

Veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van 3 doses MOTREM bij patiënten met septische shock. Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in twee stadia.

Gepubliceerd: 05-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MOTREM bij patiënten met septische shock
Secondair- Het evalueren van de effecten van blootstelling aan MOTREM gedurende maximaal 5 dagen bij patiënten met septische shock- Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N/A

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Bloedvergiftiging

Aandoening

Intensive care - septic shock

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: INOTREM S.A

Overige ondersteuning: INOTREM S.A

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MOTREM (LR12), Septische shock

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsparameters

-Vitale functies: systolische (SBD) en diastolische (DBD) bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur

(tympaan).

- ECG (12-afleidingen ECG)

-Laboratoriumonderzoek ter beoordeling van de veiligheid: hematologie, coagulatie, plasma biochemie.

- Aanwezigheid van LR12-antistoffen

- Bijwerkingen: vanaf de screening tot het einde van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

De plasmaconcentratie van LR12 wordt gemeten door middel van een gevalideerde LC-MS/MS assay en geanalyseerd met behulp van een niet-compartmentele analyse om schattingen van de farmacokinetische parameters te verkrijgen.

Farmacodynamiek (exploratief)

sTREM-1, immuun- en vasculair gerelateerde biomarkers

Klinische parameters (exploratief)

- Resolutie van orgaandisfunctie (SOFA-score, totaal en individuele domeinen)

- Gebruik van vasopressoren

- Invasieve mechanische beademing

- Ondersteuning van de nieren

- Tijd tot reversie van de shock gedefinieerd als stopzetting van de

ondersteuning met vasopressoren gedurende 24 uur

- Mortaliteit op dag 28 en dag 90

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis (bloedvergiftiging) is een ontsteking van het lichaam, die veroorzaakt wordt door een acute infectie en levensbedreigend kan zijn. Sepsis komt voor wanneer chemische stoffen die vrijgegeven worden in de bloedbaan om de infectie te bestrijden defensieve responsen teweegbrengen in het volledige lichaam. Iedereen kan sepsis ontwikkelen, maar het risico is groter bij oudere volwassenen of personen met een verzwakt immuunsysteem. Indien sepsis zich verder ontwikkelt naar septische shock, daalt de bloeddruk ingrijpend, wat gevolgen heeft voor verschillende organen en de mortaliteit doet toenemen. Er wordt verondersteld dat een ongecontroleerde en overweldigende immuunrespons bijdraagt tot een hoog aantal overlijdens bij patiënten met septische shock. Sepsis en septische shock is de vaakst voorkomende oorzaak van overlijden in afdelingen intensieve zorg (IZ) en is wereldwijd de 11e meest voorkomende doodsoorzaak. Tegenwoordig worden mensen met sepsis behandeld met antibiotica om de bacterie die verantwoordelijk is voor de infectie te vernietigen, samen met andere algemene geneesmiddelen en procedures, afhankelijk van de symptomen. Momenteel is er echter geen specifieke therapie voor septische shock beschikbaar.

MOTREM is een experimenteel nieuw geneesmiddel dat door een farmaceutisch bedrijf, INOTREM nv (de Opdrachtgever) werd ontwikkeld. MOTREM is een chemisch

gesynthetiseerde peptide (klein proteïne) dat de versterking van de immuunrespons voorkomt, die kan leiden tot het optreden en verergeren van sepsis naar septische shock. Het remt de activering van TREM-1 (een proteïne dat bij bepaalde circulerende witte bloedcellen voorkomt). MOTREM is in staat een superinfectie te wijten aan sepsis om te keren. Uit eerdere niet-klinische studies bleek dat MOTREM in staat is het immuunsysteem te regelen en de schade die met septische shock gepaard gaat, te verminderen/beperken.

Doel van het onderzoek

Primair

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MOTREM bij patiënten met septische shock

Secondair

- Het evalueren van de effecten van blootstelling aan MOTREM gedurende maximaal 5 dagen bij patiënten met septische shock
- Het evalueren van de farmacokinetische/farmacodynamische relatie en de dosis/farmacodynamische relatie ten opzichte van markers gerelateerd aan het TREM-1-metabolisme
- Het evalueren van het effect van MOTREM op de transcriptomische mechanismen
- Het evalueren van het effect van MOTREM op klinische parameters (bijv. doses vasopressoren, vasopressorvrije dagen, beademingsvrije dagen, mortaliteit)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in twee stadia. Het bestaat uit 2 stadia met een soortgelijk behandelingsregime waarbij 0,3, 1,0 of 3,0 mg/kg/u MOTREM wordt onderzocht ten opzichte van placebo.

Alle patiënten met een diagnose van septische shock komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. De lokaal geldende vereisten voor geïnformeerde toestemming zijn van toepassing. Alle mogelijke onderzoekspatiënten ondergaan behandelingsprocedures die deel uitmaken van de standaardzorg.

Na de screening voor geschiktheid worden de patiënten naar een van de behandelingsgroepen gerandomiseerd. Vervolgens krijgen zij ofwel een oplaaddosis van 5 mg/kg MOTREM gedurende 15 minuten gevolgd door een continue intraveneuze infusie van MOTREM ofwel een overeenkomende placebo, bovenop de standaardzorg.

De behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel moet zo vroeg mogelijk worden opgestart, maar niet later dan 24 uur na het ontstaan van de septische shock, gedefinieerd als de aanvang van de behandeling met vasopressoren. Voorafgaand aan en tijdens de behandelingsperiode worden bloedstalen verzameld voor het bepalen van de plasmaconcentraties van MOTREM (LR12) en de exploratieve farmacodynamische analyses.

De patiënten worden behandeld tot 12 (± 2) uur na resolutie van hun septische shock (gedefinieerd als terugtrekking van de vasopressor) met een maximale behandelingsduur van 5 dagen (120 uur).

De overlevingsstatus van patiënten na 28 en 90 dagen wordt bijgehouden.

In stadium 1 worden meerdere toenemende doses MOTREM of placebo onderzocht in een sequentiële opzet met cohorten van 4 patiënten (3:1 randomisatie). Na voltooiing van een cohort (gedurende maximaal 5 dagen infusie) worden de veiligheid en farmacokinetische gegevens beoordeeld door een onafhankelijke veiligheidscommissie (Data Safety Monitoring Board, DSMB) en gaat het onderzoek verder met de volgende cohort/het volgende stadium.

In stadium 2 worden 3 doses MOTREM onderzocht in een gerandomiseerde, gebalanceerde opzet met parallele groepen met maximaal 3 doses MOTREM en een placebogroep. Alleen dosisgroepen van MOTREM die tijdens stadium 1 veilig en goed verdragen worden geacht, worden toegediend in stadium 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In stadium 1 worden meerdere toenemende doses MOTREM of placebo onderzocht in een sequentiële opzet met cohorten van 4 patiënten (3:1 randomisatie). In stadium 2 worden 3 doses MOTREM onderzocht in een gerandomiseerde, gebalanceerde opzet met parallele groepen met maximaal 3 doses MOTREM en een placebogroep.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn gekende bijwerkingen van de behandeling met MOTREM.

Tot nu toe werd MOTREM toegediend aan 27 gezonde vrijwilligers in een eerdere onderzoeksstudie. MOTREM werd als veilig en goed verdragen beschouwd tot de hoogste geteste dosis. Alle gerapporteerde bijwerkingen in die studie waren mild en men beschouwde dat ze geen verband hielden met het studiegeneesmiddel. Op basis van niet-klinische studies en de klinische studie bij gezonde vrijwilligers wordt verwacht dat MOTREM veilig zal zijn en goed verdragen zal worden.

Er kunnen echter bijwerkingen van MOTREM optreden. MOTREM werd voorafgaand aan deze studie niet gegeven aan patiënten met septische shock en een van de redenen van deze studie is dat we meer te weten willen komen over de mogelijke bijwerkingen van MOTREM. Er kunnen risico's zijn die we niet kunnen voorspellen, of er kunnen zich zeldzame of ongekennde bijwerkingen voordoen.

Deze studie wordt gevoerd in ziekenhuizen die ervaring hebben met de behandeling van patiënten van septische shock en met nauw toezicht op patiënten. De potentiële risico's die gepaard gaan met de deelname aan deze

onderzoeksstudie zullen aan u (of aan uw wettelijk bevoegde vertegenwoordiger) uitgelegd worden voordat u beslist om al dan niet deel te nemen. Het medische en verplegende personeel zal uw toestand nauw opvolgen vanaf de start van de septische shock en ervoor zorgen dat eventuele bijwerkingen worden behandeld.

Het gebeurt dat mensen zeldzame gevoeligheids-/allergische reacties ervaren bij geneesmiddelen. Een gevoeligheids-/allergische reactie kan o.a. zijn: jeuk; uitslag; netelroos; ademhalingsmoeilijkheden; druk op de borst; zwelling van het gezicht, de lippen, mond of tong; hijgen. Er werden echter geen allergische reacties op MOTREM vastgesteld in eerdere onderzoeken.

Het is mogelijk dat je een tijdelijk ongemak, kneuzing of zeldzame infectie krijgt op de injectieplaats, wanneer er bloedmonsters worden afgenomen of wanneer er een katheter in uw ader wordt ingebracht.

MOTREM is een peptide (klein proteïne), dat betekent dat uw lichaam het potentieel kan herkennen als een vreemd lichaam en er antilichamen tegen kan aanmaken. De mogelijkheid dat u tegen MOTREM reageert, is zeer klein, aangezien dit experimentele geneesmiddel afgeleid is van een normaal proteïne in uw lichaam. Deze mogelijkheid blijft echter bestaan. We zullen tijdens heel de studie bloedmonsters verzamelen om de ontwikkeling van antilichamen tegen MOTREM te beoordelen (immunogeniciteitstests). Indien u antilichamen tegen het geneesmiddel zou ontwikkelen, zou u gedurende minstens 3 maanden opgevolgd worden, of totdat de antilichaamrespons niet langer wordt vastgesteld of een bijwerking die te maken heeft met deze reactie, behandeld is.

Contactpersonen

Publiek

INOTREM S.A

Rue de la Boétie 114
Paris 75008
FR

Wetenschappelijk

INOTREM S.A

Rue de la Boétie 114
Paris 75008
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming geven (volmacht/wettelijke vertegenwoordiger) volgens de lokale regelgeving
2. Leeftijd tussen 18* en 80 jaar
* 16 en 80 jaar in Nederland Sepsis;Sepsis
3. Gedocumenteerde of vermoedelijke infectie: longen, abdominaal of urineweginfectie bij ouderen
(* 65 jaar)
4. Orgaandisfunctie gedefinieerd als acute verandering in de SOFA-score * 2 punten;Shock
5. Refractaire hypotensie waarvoor vasopressortherapie nodig is om een MAP * 65mm Hg te behouden ondanks voldoende volumeresuscitatie van ten minste 20 ml/kg binnen 6 uur
6. Hyperlactatemie (bloedlactaat > 2 mmol/l of 18 mg/dl). Aan dit criterium moet ten minste een keer worden voldaan voor de diagnose binnen 24 uur voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere episode van septische shock (toediening van een vasopressor) tijdens het huidige ziekenhuisverblijf
2. Onderliggende gelijktijdige immunodepressie (gespecificeerd in bijlage 2)
3. Solide orgaantransplantatie waarvoor immunosuppressieve therapie is vereist
4. Bekende zwangerschap (positieve zwangerschapsbloedtest)
5. Verlengd QT-syndroom (QTc * 440 ms)

6. Shock met een andere oorzaak, bijv. hypotensie gerelateerd aan een maag-darmbloeding
7. Huidige gedocumenteerde of vermoedelijke endocarditis, voorgeschiedenis van prothetische hartkleppen
8. Terminale neurologische aandoening
9. Terminale levercirrose (Child-Pugh-klasse C)
10. Score ≥ 34 op de Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II
11. Terminale chronische nierziekte waarvoor chronische dialyse is vereist
12. Zuurstoftherapie thuis op regelmatige basis gedurende > 6 u/dag
13. Ernstige obesitas (BMI ≥ 40)
14. Recente reanimatie (tijdens het huidige ziekenhuisverblijf)
15. Stervende patiënten
16. Besluit om de volledige zorg te beperken, werd genomen vóór het verkrijgen van geïnformeerde toestemming
17. Deelname aan een ander interventioneel onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie

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:	23-10-2017
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet beschikbaar
Generieke naam: niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
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	EUCTR2016-005032-14-NL
CCMO	NL61182.091.17