

Ptcl-1373 - Een dubbel blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, parallelle groepen, multicentrum fase-III onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van 1 mg/kg/dag intraveneuze DP-b99 gedurende 4 opeenvolgende dagen versus placebo wanneer geïnitieerd binnen negen uur na het begin van een acuut herseninfarct.

Gepubliceerd: 06-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie is de klinische therapeutische effecten te vergelijken van intraveneuze DP-B99 bij een dosis 1.0 mg/kg, gestart binnen negen uren na het herseninfarct en dagelijks toegediend gedurende 2 uur voor 4...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34979

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MACSI

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

acute herseninfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: D-Pharm Ltd

Overige ondersteuning: D-pharm LTD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut, DP-b99, herseninfarct

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de klinisch therapeutische effecten van intraveneus DP-b99, met een dosering van 1,0 mg/kg toegediend binnen 9 uur na het infarct en dagelijks toegediend middels een 2 uur durend infuus gedurende 4 achtereenvolgende dagen, versus placebo

Secundaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de veiligheid en verdraagzaamheid, en ook het post-infarct herstel tijdens de 90 dagen, bij deelnemers behandeld met DP-b99 versus placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Problemen zoals een acuut herseninfarct en myocard infarct worden geassocieerd

met ischemische cel beschadiging en celdood. Deze processen worden gemedieerd via necrose of mechanismen van geprogrammeerde celdood (apoptosis). Er is een groeiend bewijs dat erop wijst dat kation-gemedieerde processen in ischemische neuronen belangrijke stappen zijn in de cascade die tot neuronenceldood leidt. Het is bekend dat de verzwakking van deze processen de marginaal levend ischemische penumbra kan behouden en zo de uitbreiding van de omvang van het onomkeerbaar beschadigd weefsel kan voorkomen en herstel van omliggend weefsel mogelijk maakt.

DP-B99 is een membraan-geactiveerde chelator van divalente metaal ionen, zoals zink en calcium dat momenteel klinisch ontwikkelt (fase 2 voltooid) wordt door D-Pharm als een potentiëel neuroprotectief middel voor de behandeling van acute herseninfarcten. Uitgebreide niet-klinisch farmacologie en farmacokinetische studies hebben aangetoond dat DP-B99 invloed heeft op een aantal divalente metaalion-afhankelijke processen die betrokken zijn bij de neurodegeneratieve en inflammatoire cascades na een beroerte.

Klinische studies tonen aan dat DP-B99 zowel veilig als effectiever is dan placebo bij de behandeling van een acute beroerte. De klinische studie hier voorgesteld is een fase 3-onderzoek om een toekomstige Marketing Authorisation Application te kunnen onderbouwen. In deze studie wordt de werkzaamheid en veiligheid van DP-B99 geëvalueerd bij de behandeling van matig ernstige acute herseninfarcten, door het dagelijks toe te dienen gedurende 4 dagen, te beginnen binnen de negen uur nadat een beroerte is opgetreden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is de klinische therapeutische effecten te vergelijken van intraveneuze DP-B99 bij een dosis 1.0 mg/kg, gestart binnen negen uren na het herseninfarct en dagelijks toegediend gedurende 2 uur voor 4 opeenvolgende dagen versus placebo in patiënten met een matig tot ernstig acuut herseninfarct door de analyse over de gehele distributie van scores van het primaire effectiviteits eindpunt van mRS op 90 dagen (of op laatste score) na het infarct.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn het vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid, evenals het post-herseninfarct herstel op dag 90, bij patiënten behandeld met DP-B99 versus placebo.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrum, multi-nationale, parallelle-armen, pivotal studie, waarbij een placebo groep met een DP-B99 groep, behandeld met intraveneus 1,0 mg / kg / d gedurende 4 opeenvolgende dagen, vergeleken wordt bij patiënten met een acuut herseninfarct met een baseline NIHSS score bij binnenkomst van 10-16 en een klinisch syndroom welke tenminste één van de volgende componenten moet bevatten: visueel,

spraakvermogen, extinctie en onoplettendheid (voorheen Neglect). Een interim analyse voor futiliteit zal worden uitgevoerd na dag 90 wanneer de primaire eindpunt gegevens zijn verzameld van 50% van de geplande deelnemers. Inclusie zal worden gestratificeerd op een één-op-één basis in twee tijd-tot-behandeling blokken: 0 - 4,5 uur en > 4,5-9 uur na het optreden van de beroerte. Studie medicatie (CTM) zal worden toegediend binnen 9 uur na het optreden van de acute herseninfarct symptomen. Deelnemers worden 1:1 gerandomiseerd naar DP-B99 of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens screening/baseline zal de medische voorgeschiedenis genoteerd worden, wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd waarbij ook het gewicht bepaald wordt, worden vitale parameters gemeten en wordt een ECG gemaakt. Laboratorium evaluaties omvatten hematologie, stollingsbepalingen voor patiënten met anticoagulantia (met uitzondering van patiënten met een laag moleculair gewicht heparine) chemie en het verzamelen van urine voor analyse. Onmiddellijk na randomisatie, en binnen 9 uur na het optreden van het herseninfarct, zullen de deelnemers een 2 uur durend infuus van DP - B99 of een placebo krijgen. Vervolg doseringen worden gegeven na intervallen van 24 ± 3 uur. Deelnemers zullen zijn opgenomen voor de gehele behandelperiode van 4 dagen. De NIHSS score zal dagelijks bepaald worden tijdens de behandelingsperiode. Patiënten blijven na de laatste dosering voor observatie in het ziekenhuis voor ten minste 24 uur. Deelnemers zullen verder worden beoordeeld voor werkzaamheid en veiligheid tijdens de 90 dagen na de behandeling periode. Op het dag 12 poliklinische bezoek zullen laboratorium evaluaties worden uitgevoerd. Neurologische functie en handicap schalen (NIHSS en mRS) zullen worden afgenomen op dag 30 en dag 90 tesamen met veiligheids beoordelingen. Op verschillende tijdstippen zullen de vitale parameters bepaald worden ,worden ECG's gemaakt, wordt lichamelijk onderzoek uitgevoerd en klinisch laboratorium testen afgenomen

Inschatting van belasting en risico

De belasting tijdens de screening / baseline periode zal het verzamelen van de medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek met een lichaamsgewicht evaluatie en de prestaties van de vitale functies en ECG omvatten. Laboratorium evaluaties inclusief hematologie, stolling voor patiënten met anticoagulantia (met uitzondering van patiënten die met een laag moleculair gewicht heparine) chemie, urine zullen worden verzameld en geanalyseerd. Onmiddellijk na randomisatie en binnen 9 uur van het optreden van de beroerte , zullen de deelnemers een 2 uur durende infuus van DP - B99 of een placebo krijgen. Volgende dosissen worden gegeven bij 24 ± 3 uur intervallen. De vitale functies en ECG's zullen worden geregistreerd en lichamelijk onderzoek en klinisch laboratorium tests zullen worden uitgevoerd op verschillende tijdstippen. Deelnemers zullen worden opgenomen voor deze gehele behandelperiode van 4 dagen. De NIHSS score zal dagelijks worden beoordeeld tijdens de behandelingsperiode. Patiënten blijven voor observatie in het ziekenhuis voor ten minste 24 uur na de laatste dosis. Deelnemers zullen verder worden

beoordeeld op de werkzaamheid en veiligheid tijdens de 90 dagen na de behandeling periode. Op dag 12 poliklinische bezoek, zal laboratorium evaluaties worden uitgevoerd. Neurologische functie en handicap schalen (NIHSS en mRS) zal worden afgenomen op dag 30 en dag 90 samen met de beoordelingen van de veiligheid.

De meest frequente ongewenste voorvallen bij mensen waren lokale reacties op het onderzoeksgeneesmiddel, zoals ontsteking, roodheid, gevoeligheid van de injectieplaats en ontsteking van de ader met stolselvorming in de ader. Andere reacties zijn onder andere een hoge of lage bloeddruk, lichte stijging van het aantal leverenzymen, anemie, misselijkheid, braken, constipatie, buikklachten, duizeligheid, spierpijn, vermoeidheid, problemen met slapen, geneesmiddelintolerantie, hoofdpijn en koorts. De meeste van deze voorvallen waren licht en omkeerbaar.

Het verkrijgen van bloed uit de arm kan pijn, blauwe plekken, licht gevoel in het hoofd en , incidenteel, infectie veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

D-Pharm Ltd

PO box 2313
76123 Rehovot
IL

Wetenschappelijk

D-Pharm Ltd

PO box 2313
76123 Rehovot
IL

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)

Patiënten worden geschikt geacht om mee te doen aan deze studie indien zij aan de volgende eisen voldoen:

1. Mannen of vrouwen 18 tot 85 jaar oud, inclusief.
2. een hemisferische ischemische beroerte gehad hebben, gedefinieerd als acuut, focaal, neurologisch gebrek secundair aan een verondersteld vasculair event, welke tenminste één van de volgende componenten moet bevatten (tenminste op 1 punt overeenkomend met de items van de NIHSS:3,9 of 11): - visueel
- spraakvermogen
- extinctie en onoplettendheid (voorheen Neglect)
3. Het hebben van een acute ischemische beroerte, het begin van een acute ischemische beroerte gehad welke geëvalueerd kan worden en waar de behandeling gestart kan worden binnen 9 uur na het optreden van acute ischemische beroerte symptomen (begin is gedefinieerd als de tijd waarin de deelnemer voor het laatst in normale toestand is gezien, of de tijd van naar bed gaan in het geval van een niet ge-observeerde beroerte tijdens de slaap).
4. Tijdens screening een NIHSS score van 10 tot 16, inclusief.
5. Gemakkelijk toegankelijk perifere venen voor toediening van klinische studie materiaal (CTM) en bloedafname.
6. in staat zijn de studie voorschriften te begrijpen en bereid zijn tot het geven van een schriftelijke toestemming (IC) (bewezen door middel van een handtekening op een geïnformeerde toestemmings document, goedgekeurd door een institutioneel beoordelings raad (IRB) of een onafhankelijke ethische commissie, en er mee instemt zich te houden aan de studie beperkingen en terug te keren voor de vereiste evaluaties (in het geval van wils-onbekwamen deelnemers, dient geïnformeerde toestemming worden verkregen van een wettelijke vertegenwoordiger of op een andere manier welke is goedgekeurd door de IRB of EC)
7. Heeft schriftelijke toestemming gegeven voor het gebruik en openbaarmaking van beschermde gezondheidsinformatie (PHI) in de overeenstemming met de Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) in de verenigde staten en de Personal Information Protection and Electronic Documents Act (PIPEDA) in Canada.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie, moet de deelnemer niet voldoen aan een van de exclusie criteria hieronder genoemd:

1. Heeft een intracerebrale of subarachnoidale bloeding volgens de screening / baseline computer tomografie (CT)-scan of een gevoeligheid-gewogen magnetische resonantie beeldvorming (MRI)
2. Een kandidaat zijn voor trombolytische therapie of behandeld zijn met trombolytische therapie voor de huidige beroerte
3. Een delirium, comateus of bewusteloos (een score van, groter dan/gelijk aan * 2 op punt 1.a van de NIHSS) of dementerend, of een mentaal gebrek hebben waardoor de onderzoeker de deelnemer niet in staat acht te participeren in de studie.
4. Op enig moment aanvallen hebben vanaf het moment van de beroerte tot screening / baseline NIHSS evaluatie
5. Neurologische of niet-neurologische co-morbiditeit waarvan de onderzoeker van mening is, onafhankelijk van de huidige beroerte, dat de neurologische status van de persoon tijdens de studie periode verder achteruit gaat, of de neurologische studie metingen beïnvloed welke gedaan worden om uitsluitend voor de evaluatie van de effecten van de beroerte (bv metabolische encephalopathie, hemiplegie, migraine, multiple sclerosis, tumor in de centrale zenuwstelsel, convulsieve afwijkingen, monoculaire blindheid)
6. Waarschijnlijk tijdens de studie periode een cardiopulmonale bypass procedure ondergaan.
7. In de afgelopen 90 dagen een hartinfarct hebben gehad.
8. Een medische conditie hebben die naar de mening van de onderzoeker het voor de deelnemer niet mogelijk maakt de studie af te ronden (bv bestaande significante of levensbedreigende ziekten, zoals een maligniteit of eind stadium van orgaan falen).
9. Een snelle spontane verbetering van de neurologische symptomen hebben tijdens screening / baseline beoordelingen
10. Premorbide neurologische tekorten en functionele beperkingen worden vastgesteld met de pre-stroke Modified Rankin Schaal score van > 1
11. Een beroerte binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening / baseline evaluaties die ofwel diagnostisch bevestigd is of waarvan wordt vermoed dat deze in hetzelfde hersengebied is als de huidige acute beroerte.
12. Ernstige hypertensie (systolische bloeddruk (BP) > 220 mm Hg of diastolische bloeddruk > 120 mm Hg) of hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm Hg), zoals gemeten door ten minste 2 opeenvolgende metingen, (liggend gemeten) 10 minuten uit elkaar, voorafgaand aan de eerste medicatie toediening.
13. Significante nier-of leverziekten (s): een serum creatinine concentratie van > 2,5 mg / dL; alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) of gamma-glutamyl transferase (GGT) waarden die drie keer groter is de bovengrens van normaal (ULN)
14. Een trombocytenaantal van < 100.000 / mm³ of, voor patiënten met orale anticoagulantia bij aanvang van de studie, INR > 4
15. Een vrouw in de vruchtbare leeftijd (minder dan 2 jaar post-menopausaal of niet chirurgisch gesteriliseerd), die niet bereid is tot het gebruik van adequate en effectieve anticonceptie voor de studieduur. Effectieve anticonceptie methoden zijn hormonale contraceptie, een barrière methode zoals een pessarium (spiraaltje) en/ of condoom met zaaddodende pasta (spiraaltje, pessarium, condooms alleen of de kalender methode worden

als niet betrouwbaar geacht)

16. Een positieve urine zwangerschapstest bij de screening /baseline of borstvoeding geven.

17. Op dit moment afhankelijk zijn van, of misbruik van, alcohol of een of meer van de volgende: sympathicomimetische amines (amfetamine-achtig), cannabis, cocaïne, hallucinogenen, inhaleermiddelen, opioïden, fencyclidine, sedativa en hypnotica

18. Een onderzoeks medicatie of product ontvangen of deelnemend aan een onderzoeksmedicatie studie 30 dagen voorafgaand aan het ontvangen studie medicatie of eerder deelgenomen aan een studie met DP-b99.

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:	21-07-2010
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DP-b99
Generieke naam:	DP-b99

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2009-012025-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00893867
CCMO	NL31087.096.10