

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, driearmig onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling naar de werkzaamheid en veiligheid van NTRA-9620 bij kinderen met het korte darmsyndroom (SBS) na chirurgische resectie.

Gepubliceerd: 14-02-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van NTRA-9620 in vergelijking met placebo wanneer het middel wordt toegevoegd aan standaardzorg (SOC) bij pediatrische proefpersonen (met een postmenstruele leeftijd van 28...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Malabsorptieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45489

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GIFT-02

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen

Synoniemen aandoening

kortedarmsyndroom, SBS

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nutrinia Ltd

Overige ondersteuning: Sponsor company: Nutrinia Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chirurgische darmresectie, intestinale malabsorptie, kortedarmsyndroom, SBS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten bij dit onderzoek zijn de procentuele veranderingen in

%PN (PC_PN0-t) vanaf baseline op basis van calorie-inname tot 12 weken en

daarna opnieuw tot 24 weken. Elk eindpunt wordt als volgt berekend:

$$*PC_PN*_{(0-t)} = 100 \times (*\%PN*_{Baseline} - *\%PN*_{t}) / *\%PN*_{Baseline}$$

waarbij:

t = 12 of 24 weken.

%PN = % parenterale voeding (voeding) berekend als parenterale calorieën

gedeeld door berekende totale caloriebehoefte (de Schofield-vergelijking (1)).

Elke *PC_PN*_(0-t) observatie zal worden berekend als een gemiddelde

over één enkele week.

Derhalve zal, bijvoorbeeld, PC_PN na 12 weken het gemiddelde zijn van

PC_PN gedurende dag 78-84.

PC_PN na 24 weken zal het gemiddelde zijn van PC_PN gedurende dag 162-168.

Het onderzoek zal voordeel hebben aangetoond als ofwel PC_PN0-12 ofwel

PC_PN0-24 in de behandelde groep statistisch significant superieur is aan

placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt

Tijd tot afname van PN naar minder dan 10% van de totale calorie-inname gedurende 14 opeenvolgende dagen.

Andere secundaire eindpunten

- a) Tijd om parenterale voeding af te bouwen
- b) Aantal patiënten dat klaar is om af te bouwen op 12 en 24 weken vanaf baseline.
- c) Tijd tot 50% afname PV/IV vanaf baseline in %PV op basis van het totale aantal calorieën.
- d) Tijd tot 50% afname PV/IV vanaf baseline in %PV op basis van volume.
- e) Aantal patiënten dat 50% PN/IV-afname bereikt vanaf baseline in %PN op basis van het totale aantal calorieën na 12 en 24 weken.
- f) Aantal patiënten dat 50% PN/IV-afname bereikt vanaf baseline in %PN op basis van het volume na 12 en 24 weken.
- g) Procentuele verandering vanaf baseline in %PN/IV op basis van het totale aantal calorieën.
- h) Procentuele verandering vanaf baseline in %PN/IV op basis van volume.
- i) Procentuele verandering vanaf baseline in PV-/IV-vloeistofvolume tijdens de behandelingsperiode.
- j) Verandering in Z-scores (Fenton) vanaf baseline tijdens de behandelingsperiode.

- k) Procentuele verandering vanaf baseline in %EN op basis van het totale aantal calorieën.
- l) Procentuele verandering vanaf baseline in %EN op basis van het totale volume.
- m) Verandering vanaf baseline in leverenzymen (ALT, GGT, en totaal en direct bilirubine).
- n) Verandering vanaf baseline in plasmaconcentratie citrulline.
- o) Verandering vanaf baseline in lichaamsgewicht tijdens de behandelingsperiode.
- p) Wekelijks gemiddelde van uren met voorgeschreven PV/IV tijdens de laatste maand van de behandeling.
- q) Algemene veiligheidsvariabelen (inclusief episodes van significante voedingsintolerantie)
in vergelijking met placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het merendeel van de doelpopulatie bestaat uit preterme en atermen baby's die kort na de geboorte lijden aan aandoeningen die resulteren in verlies van of schade aan de dunne darm. Gezien het feit dat de natuurlijke ontwikkeling en maturatie van de darmen tijdens het derde trimester en het eerste levensjaar optreedt, maakt het bijkomende darmverlies in deze cruciale periode deze groep tot een populatie met een hoog risico op langdurig darmfalen dat mogelijk levenslange parenterale voeding (PN) vereist. Alle baby's in deze groep patiënten hebben postoperatief PN nodig. Vroegtijdige enterale (EN) voeding dient zo spoedig mogelijk te worden gestimuleerd om gastro-intestinale (GI) maturatie, groei en functionele ontwikkeling te bevorderen. De PN dient bij de baby's te worden afgebouwd als de enterale tolerantie voor voeding verbetert.

Darmfalen in het kader van kortedarmsyndroom (SBS) gaat gepaard met afhankelijkheid van PN gedurende een lange periode. Er zijn aanwijzingen dat het overlevingspercentage na uitgebreide dunne darmresectie afhangt van het vermogen van de resterende darm om zich aan te passen terwijl hierdoor de kans

op PN-geassocieerde co-morbiditeiten afneemt. Bovendien stelt succesvolle adaptatie patiënten met SBS in staat om te groeien en gezond te blijven terwijl ze ondertussen orale voeding of EN krijgen. Zoals aangegeven is de belangrijkste therapie voor kinderen met SBS de vroegtijdige toepassing van EN.

Er is gebleken dat insuline, die een rol speelt bij intestinale groei, celmaturing en differentiatie, de intestinale adaptatie bevordert. Nutrinia ontwikkelt een insulineformulering, NTRA-9620, om de EN-inname bij baby's met SBS na chirurgische resectie te verbeteren. NTRA-9620 is een orale insulineformulering voor lokale GI-therapie die is gericht op het versnellen van het natuurlijke verloop van intestinale adaptatie en maturatie. NTRA-9620 is een orale formulering van insuline voor lokale GI-therapie zonder systemische insulineblootstelling die is gericht op het bevorderen van intestinale adaptatie.

Er zijn aanwijzingen dat intestinale adaptatie wordt bevordert en verlengd wanneer onmiddellijk na darmverlies groeifactoren worden toegediend. Deze adaptatie zal waarschijnlijk nog verder worden versterkt wanneer groeifactoren worden toegediend tijdens de beginfase van de ontwikkeling, de meest cruciale periode van de darmgroei. Het tweeledige effect van NTRA-9620 waarbij zowel adaptatie als enterale verdraagbaarheid op dit essentiële moment worden bevordert is een belangrijk sterk punt van het productconcept. Voordelen van het versnellen van adaptatie ten opzichte van placebo bij deze voorgestelde responderdefinitie die kunnen worden vertaald naar gemiddeld 2-3 uren per dag minder *vastzitten* aan PN, wat gepaard gaat met het volgende:

1. De receptorgemedieerde structurele effecten van insuline op het maagdarmkanaal, zoals toegenomen snelheid van enterocytenproliferatie, villushoogte en cryptdiepte die leidt tot betere darmadaptatie.
2. Adequate absorptie van enterale voeding ter ondersteuning van de groei en ontwikkeling van de baby, en, op lange termijn, verbeterde voeding aan het begin van het leven die leidt tot betere groei en ontwikkeling, is in verband gebracht met algehele verbeterde gezondheidssuitkomsten in deze populatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van NTRA-9620 in vergelijking met placebo wanneer het middel wordt toegevoegd aan standaardzorg (SOC) bij pediatrische proefpersonen (met een postmenstruele leeftijd van 28 weken tot een chronologische leeftijd van 52 weken) met SBS binnen 4 maanden vanaf chirurgische resectie die worden ondersteund met parenterale voeding (PN).

Onderzoeksopzet

Dit multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, driearmige onderzoek met parallelle groepen is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen

van twee doses (8 IE/kg/dag en 4 IE/kg/dag) NTRA-9620 of een overeenkomstige placebo op twee tijdstippen (12 of 24 weken na randomisatie) bij toediening aan baby's met een chronologische leeftijd van minder dan 52 weken die lijden aan SBS (na chirurgische resectie). Het onderzoek zal wereldwijd worden uitgevoerd op ongeveer 40 klinische onderzoekslocaties. Proefpersonen zullen na de 24 weken durende interventieperiode doorgaan met voeding volgens de standaardzorg (standard of care, SOC). In week 28 (4 weken na het einde van de dosistoediening) zal een definitieve statistische analyse van het onderzoek worden uitgevoerd. Alle proefpersonen zullen tot en met week 104 verder worden gecontroleerd op langetermijnveiligheid; deze veiligheidsgegevens zullen worden gerapporteerd als bijlage bij het definitieve rapport van het klinische onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle drie de groepen krijgen gedurende 24 weken vier keer per dag NTRA-9620 of een overeenkomstige placebo. Groep 1: NTRA-9620 2 IE/kg voor elke dosis (8 IE/kg per dag). Groep 2: NTRA-9620 1 IE/kg voor elke dosis (4 IE/kg per dag). Groep 3: Overeenkomstige placebo voor elke dosis.

Inschatting van belasting en risico

Behalve de reeds genoemde risico's (zie E9) zijn er geen risico's aan het onderzoek verbonden. De extra belasting in vergelijking met de standaard zorg is minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Nutrinia Ltd

6 HA-Khilazon Street /
Ramat-Gan 5252270
IL

Wetenschappelijk

Nutrinia Ltd

6 HA-Khilazon Street /
Ramat-Gan 5252270
IL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in het onderzoek te worden opgenomen, moeten proefpersonen voldoen aan alle volgende criteria:

- 1) De proefpersoon moet een postmenstruele leeftijd van ten minste 28 weken en een chronologische leeftijd van maximaal 52 weken hebben bij inclusie.
- 2) Het gewicht van de proefpersoon moet ten minste 500 gram zijn op het moment van inschrijving.
- 3) Klinische diagnose van SBS secundair aan chirurgische darmresectie, wat PV/IV nodig maakt.
- 4) Na grote chirurgische resectie leidend tot SBS heeft de proefpersoon maximaal 70% van de verwachte darmlengte over of is een stoma aangelegd zodat * 70% van de dunne darm beschikbaar is voor resorptie .
- 5) De proefpersoon kan op het moment van inschrijving gedurende ten minste 7 dagen ten minste 10 ml/kg/dag enterale voeding (EV) verdragen.
- 6) Op het moment van inschrijving zit de proefpersoon op ten minste 70% van de voorgeschreven PV/IV en niet meer dan 30% van de EN op basis van de totale calorie-inname gedurende ten minste 7 dagen voorafgaand aan start van het onderzoek.
- 7) De proefpersoon wordt in het onderzoek gerandomiseerd binnen 4 maanden na de chirurgische resectie die heeft geleid tot de diagnose van SBS
- 8) De ouder(s) of wettige voogd(en) verleent/verlenen schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- 9) De ouder(s) of wettige voogd(en) van de proefpersoon begrijpt/begrijpen en is/zijn bereid om zich aan alle onderzoeksprocedures en -voorschriften te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan het begin van het onderzoek aan een of meer van de volgende criteria

voldoen, zullen van deelname worden uitgesloten:

- 1) De proefpersoon heeft een darmverlengende procedure ondergaan.
- 2) De proefpersoon heeft een malabsorptiestoornis zoals:
 - * Congenitale etiologie (zoals 'microvilli inclusion disease', 'tufting' enteropathie)
 - * Onbehandelde ziekte van Hirschsprung
- 3) Significante motiliteitsstoornis zoals:
 - * Pseudo-obstructie
 - * Ernstige gastroschisis gedefinieerd als: primaire reden voor PV-ondersteuning is aanhoudende voedingsintolerantie van minder dan 20 ml/kg/dag EV-inname of tekenen en symptomen (d.w.z. opgezet buik, braken) die prokinetische middelen nodig maken.
- 4) Een bekende erfelijke afwijking (bijv. fanconisyndroom) die geen verband houdt met SBS.
- 5) Voorafgaande darmresectie als gevolg van geïsoleerde spontane darmperforatie.
- 6) < 10 cm dunne darm resterend zonder colon
- 7) Ongecontroleerde systemische infectie, acute gastro-enteritis, pneumonie, cardiovasculaire of andere afwijking inclusief ecg-bevinding die naar de mening van de onderzoeker de baby instabiel maakt en een significant risico inhoudt dat de eerste 12 weken van het onderzoek niet worden voltooid.
- 8) Proefpersonen met bekende hyperinsulinemie .
- 9) Proefpersonen met onverklaarde of recidiverende hypoglykemie met bloedglucose * 50 mg/dl binnen 48 uur vóór aanvang van behandeling.
- 10) Proefpersonen met ernstige anemie (hemoglobine minder dan 60 g/l) die binnen 48 uur vóór aanvang van behandeling transfusie nodig maakt om een levensbedreigend voorval te vermijden.
- 11) Proefpersonen die pancreasenzymvervangende therapie nodig hebben.
- 12) De proefpersoon krijgt op dit moment orale of injecteerbare insuline (om welke reden dan ook).
- 13) Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek binnen de afgelopen 30 dagen die de resultaten van dit onderzoek kan beïnvloeden.
- 14) Voorgeschiedenis of huidig gebruik van groeifactoren of glutamine
- 15) De proefpersoon heeft naar de mening van de onderzoeker een andere medische aandoening die deelname aan dit onderzoek onveilig zou maken of het potentiële gunstige effect van insulinebehandeling negatief zou kunnen beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NTRA-9620
Generieke naam:	humaan insuline

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2017
Soort:	Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-000181-60-NL

NCT02865122

NL60431.018.17