

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3 studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van ART-123 bij proefpersonen met ernstige sepsis en coagulopathie.

Gepubliceerd: 06-09-2012 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: • Bepaling of ART-123 de mortaliteit kan verminderen van patiënten met een infectie die gecompliceerd wordt door ten minste één orgaandysfunctie en coagulopathie. • Bepaling van de veiligheid van ART-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

3-001_ART-123_Asahi Kasei Pharma

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, diffuse intravasale stolling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Asahi Kasei Pharma America Corporation

Overige ondersteuning: Pharmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ART-123, coagulopathie, sepsis, thrombomoduline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mortaliteit door alle oorzaken op dag achtentwintig (28) is het algemeen aanvaarde, primaire werkzaamheidseindpunt bij geneesmiddelen voor behandeling van sepsis. Omdat ART-123 aangrijpt op de stollingscascade, worden grote bloedingen beschouwd als veiligheidseindpunt, samen met bijwerkingen en andere ernstige ongewenste voorvallen.

Primair eindpunt werkzaamheid:

- Overlijden door alle oorzaken na 28 dagen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten doeltreffendheid:

- Opvolging van mortaliteit door alle oorzaken na 3 maanden
- Genezing van orgaandisfunctie tot aan dag 28 zoals gemeten door
 - o Dagen shockvrij en in leven
 - o Dagen vrij van beademing en in leven
 - o Dagen vrij van dialyse en in leven

Tertiaire eindpunten werkzaamheid:

- Opvolging van mortaliteit door alle oorzaken na 6 en 12 maanden

- Orgaandisfunctie (lever, nieren, respiratoir en cardiaal (septische shock) op baseline, dag 3, dag 7, dag 14 en dag 28
- Dagen zonder intensive care en in leven tot aan dag 28
- Dagen zonder ziekenhuisopname en in leven tot aan dag 28
- INR op baseline, dag 3, dag 7, dag 14 en dag 28

Veiligheid

Primaire eindpunten veiligheid:

- Ernstige bijwerkingen (SAE*s)
- Ernstige bloedingsvoorvallen
- Bijwerkingen

Secundair veiligheidseindpunt

- Antilichamen tegen geneesmiddel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In een Japans fase III klinisch onderzoek bleek de mortaliteit van patiënten met infectie en coagulopathie te verminderen bij behandeling met ART-123 en een positieve trend van verminderde mortaliteit bleek uit een wereldwijd fase IIb klinisch onderzoek. In deze eerdere onderzoeken werden verschillende criteria voor DIC (gedissemineerde intravasculaire coagulopathie) gebruikt voor het identificeren van coagulopathiepatiënten. Met deze benadering op basis van DIC slaagde men er niet goed in om de patiënten te selecteren die waarschijnlijk positief zouden reageren op ART-123. Dit was mogelijk het gevolg van veranderingen in de methoden voor identificatie van DIC-patiënten. In deze onderzoeken waren geen andere orgaandisfuncties dan DIC vereist. Uit analyse van gegevens uit het wereldwijde fase IIb-onderzoek bleek dat patiënten die bij opname in het onderzoek naast coagulopathie ook respiratoire of cardiale orgaandisfuncties hadden, beter reageerden op de behandeling dan patiënten zonder deze aandoeningen en het was niet altijd mogelijk om de oorzaak van

renale of hepatische disfunctie toe te schrijven aan sepsis of *andere oorzaken*.

De populatie voor het huidige onderzoek wordt beperkt tot patiënten met cardiovasculaire en/of respiratoire disfunctie plus coagulopathie als complicatie van een infectie die gekarakteriseerd wordt door een bekende locatie, koorts/hypothermie en de typische WBC-respons op infecties (leukocytose, leukopenie of een linksverschuiving van de differentiatie).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Bepaling of ART-123 de mortaliteit kan verminderen van patiënten met een infectie die gecompliceerd wordt door ten minste één orgaandisfunctie en coagulopathie.

- Bepaling van de veiligheid van ART-123 in deze patiëntenpopulatie.

De secundaire doelstellingen zijn onder andere:

- Bepaling van de werkzaamheid van ART-123 voor het verbeteren van de orgaandisfunctie in deze populatie.

- Onderzoek naar de ontwikkeling van antilichamen tegen ART-123 tijdens de behandeling bij patiënten met coagulopathie wegens infectie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen naar de werking van ART-123 bij patiënten met coagulopathie wegens ernstige sepsis en een nevendiagnose van shock en/of respiratoire disfunctie, die mechanische beademing ter bestrijding van de hypoxemie noodzakelijk maakt. De patiënten die voldoen aan alle criteria voor inclusie en bij wie geen exclusiecriteria van toepassing zijn, worden bij de randomisatie willekeurig ingedeeld (verhouding 1:1) in één van twee groepen. De eerste groep krijgt 6 dagen lang ART-123 in een dosis van 0,06 mg/kg/dag, de tweede groep krijgt een identiek uitziend placebo gedurende 6 dagen. De studiemedicatie wordt toegediend als intraveneuze bolusinjectie of verdund in 50 ml fysiologische zoutoplossing en toegediend gedurende 15 minuten. Tussen baseline en einde onderzoek worden bloedmonsters afgenomen voor bepaling van de bloedstollings- en ontstekingsparameters, ART-123-concentratie, orgaandisfunctie en voor veiligheidsonderzoek. Het veiligheidsonderzoek omvat rapportage van bijwerkingen, ecg's en klinische laboratoriumwaarden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten die voldoen aan alle criteria voor inclusie en bij wie geen exclusiecriteria van toepassing zijn, worden bij de randomisatie willekeurig ingedeeld (verhouding 1:1) in één van twee groepen. De eerste groep krijgt 6 dagen lang ART-123 in een dosis van 0,06 mg/kg/dag, de tweede groep krijgt een identiek uitziend placebo gedurende 6 dagen. De studiemedicatie wordt toegediend als intraveneuze bolusinjectie of verdund in 50 ml fysiologische

zoutoplossing en toegediend gedurende 15 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Uitgaande van de ervaring die in eerdere klinische onderzoeken is opgedaan, zijn er twee soorten bijwerkingen die u zou kunnen ondervinden die mogelijk door ART-123 veroorzaakt worden:

- **Bloeding:**

Omdat ART-123 van invloed is op de bloedstolling, kunnen er bloedingen optreden. Uw arts houdt uw medische toestand zorgvuldig in de gaten en is daarbij extra attent op eventuele tekenen van bloeding. In geval van ernstige bloeding kan het onderzoek worden stopgezet.

Omdat uw ziekte (een ernstige bloedinfectie) vaak bloedingen veroorzaakt, zelfs zonder ART-123, is bij ongeveer 5% van de patiënten in een eerder klinisch onderzoek ernstige bloeding waargenomen (5,1% bij patiënten die ART-123 kregen, vergeleken met 4,6% bij patiënten die een nepmiddel kregen). De bloeding kan optreden op verschillende plaatsen in uw lichaam, niet alleen op de huid maar ook in organen binnenin uw lichaam en er kan bloed terechtkomen in uw urine of ontlasting. Ook kunt u last hebben van gebeurtenissen die het gevolg zijn van een bloeding, zoals bloedarmoede of blauwe plekken.

- **Huidsymptomen en allergische reacties:**

ART-123 is een eiwit. Bij geneesmiddelen die uit eiwitten gemaakt zijn is er altijd een kans op allergische reacties (koorts, zwelling, zweten en jeuk) of huidsymptomen (huiduitslag en huidirritatie). Zulke symptomen kunnen mogelijk levensbedreigend of dodelijk zijn en als ze zich voordoen, zal uw arts stoppen met het geven van het onderzoeksgeneesmiddel en zal hij de geschikte behandeling starten.

Daarnaast zijn er meldingen geweest van de volgende bijwerkingen die mogelijk veroorzaakt zijn door ART-123 in recente onderzoeken bij mensen met een vergelijkbare aandoening als u:

- **Bijwerkingen die vaak voorkomen die hieronder staan, zijn gemeld bij 1% tot 10% van de behandelde proefpersonen:**

Bloedarmoede, afwijkende waarden bij leveronderzoeken in het laboratorium, lager aantal bloedplaatjes in het bloed, koorts, onregelmatige hartslag, lage concentratie kalium in het bloed.

Daarnaast zijn bijwerkingen die bij minder dan 1% van de proefpersonen zijn gezien in eerder onderzoek onder meer: problemen met het centrale zenuwstelsel, problemen met de maag en darmen, problemen met de lever, problemen met de vertering van voedsel, cardiale (hart-)problemen, problemen met de bloedvaten, ademhalingsproblemen, problemen met de urinewegen en algemene problemen met het lichaam in het geheel.

Contactpersonen

Publiek

Asahi Kasei Pharma America Corporation

Fifth Avenue 200
Waltham MA 02451 USA
NL

Wetenschappelijk

Asahi Kasei Pharma America Corporation

Fifth Avenue 200
Waltham MA 02451 USA
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. De patiënt moet behandeld worden op een IC-afdeling of op een afdeling voor acute zorg (zoals spoedeisende hulp, verkoeverkamer) met schriftelijke opdracht tot overplaatsing naar de IC-afdeling.
2. Patiënten met
 - klinische objectieve aanwijzingen voor een bacteriële infectie
 - behandeling met antibiotica.
 - witte Bloed Cellen WBC meer dan ($>$)12.000/mm³ of minder dan ($<$) 4.000/mm³ of blasten

meer dan >10%

- lichaams temperatuur van <36°C of koorts >38°C

- core of axillaire lichaamstemperatuur van <36 °C of koorts >38 °C. Voor hypothermie heeft een core meting de voorkeur.;Note 1: Als de patient een positieve bloedkweek heeft van een andere sterile lichaamsvloeistof, geobserveerde peritonitis, positieve urine antigeen, klinische presentatie van meningococcemie of andere bewijzen van infectie zoals bepaald door de CCC, alleen een van de twee inclusie 2b of 2d is vereist.;Note 2: De aanwezigheid van een andere schimmel of virale infectie is toegestaan voor de start van de studie op voorwaarde dat de primaire reden van de behandeling de bacteriele infectie is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van een wilsverklaring waarin levensverlengende behandeling wordt afgewezen (patienten die geen cardiopulmonale resuscitatie CPR wensen te ontvangen) zijn mogelijk geschikt als ze alle andere levensreddende behandelingen zoals mechanische ventilatie, vasoactieve stoffen en cardioversie ontvangen.

- Lichaamsgewicht >= 175 kg.

- Verlenging van PT of thrombocytopenia die niet is veroorzaakt door sepsis.

- Elke ingreep die potentieel hemorrhagisch is (bijv. intrathoracale of intra-abdominale operatie of niet traumatische orthopedische ingreep van de femur of pelvis, binnen 12 uur voor de eerste dosis van de studie medicatie of stollingsstoornis ten gevolge van een van deze procedures.

- Voorgeschiedenis van schedeltrauma, trauma van de wervelkolom of andere acute traumata met verhoogd bloedingsrisico, binnen 3 maanden voor geïnformeerde toestemming

- Cerebrovasculair accident (CVA) binnen 3 maanden voor toestemming.

- Voorgeschiedenis van intracerebrale arterioveneuze misvorming (AVM), cerebraal aneurysma of ruimte-innemend proces in het centrale zenuwstelsel.

- Voorgeschiedenis van congenitale hemorrhagische diathese (bijvoorbeeld hemofilie).

- Significante gastro-intestinale bloeding binnen 6 weken voor toestemming, tenzij er een operatieve correctie is uitgevoerd (bv endoscopy).

- De patiënt lijdt aan een bekende aandoening die gepaard gaat met versnelde bloedstolling, onder andere:

- a. resistentie tegen geactiveerd proteïne C of bekende Factor V Leiden;

- b. erfelijk tekort aan proteïne C, proteïne S;

- c. aanwezigheid van cardiolipine- of fosfolipide-antilichamen, protrombine genmutatie;

- d. diepe veneuze trombose of longembolie binnen 3 maanden voor toestemming (een eventueel onderzoek dient te zijn afgerond voordat de patiënt in aanmerking kan komen voor het onderzoek);

- e. alle aandoeningen die volledige antistollingsbehandeling vereisen.

- Geschiedenis van cirrhosis of actuele Class C lever ziekte (Child-pugh-score van 10-15

- Portosystemische hypertensie of bekende voorgeschiedenis van bloedende oesofagusvarices.

- Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan, allogeen beenmerg of allogene stamcellen binnen 6 maanden voor toestemming

- Acute pancreatitis, als de infectie niet bevestigd is door een positieve bloed- of buikvochtweek.
- Patiënten met nierfalen gedefinieerd als:
 - a Chronisch nierfalen waarvoor nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is of
 - b Patienten met sepsis geïndiceerd nierfalen (gemiddelde urine productie van , 0.3 ml/kg/uur) voor meer dan 36 uur voorafgaande aan de eerste gekwalificeerde INR waarde wanneer nierfunctievervangende therapie nodig is of niet.
- Gebruik van anticoagulantia, trombocytenaggregatieremmers, antitrombotica en trombolytica binnen 72 uur voor toestemming, met uitzondering van:
 - a Heparine-locks of -flushes
 - b DVT-profylaxe per prophylactische dosering volgens de bijsluiter in de verpakking zoals goedgekeurd in uw land
 - c maximaal 325 mg aspirine per dag, alleen voor cardiale profylaxe.
 - d. anticoagulantia voor nierfunctievervangende therapie: regionale citraat heeft de voorkeur. Het wordt aangeraden om niet gefractioneerd heparine of LMWH te gebruiken, zodat de systemische blootstelling minder of gelijk aan de DVT profylaxe is die is toegestaan.
- Levensverwachting < 90 dagen wegens onderliggende aandoeningen zoals, maar niet uitsluitend:
 - a. moeilijk behandelbaar neoplasma;
 - b. New York Heart Association klasse IV-patiënten of patiënten met vasculaire longziekte die leidt tot ernstig verminderde inspanningstolerantie, of chronische obstructieve longziekte die ook leidt tot ernstig verminderde inspanningstolerantie, of gedocumenteerde chronische hypoxie, hypercapnie, secundaire polycytemie, ernstige pulmonale hypertensie (gemiddelde druk in de longslagader van >40 mmHg) of respiratorafhankelijkheid;
 - c. voorgeschiedenis van gereanimeerde hartstilstand zonder volledig aangetoond neurologisch herstel, of naderende dood;
 - d. eindstadium van neurologische aandoeningen (zoals amyotrofische lateraalsclerose - ziekte van Lou Gehrig);
- Gebruik van een chemotherapeutikum dat myeloablatie kan veroorzaken
- Bevestigde of vermoedelijke endocarditis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 12-06-2013

Aantal proefpersonen: 45

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ART-123 (trombomoduline alfa)

Generieke naam: n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek

	(Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscommissie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2012-002251-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01598831
CCMO	NL41432.099.12

Resultaten

Einddatum onderzoek:	28-02-2019
Datum resultaten gemeld:	02-10-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

28-06-2019