

OASIS: Een fase 2/3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid van talactoferrine alfa bij patiënten met ernstige sepsis

Gepubliceerd: 24-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van het effect van orale talactoferrine alfa op mortaliteit wegens alle oorzaken binnen 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel) bij patiënten met ernstige sepsis....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35780

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OASIS LF-0802

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Ernstige sepsis, Septische shock

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Agennix Incorporated

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ernstige sepsis, lactoferrine, recombinant humaan lactoferrine, talactoferrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mortaliteit binnen 28 dagen (672 uur na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel)

wegens alle oorzaken

Secundaire uitkomstmaten

Secondaire parameters:

- Mortaliteit binnen 3 maanden wegens alle oorzaken;
- Mortaliteit binnen 6 maanden wegens alle oorzaken;
- Mortaliteit binnen 12 maanden wegens alle oorzaken;
- Totale overleving;
- Aantal dagen buiten de IC gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);
- Aantal dagen zonder shock gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);
- Aantal dagen zonder ventilatie gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);
- Aantal dagen zonder dialyse gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);
- Aantal dagen zonder orgaandisfunctie gedurende de periode van 28 dagen (672

uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);

- Incidentie en ernst van bijkomende orgaandisfunctie gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);

- Incidentie van nieuwe infecties, recidieven en superinfecties gedurende de periode van 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel);

- Tijd tot eerste ontslag van de IC na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel;

- Lengte van ziekenhuisverblijf na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Veiligheidsparameters:

- Bijwerkingen die verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel;

- Ernstige bijwerkingen (SAE*s); Serumchemie en hematologie;

- Screening op antilichamen tegen TLF; indien positief, bepaling van anti-TLF-antilichaamsubklassen (bijv. IgA, IgE, IgG (alle subisotypes) en IgM).

Bijkomende parameters:

- Oplosbare mediators (waaronder, maar niet beperkt tot, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-*, IL-1*);

- Circulerende niveaus van procalcitonine;

- Farmacogenomische (DNA) verzameling;

- RNA-verzameling;

- Plasmastaal voor bewaring;

- Farmaco-economische parameters en parameters voor levenskwaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis wordt gedefinieerd als een infectie, of een vermoede infectie, vergezeld van de aanwezigheid van een systemische ontsteking. Ernstige sepsis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van sepsis en één of meer orgaandisfuncties. De huidige behandeling bestaat uit het uitroeien van de onderliggende infectie en het geven van ondersteunende behandeling van geassocieerde orgaandisfuncties.

Dit is een fase 2/3, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar orale talactoferrine bij patiënten met ernstige sepsis. In deel 1 (fase 2) van het onderzoek zullen 350 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden om ofwel talactoferrine ofwel placebo te krijgen bovenop de standaardbehandeling, gedurende maximaal 28 dagen of tot ontslag van de IC, wat zich het eerste voordoet. In deel 2 (fase 3) van het onderzoek zullen 930 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden om ofwel talactoferrine ofwel placebo te krijgen bovenop de standaardbehandeling, gedurende maximaal 28 dagen of tot ontslag van de IC, wat zich het eerste voordoet. De beslissing om deel 2 (fase 3) van het onderzoek te starten, zal genomen worden na controle van de resultaten van het primaire eindpunt en de veiligheid en verdraagbaarheid van deel 1 (fase 2) van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van het effect van orale talactoferrine alfa op mortaliteit wegens alle oorzaken binnen 28 dagen (672 uur na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel) bij patiënten met ernstige sepsis.

De secundaire doeltreffendheidsdoelstellingen zijn het bepalen van het effect van orale talactoferrine alfa op:

- mortaliteit binnen 3 maanden wegens alle oorzaken;
- mortaliteit binnen 6 maanden wegens alle oorzaken;
- mortaliteit binnen 12 maanden wegens alle oorzaken;
- Totale overleving; aantal dagen buiten de dienst IC binnen 28 dagen;
- aantal dagen zonder shock binnen 28 dagen;
- aantal dagen zonder ventilator binnen 28 dagen; aantal dagen zonder dialyse binnen 28 dagen;
- aantal dagen zonder orgaandisfunctie binnen 28 dagen; incidentie en ernst van bijkomende orgaandisfunctie door sepsis;
- incidentie van nieuwe infecties, recidieven en superinfecties;
- tijd tot eerste ontslag van de IC na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel;
- lengte van ziekenhuisverblijf na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

De secundaire veiligheidsdoelstelling is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van orale talactoferrine alfa bij patiënten met ernstige sepsis.

Een bijkomende secundaire doelstelling is de evaluatie van farmaco-economische parameters en parameters van levenskwaliteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2/3, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar orale talactoferrine bij patiënten met ernstige sepsis. In deel 1 (fase 2) van het onderzoek zullen 350 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden om ofwel talactoferrine ofwel placebo te krijgen bovenop de standaardbehandeling, gedurende maximaal 28 dagen of tot ontslag van de IC, wat zich het eerste voordoet. In deel 2 (fase 3) van het onderzoek zullen 930 patiënten 1:1 gerandomiseerd worden om ofwel talactoferrine ofwel placebo te krijgen bovenop de standaardbehandeling, gedurende maximaal 28 dagen of tot ontslag van de IC, wat zich het eerste voordoet. De beslissing om deel 2 (fase 3) van het onderzoek te starten, zal genomen worden na controle van de resultaten van het primaire eindpunt en de veiligheid en verdraagbaarheid van deel 1 (fase 2) van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén flesje talactoferrine (1,5 g) of placebo 3 keer per dag (elke 8 ± 2 uur) oraal of via een andere enterale weg gedurende maximaal 28 dagen of tot ontslag van de IC, wat zich het eerste voordoet.

Inschatting van belasting en risico

De risico's voor de patient zijn, naast mogelijke bijwerkingen en ongewenste effecten van de studie medicatie, het risico bij de bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Agennix Incorporated

Eight Greenway Plaza, Suite 910
Houston, TX 77046 USA
US

Wetenschappelijk

Agennix Incorporated

Eight Greenway Plaza, Suite 910
Houston, TX 77046 USA
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)

1. Leeftijd * 18 jaar
2. Start van ernstige sepsis binnen de voorafgaande 24 uur zoals bepaald door het voldoen aan elk van de volgende criteria (A, B en C). Op het moment van de randomisering moet er orgaandisfunctie zijn. De randomisering moet binnen de 24 uur vanaf de eerste gedocumenteerde orgaandisfunctie (C) plaatsvinden, zoals bepaald hieronder:
 - A. Objectief bewijs van bevestigde of vermoede infectie. De vermoede infectie moet gebaseerd zijn op objectief klinisch bewijs, zoals bijvoorbeeld: (a) neutrofielen in een normaal steriel lichaamsvocht; (b) geperforeerde viscus; (c) radiografisch bewijs van longontsteking; of (d) een syndroom dat geassocieerd wordt met een hoge waarschijnlijkheid van infectie (bijv. ascenderende cholangitis) en
 - B. de aanwezigheid van minstens drie uitingen van een systemisch inflammatoir responssyndroom (SIRS) door een infectie (enkel twee criteria indien de patiënt medicatie neemt om het hartritme onder controle te krijgen of een pacemaker heeft):
 - * Lichaamstemperatuur: i) hyperthermie zoals aangegeven door een temperatuur van $\geq 38^{\circ}\text{C}$; of ii) hypothermie zoals aangegeven door een kerntemperatuur $\leq 36^{\circ}\text{C}$. Om hypothermie te bepalen, moet de temperatuur rectaal gemeten worden, ofwel via een centrale veneuze kathetermonitor of een thermistor in de urineblaas, en niet via orale, tympanische of okselmetingen
 - * Hartritme $\geq 90/\text{min}$

* Ademhalingsritme $\geq 20/\text{min}$, of $\text{PaCO}_2 \geq 32 \text{ mmHg}$; of het gebruik van mechanische ventilatie voor een acuut ademhalingsverschijnsel

* Aantal witte bloedcellen $\geq 12\,000/\text{mm}^3$ of $\geq 4\,000/\text{mm}^3$, of $>10\%$ immature neutrofielen (m.n. banden), en

C. minstens één acute orgaandisfunctie te wijten aan sepsis, die zich pas heeft ontwikkeld, en die niet kan verklaard worden door een ander ziekteverloop of de effecten van de behandeling en zich voordoet op het ogenblik van randomisering, zoals hieronder bepaald:

* Septische shock (cardiovasculair) * de behoefte aan vasopressoren,* ondanks adequate vloeistofresuscitatie,** om een gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) $>65 \text{ mm Hg}$ te behouden of een systolische bloeddruk $>90 \text{ mm Hg}$

* Vasopressoren worden bepaald als dopamine $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ of eender welke dosis norepinefrine, epinefrine, fenylefrine of vasopressine, met de bedoeling om de bloeddruk te ondersteunen. Dobutamine en dopexamine worden niet als vasopressoren beschouwd.

**Adequate vloeistofresuscitatie wordt bepaald als één van de volgende: i) een minimum van 20 ml/kg (ideaal lichaamsgewicht) intraveneus vloeistofnadeel (crystalloïde of gelijkwaardige colloïde); of ii) indien gemeten, een centrale veneuze druk (CVP) $\geq 8 \text{ mmHg}$ of $\geq 12 \text{ mmHg}$ indien mechanisch geventileerd; of iii) een pulmonale arteriële occlusiedruk (PAOP) $\geq 12 \text{ mmHg}$ of $\geq 16 \text{ mmHg}$ indien mechanisch geventileerd.

* Respiratoir * moet mechanische ventilatie krijgen en $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≥ 300 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \geq 357$) of indien de longen de primaire infectieplaats zijn een $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≥ 200 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \geq 214$). NB: SpO_2 mag enkel gebruikt worden indien <97 .

* Renaal * i) een absolute stijging in serumcreatinine van $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ binnen de voorafgaande 48 uur, of ii) een relatieve stijging in serumcreatinine $\geq 50\%$ binnen de voorafgaande 48 uur, of iii) een urinaire excretie $<0,5 \text{ ml/kg}$ ideaal lichaamsgewicht/uur gedurende ≥ 2 uur indien geen gekende of vermoede urinewegobstructie. Indien er een voorafbestaande belemmering is van de nierfunctie (gedefinieerd als een serumcreatinineconcentratie >2 keer de bovengrens van het normale referentiebereik vóór de start van de sepsis), moet de patiënt voldoen aan een ander criterium van orgaandisfunctie. Het voldoen aan criteria i) of ii) vereist ≥ 2 creatininemetingen binnen de 48 uur. Aan criteria i), ii) of iii) moet voldaan worden ondanks adequate vloeistofresuscitatie.** (gedefinieerd als hierboven vermeld voor septische shock)

* Hematologisch * plaatjestelling $<80\,000/\text{mm}^3$ of een plaatjestelling $<120\,000/\text{mm}^3$ geassocieerd met een PT INR $\geq 1,2$

* Metabolisch * serumlactaat $\geq 2,0 \text{ mmol/l}$ (of equivalent in andere eenheden) ondanks adequate vloeistofresuscitatie** (gedefinieerd als hierboven vermeld voor septische shock)

3. Moet een antimicrobiële behandeling krijgen

4. Formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend door de patiënt of bevoegde vertegenwoordigers, volgens de lokale regelgevingen

5. In staat zijn om vloeibare medicatie in te nemen via de mond of een voedingssonde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het ontvangen van eender welk onderzoeksgeneesmiddel of -toestel binnen de 4 weken voorafgaand aan de randomisering

2. Ernstig congestief hartfalen (bijv., NYHA Klasse IV of ejectiefractie vóór de sepsis van <30 %)
3. Neutrofielen <1 000/mm³ tenzij dit te wijten is aan de sepsis
4. Gekende hiv-infectie met CD4 <200 cellen/mm³ of ziektes die geassocieerd worden met het eindstadium van aids (bijv. gedissemineerd mycobacterium avium-complex, cytomegalovirus en progressieve multifocale leuko-encefalopathie)
5. Aanwezigheid van derdegraadsbrandwonden waarbij >20 % van het lichaamsoppervlak betrokken is (tenzij de brandwonde zich voordeed >7 dagen voorafgaand aan de randomisering)
6. Het krijgen van immunosuppressiva, zoals prednison 20 mg/dag of gelijksoortig gedurende *2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de evaluatie voor de opname in het onderzoek
7. Patiënt is stervende en diens overlijden wordt door de onderzoeker als nakend beschouwd
8. Levensverwachting is door voorafbestaande aandoeningen, zoals kanker, minder dan 6 maanden
9. Ernstige hypoxische encefalopathie (bijv. na cardiopulmonaire reanimatie) of aanhoudende vegetatieve toestand
10. Child-Pugh Klasse C leveraandoening voorafgaand aan de sepsis of gekende portale hypertensie of oesofageale spataderen
11. De patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger of de behandelende arts van de patiënt zijn niet bereid om volledige, doorgedreven levensondersteuning te bieden
12. Patiënt is chronisch bedlegerig voorafgaand aan de start van de sepsis
13. Zwanger zijn of borstvoeding geven

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:	21-11-2011

Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Talactoferrine alfa
Generieke naam: Talactoferrine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-023986-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01273779
CCMO	NL35501.029.11