin de sequentie die het kroondomein codeert, is vervangen door de corresponderende sequentie van humane alkalische fosfatase in de placenta. Het glycosylfosfatidylinositol (GPI)-anker is verwijderd, wat resulteert in een afscheidbare vorm. RecAP heeft een geschatte massa van circa 105 kDa op basis van de aminozuursequentie die is afgeleid uit de desoxyribonucleïnezuur (deoxyribonucleic acid, DNA)-sequentie, en circa 130 kDa als volledig geglycosyleerd molecuul.

PREKLINISCHE EN KLINISCHE ONDERZOEKEN MET RECOMBINANT HUMANE ALKALISCHE FOSFATASE (recAP)

Preklinische onderzoeken met recAP in ischemie-reperfusie- of systemische endotoxemiemodellen met knaagdieren en varkens hebben aangetoond dat een enkelvoudige dosis recAP consequent ontstekingsmarkers inhibeerde en nierschade en nierfunctiestoornis beperkte, als gemeten op grond van serumcreatinine (SCR), stikstof in het bloed, creatinineklaring en histopathologisch onderzoek. Ischemie-reperfusie-experimenten met een CD73-/-knockout-muis (niet in staat om extracellulaire adenosine aan te maken) hebben aangetoond dat recAP een beschermende werking had door de aanmaak van weefselbeschermende adenosine, die aangrijpt op de A2A-adenosinereceptor.

Bij een klinisch fase 1-onderzoek met een enkelvoudige toenemende dosis (single ascending dose, SAD) en meervoudige toenemende dosis (multiple ascending dose, MAD) bij 51 gezonde vrijwilligers werden alle gemelde ongewenste voorvallen (adverse events, AEs) geclassificeerd als licht of matig ernstig, en waren de meeste ongewenste voorvallen gelijkmatig verspreid over de actieve groep en de placebogroep. Het onderzoek gaf geen aanleiding tot zorgen over de veiligheid. Een enkelvoudige i.v. infusie van recAP, variërend van 200 tot 2000 E/kg, en dagelijkse i.v. infusies van recAP in doses van 500 en 1000 E/kg gedurende drie opeenvolgende dagen werden goed verdragen door gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

Onlangs is een fase 2a/2b *proof of concept*- en dosisbepalingsonderzoek (STOP-AKI) met recAP bij 301 patiënten met SA-AKI afgerond. In deel 1 van STOP-AKI kregen patiënten door randomisatie eenmaal daags gedurende drie opeenvolgende dagen 0,4, 0,8, of 1,6 mg/kg recAP of een placebo toegewezen om de optimale dosis te bepalen. Bij de tussentijdse analyse werd 1,6 mg/kg recAP door de commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) gekozen als de optimale dosis recAP voor deel 2. In deel 2 werd 1,6 mg/kg recAP vergeleken met een placebo. Het primaire eindpunt, de gemiddelde dagelijkse endogene creatinineklaring (endogenous creatinine clearance, ECC) op dag 1 t/m 7 (oppervlak onder de curve (area under the curve, AUC) 1-7 ECC), was niet

significant. recAP liet echter een significante relatieve afname van de mortaliteit na 28 dagen zien van meer dan 40%. Ook bij de dosis van 0,8 mg/kg werd een gunstig effect op de mortaliteit gezien. Over het geheel genomen liet recAP een langetermijneffect op de nierfunctie zien door een significante verbetering van de extracorporele circulatie (ECC) op dag 21 en dag 28 ten opzichte van dag 1. De niet-fatale ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAEs) in de recAP- en de placebogroep waren vergelijkbaar, wat erop wijst dat het middel goed wordt verdragen en veilig is.

In paragraaf 4.3 wordt nader ingegaan op de rechtvaardiging van de gekozen dosis in dit fase 3-onderzoek. Een gedetailleerdere beschrijving van recAP en resultaten van niet-klinische onderzoeken zijn te vinden in de onderzoekersbrochure (Investigator Brochure, IB).

Doel van het onderzoek

PRIMAIR

Aantonen van een effect van recombinant humaan alkalinefosfatase (recAP) op mortaliteit (alle oorzaken) na 28 dagen.

SECUNDAIR

1. Onderzoeken van het effect van recAP op Major Adverse Kidney Events (MAKE) op de lange termijn.
2. Onderzoeken van het effect van recAP op gebruik van orgaanondersteuning, d.w.z. mechanische beatmaking (mechanical ventilation, MV), RRT, vasopressoren of inotropen.
3. Onderzoeken van het effect van recAP op duur van verblijf (length of stay, LOS) in intensive care unit (ICU).
4. Onderzoeken van het effect van recAP op mortaliteit (alle oorzaken) na 90 dagen.

Voor de volgende doelstellingen verwijs ik u graag naar het protocol, sectie 3 'Objectives and Endpoints' op pagina 35-37:

- Tertiair/verkenkend
- Farmacokinetiek
- Veiligheid

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, tweearmig, fase 3-hoofdonderzoek met parallelle groepen en een sequentiële opzet waarbij patiënten met SA-AKI in een verhouding van 1:1 willekeurig zullen

worden gerandomiseerd naar een placebo of naar 1,6 mg/kg recAP.

Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van:

- *Matige* CKD, gedefinieerd als een referentie-eGFR vóór AKI van ≥ 25 en < 45 ml/min/1,73 m²

>> Ja

>> Nee

- Baseline mSOFA-score, d.w.z. exclusief het GCS-deel.

>> mSOFA-score ≤ 9

>> mSOFA-score > 9

- Onderzoekscentrum

Analyse van gegevens over elke populatie zal apart worden uitgevoerd en gepresenteerd. Er zullen formele analyses (incl. tussentijdse analyses), hypothesetests en beschrijvende analyses worden uitgevoerd op gegevens over de hoofdonderzoekspopulatie, terwijl er alleen beschrijvende statistiek zal worden gepresenteerd voor de populatie met 'matige' CKD en de populatie met COVID-19.

Er zullen tijdens het onderzoek maximaal vier tussentijdse analyses plaatsvinden en de inschrijving gaat door tijdens de tussentijdse analyse. De tussentijdse analyses zullen plaatsvinden na ongeveer 400, 700, 850 en 1.000 evalueerbare patiënten (d.w.z. behandelde patiënten in de hoofdonderzoekspopulatie die dag 28 hebben bereikt). Bij de eerste tussentijdse analyse kan het onderzoek worden stopgezet vanwege futiliteit. Bij daaropvolgende tussentijdse analyses kan het onderzoek worden stopgezet vanwege futiliteit of vanwege succes (d.w.z. vroegtijdig aangetoonde superioriteit van recAP ten opzichte van placebo m.b.t. mortaliteit (alle oorzaken) na 28 dagen).

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) zal de veiligheidsgegevens gedurende het onderzoek regelmatig evalueren en zal de opdrachtgever en de stuurgroep van het onderzoek (Trial Steering Committee) op de hoogte brengen in geval van veiligheidsproblemen die leiden tot een aanbeveling om het onderzoek te stoppen of te wijzigen. Als onderdeel van de veiligheidsgegevensbeoordelingen zullen apart samenvattingen van gegevens over patiënten in de populatie met *matige* CKD en in de populatie met COVID-19 worden gemaakt en gepresenteerd.

De DMC zal de tussentijdse analyserapporten beoordelen en de opdrachtgever en de Trial Steering Committee op de hoogte brengen indien een futiliteits- of succesdrempel wordt bereikt. De DMC zal een overeengekomen handvest volgen en zal de opdrachtgever en de Trial Steering Committee schriftelijk op de hoogte brengen van haar aanbeveling over voortzetting of stopzetting van het onderzoek op basis van veiligheidsgegevens en de tussentijdse analyserapporten. Meer details over de veiligheidsgegevensbeoordelingen en de tussentijdse analyses zullen worden verstrekt in het handvest van de DMC en het statistische analyseplan (SAP) van de DMC, die beide vóór de eerste

veiligheidsgegevensbeoordeling zullen worden afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

recAP zal toegediend worden op Dag 1, Dag 2 en Dag 3 via intraveneuze infusie.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen van deelname aan dit klinische onderzoek zijn:

- Bij deelname aan dit klinische onderzoek, kan het gezondheidsprobleem minder erg worden, of niet. Er wordt gehoopt dat recAP de tekenen en symptomen van het gezondheidsprobleem vermindert, maar dit voordeel kan niet worden gegarandeerd. In dit klinisch onderzoek kan de studiedeelnemer ook een placebo krijgen. Dit betekent dat de studiedeelnemer niet het werkzame middel krijgt tijdens het klinisch onderzoek.
- Deelname aan dit klinische onderzoek zal artsen helpen om meer te weten te komen over recAP. Dit kan anderen met hetzelfde gezondheidsprobleem in de toekomst helpen.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel;
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek;
- mogelijk confronterende vragenlijsten.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat de studiedeelnemer extra tijd kwijt is;
- (extra) testen;
- dat de studiedeelnemer afspraken heeft waaraan hij/zij zich moet houden;

Andere behandelingen

De enige mogelijke andere behandeling voor SA-AKI is ondersteunende zorg zoals dialyse. Of de studiedeelnemer nu wel of niet besluit om aan dit klinische onderzoek mee te doen, hij/zij krijgt altijd alle gebruikelijke medische zorg, alsook ondersteunende zorg, als dit klinisch is aangewezen. Dit is ook het geval als er voortijdig wordt gestopt met het onderzoeksmiddel. De onderzoeksarts kan de risico's en voordelen van ondersteunende zorg met u bespreken.

Contactpersonen

Publiek

AM-Pharma B.V.

Stadsplateau 6
Utrecht 3521 AZ
NL

Wetenschappelijk

AM-Pharma B.V.

Stadsplateau 6
Utrecht 3521 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 18 jaar of ouder.
2. In de ICU of intermediate care unit om klinische redenen.
3. Aanwezigheid van sepsis die behandeling met een vasopressor (norepinefrine, epinefrine, dopamine, fenylefrine, vasopressine of angiotensine II) vereist, d.w.z.:
 - a) vermoede of bewezen bacteriële of virale infectie en
 - b) onder behandeling met vasopressortherapie ($\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ norepinefrine of gelijkwaardig) voor sepsis-geïnduceerde hypotensie gedurende ten minste één uur ondanks adequate vochtresuscitatie op basis van klinisch oordeel. Na het eerste

uur behandeling met ten minste 0,1 µg/kg/min norepinefrine of gelijkwaardig telt elke dosis vasopressor als vasopressorbehandeling.

4. Aanwezigheid van AKI op basis van ten minste één van de onderstaande criteria van Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), a) tot en met d):

a) Een absolute toename in serum- of plasmacreatinine (CR) met $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ µmol/l) binnen 48 uur

of

b) Een relatieve toename in CR tot $\geq 1,5$ keer de referentie-CR-waarde vóór AKI (zie paragraaf 8.3.3.3), waarvan bekend is of wordt verondersteld dat deze zich binnen de voorafgaande 7 dagen heeft voorgedaan.

of

c) Een afname in urineproductie tot $< 0,5$ ml/kg/uur gedurende minimaal 6 uur na adequate vochtresuscitatie

of

d) Als de patiënt geen bekende voorgeschiedenis van CKD heeft en er geen referentie-CR-waarde vóór AKI (zie paragraaf 8.3.3.3) beschikbaar is van de afgelopen 12 maanden: een CR-waarde groter dan of gelijk aan de concentraties die zijn weergegeven in tabel 1, waarbij wordt verondersteld dat de toename in CR zich binnen de voorafgaande 7 dagen heeft voorgedaan.

5. Verstrekking van ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier (ICF) overeenkomstig lokale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. In onderzoekscentra waar inschrijving van patiënten met *matige* CKD is toegestaan:

a) Patiënten met 'Ernstige' CKD, gedefinieerd als een referentie-eGFR vóór AKI van < 25 ml/min/1,73 m² zijn uitgesloten.

- Voor patiënten met bekende CKD moet de meest recente eGFR voorafgaand aan index-ziekenhuisopname worden geregistreerd als ≥ 25 ml/min/1,73 m².
- Voor patiënten met bekende CKD maar zonder bekende eGFR voorafgaand aan ziekenhuisopname kan presentatie-eGFR tussen 25-60 ml/min/1,73 m² ook worden gebruikt om *ernstige* CKD uit te sluiten.

b) In onderzoekscentra:

Waar registratie van 'matige' CKD patiënten NIET toegestaan is, worden patiënten met 'Matige' en 'ernstige' CKD gedefinieerd als een referentie-eGFR vóór AKI van < 45 ml/min/1,73 m² uitgesloten.

- Voor patiënten met bekende CKD moet de meest recente eGFR voorafgaand aan index-ziekenhuisopname worden geregistreerd als ≥ 45 ml/min/1,73 m².
- Voor patiënten met bekende CKD, maar zonder bekende eGFR voorafgaand aan ziekenhuisopname kan presentatie-eGFR tussen 45-60 ml/min/1,73 m² ook worden

gebruikt om 'matige' en 'ernstige' CKD uit te sluiten.

2. Gevorderde chronische leverziekte, gedefinieerd als een Child-Pugh-score van 10 tot 15 (klasse C).

3. Acute pancreatitis zonder vastgestelde infectie.

4. Urosepsis in verband met vermoede of bewezen urinewegobstructie.

5. Hoofdoorzaak van AKI niet sepsis.

6. Bewezen of vermoede infectie met SARS-CoV-2. Dit exclusie criterium is niet van toepassing op patiënten in de populatie met COVID-19, waarin COVID-19 de hoofdoorzaak van SA-AKI zou moeten zijn.

7. Ernstige brandwonden waarvoor ICU-behandeling nodig is.

8. Ernstige immunosuppressie, bijv. vanwege:

- hematopoëtische celtransplantatie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening of acute of chronische graft-versus-host-ziekte
- transplantatie van solide orgaan
- leukopenie zonder verband met sepsis, d.w.z. voorafgaand aan sepsis
- humaan immunodeficiëntievirus (HIV)/verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS)
- behandeling met chemotherapie binnen 30 dagen voorafgaand aan screening.

9. Hoog risico om niet langer beschikbaar te zijn voor follow-up (lost to follow-up, LTFU), bijv. vanwege bekend huidig of recent (binnen de afgelopen 6 maanden plaatsgevonden) IV drugsgebruik of bekende dakloosheid.

10. Beperkingen m.b.t. het gebruik van MV, RRT of vasopressoren en inotropen (OPMERKING: alleen beperking van cardiopulmonale reanimatie (CPR) is geen exclusie criterium).

11. Eerdere toediening van recAP.

12. Gebruik van een niet op de markt gebracht geneesmiddel binnen de afgelopen maand of gelijktijdige of geplande deelname aan een klinisch onderzoek naar een niet op de markt gebracht geneesmiddel of hulpmiddel. (OPMERKING: Gelijktijdige inschrijving voor of gelijktijdige deelname aan observationele, niet-interventionele onderzoeken waarbij geen geprotocolleerde behandelingen of procedures worden gebruikt is altijd toegestaan. Gelijktijdige inschrijving voor of gelijktijdige deelname aan onderzoeken waarbij geprotocolleerde behandelingen of procedures (bijv. bloedafnames) worden gebruikt vereist voorafgaande goedkeuring door de TSC).

13. Huidige of geplande extracorporele membraanoxygenatie (ECMO).

14. Onder behandeling met RRT >24 uur vóór start van onderzoeksgeneesmiddel.
15. Niet langer onder behandeling met vasopressortherapie op moment van randomisatie.
16. Onder behandeling met continue vasopressortherapie gedurende >72 uur vóór start van onderzoeksgeneesmiddel.
17. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >60 ml/min/1,73 m² op basis van het meest recente beschikbare CR-monster op het moment van screening (OPMERKING: zal vaak het monster zijn dat is gebruikt om AKI te diagnosticeren). eGFR dient te worden berekend met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule. In Japan moet de CKD-EPI-formule met Japanse coëfficiënt worden gebruikt. Als lokale regelgeving correctie voor ras bij de berekening van eGFR verbiedt, is het acceptabel om de formule te gebruiken zonder correctie voor ras.
18. Niet mogelijk om met onderzoeksgeneesmiddel te starten binnen:
a) 48 uur na AKI-diagnose, wanneer AKI-diagnose voorafgaat aan start van vasopressorbehandeling
of
b) 24 uur na AKI-diagnose, wanneer AKI na start van vasopressorbehandeling wordt gediagnosticeerd.
19. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-11-2020
Aantal proefpersonen: 160
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Recombinant humaan alkalinefosfatase
Generieke naam: llofotase alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-004625-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04411472

Register

CCMO

ID

NL74151.056.20