

Een multi-centrisch, fase II, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerde studie om de effectiviteit en veiligheid van sevuparine infusie te onderzoeken voor de management van acute vaso-occlusieve crisis (VOC) bij patiënten met sikkelcel ziekte (SCD)

Gepubliceerd: 15-04-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair doel: Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de tijd tot pijnlijke VOC resolutie, gemeten vanaf het tijdstip van de eerste toediening van sevuparine om crisis resolutie te bereiken, in vergelijking met placebo. **Secundaire doelen:**...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46980

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TVOC01

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

sikkelcel ziekte, vaso-occlusieve crisis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Modus Therapeutics AB

Overige ondersteuning: Sponsor Modus Therapeutics AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ischemisch orgaan schade, sevuparine infusie, sikkcel ziekte, vaso-occlusieve crisis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

c

- a. geen gebruik van parenterale opiaten (in de voorliggende 8 uur).
- b. Gereedheid voor ontslag beoordeeld door de patient of de arts.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

De secundaire efficacy eindpunten omvatten bepaling en vergelijking tussen de 2 behandelgroepen op de volgende parameters:

1. Aantal en patroon van bijwerking naar aanleiding van de behandeling (TEAEs - treatment emergent adverse events).
2. Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis (aantal uren eerste toediening studie medicatie en ontslag uit het ziekenhuis).
3. Tijd tot gereedheid voor ontslag, beoordeeld door de patient of de

onderzoeksarts (aantal uren tussen de eerste toediening van studie medicatie en het tijdstip dat de patient zich goed genoeg voelt of de arts de patient goed genoeg acht voor ontslag uit het ziekenhuis. Dit wordt elke 4 uur bepaald (niet in de nacht) startend vanaf de tijd dat de patient 8 uur met parenterale opiaten gestopt is.

4. Tijd tot het stoppen van IV opiaten (aantal uur tussen de eerste toediening van studie medicatie en beëindigen van opiaten).

5. Tijd vanaf start studie medicatie infusie tot 25%, 50% en 75% van de patienten die VOC resolutie bereiken.

6. Percentage patiënten welke VOC resolutie bereiken na 24, 48, 72, 96 en 120 uur.

7. Klinische globale indruk van verandering, gemeten eenmaal daags vanaf dag 3 tot VOC resolutie.

8. Globale indruk van verandering beoordeeld door de patient, gemeten eenmaal daags vanaf dag 3 tot VOC resolutie.

9. Intensiteit van pijn beoordeeld via de VAS, vanaf de start van de infusie (eerste beoordeling 30 minuten voor infusie) en daarna iedere 4 uur (niet in de nacht).

10. Tijdsduur van de ergste pijn, gedefinieerd als de tijd tot 30% reductie van de VAS pijn score gemeten vanaf baseline (8 uur aanhoudend).

11. Hoeveelheid gebruikte parenterale opiaten (verzameling van opiaten consumptie), tot resolutie van de VOC.

12. Hoeveelheid gebruikte parenterale opiaten (verzameling van opiaten consumptie als gemiddelde per 24 uur na de eerste dosering van studie

medicatie) tot resolutie van VOC.

13. Heropname in het ziekenhuis voor VOC binnen 3 dagen, 28 dagen vanaf de resolutie van de eerste VOC..

14. PK karakteristieken van sevuparine toediening als continu IV infusie (subgroep).

Verkennde eindpunten:

Het onderzoeken van de verschillen tussen de 2 behandel groepen op het volgende:

1. De behoefte aan een bloedtransfusie tijdens de studie.
2. Voorkomen van een acute borst.
3. Frequentie van heropname in het ziekenhuis door acute complicaties.
4. Potentiele impact van Sevuparine op het ziekte mechanisme door onderzoek naar de biomarkers voor het mechanisme van actie en orgaan schade. Specifieke biomarkers die geanalyseerd kunnen worden zijn sVCAM-1, sP-selectin, sE-selectin, nucleosomes, PTX-3, sCD163, MRP8-14, nt-proBNP, S 100 B, Neuron specific enolase [NSE], TAT, D-dimer, sICAM, F1+2 en worden naast de algemene hematologie en biochemie gebruikt voor evaluatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sikkelcel ziekte (SCD) is een pijnlijke, levens verkortende genetische ziekte, welke wordt veroorzaakt door een mutatie in het hemoglobine gen. Het defecte

hemoglobine veroorzaakt het deformeren van rode bloedcellen in sikkelvorm na de-oxygenatie en veroorzaakt een abnormale adhesie tussen bloedcellen en het endothelium leidend tot micro-vasculaire obstructies. Het resultaat is een slechte bloeddoorstroming in de aangedane organen wat leidt tot orgaanschade en eventueel een premature dood. Het belangrijkste symptoom is pijn welke zich presenteert als tijdelijke periodes van zeer pijnlijke vaso-occlusieve crisis (VOC) welke vaak leiden tot ziekenhuisopnames. Naarmate de patiënten ouder worden, lijden ze ook vaak aan chronische pijn tussen de VOCs.

Een verkorting van de duur van de VOC in SCD patiënten is waargenomen in klinische studies met LMWHs (low molecular weight heparin). Echter, het antistollingseffect van heparine en LMWHs limiteert het gebruik voor behandeling van SCD gerelateerd VOC door het risico op bloedingen.

Sevuparine is een nieuw polysaccharide medicijn, afgeleid van heparine door chemische depolymerisatie. Ondanks dat sevuparine dezelfde anti-adhesie eigenschappen als heparine heeft, ontbreekt bij sevuparine het pentasaccharide deel welke verantwoordelijk is voor de binding aan anti-thrombine. Daardoor ligt het potentieel van sevuparine, bij de behandeling van SCD, in het significante anti-adhesie therapeutisch effect welke bereikt kan worden bij een acceptabel laag risico op bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de tijd tot pijnlijke VOC resolutie, gemeten vanaf het tijdstip van de eerste toediening van sevuparine om crisis resolutie te bereiken, in vergelijking met placebo.

Secundaire doelen:

De secundaire doelen van deze studie zijn het bepalen van de effecten van sevuparine, in vergelijking met placebo, op:

1. Veiligheid en verdraagbaarheid door meten van vitale functies, lichamelijk onderzoek, ECG, lab analyses en voorkomen van bijwerkingen.
2. Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis (aantal uren tussen de eerste dosering van studie medicatie en ontslag uit het ziekenhuis).
3. Tijd tot gereedheid voor ontslag, beoordeeld door de patiënt en de arts.
4. Tijd tot het stoppen van IV opiaten.
5. Tijd vanaf start studie medicatie infusie tot 25%, 50% en 75% van de patiënten die VOC resolutie bereiken.
6. Percentage patiënten welke VOC resolutie bereiken na 24, 48, 72, 96 en 120 uur.
7. Globale indruk van verandering bepaald door de arts en de patiënt, .
8. Intensiteit van pijn beoordeeld via de VAS vragenlijst.
9. Tijdsduur van de ergste pijn, gedefinieerd als de tijd tot 30% reductie van de VAS pijn score gemeten vanaf baseline (8 uur aanhoudend).
10. Gebruik van parenterale opiaten (verzameling van opiaten consumptie tot

ontslag uit het ziekenhuis) tot VOC resolutie / gereedheid voor ontslag uit het ziekenhuis .

11. Gebruik van parenterale opiaten (verzameling van opiaten consumptie als gemiddelde per 24 uur na de eerste dosering van studie medicatie) tot VOC resolutie / gereedheid voor ontslag uit het ziekenhuis.

12. Heropname in het ziekenhuis voor VOC binnen 3 dagen of 28 dagen vanaf de resolutie van de eerste VOC.

13. PK karakteristieken van sevuparine toediening als continu IV infusie (subgroep).

Verkennde doelen:

De volgende verkennde doelen worden uitgevoerd om het effect van sevuparine te bepalen, in vergelijking met placebo, op:

1. De behoefte aan een bloedtransfusie tijdens de studie.

2. Voorkomen van een acute borst.

3. Frequentie van heropname in het ziekenhuis door acute complicaties.

4. Potentiele impact van Sevuparine op het ziekte mechanisme door onderzoek naar de biomarkers voor het mechanisme van actie en orgaan schade. Specifieke biomarkers die geanalyseerd kunnen worden zijn sVCAM-1, sP-selectine, sE-selectine, nucleosomen, PTX-3, sCD163, MRP8-14, nt-proBNP, S 100 B, Neuron specific enolase [NSE], TAT, D-dimer, sICAM, F1+2 en worden naast de algemene hematologie en biochemie gebruikt voor evaluatie. Bloedmonsters voor biomarkers worden niet afgenomen bij adolescenten waarbij PK monsters afgenomen worden, om het totale afgenomen bloedvolume te reduceren voor deze populatie. Er worden in ieder geval twee bloedmonsters verzameld: bij screening en bij het einde van de infusie / laatste dosis als dit praktisch haalbaar is.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-centrische, fase II, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie ontworpen om initieel de effectiviteit, veiligheid en farmacokinetiek (PK) te bepalen van 2-7 dagen continue IV toediening van sevuparine voor de behandeling van acute VOC bij patiënten met sikkcel ziekte.

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd op sevuparine of placebo.

De dosering van sevuparine is 18mg/kg/dag.

Sevuparine wordt vergeleken met placebo aangezien er geen standaard behandeling voor VOC beschikbaar is.

De patiënten zullen, naast de studiemedicatie/placebo, de standaard behandeling, inclusief pijnbestrijding, voor VOC ontvangen.

De infusie met studie medicatie zal minimaal 48 uur duren en wordt gestopt als VOC resolutie heeft plaatsgevonden. De infusie kan maximaal 7 dagen duren voor patiënten bij wie niet binnen 48 uur VOC resolutie heeft plaatsgevonden.

De totale duur van deelname door de patiënt is maximaal 41 dagen (hoofdstudie). Deze periode bestaat uit screening en inclusie (op dag 1) + maximaal 7 dagen infusie.

Op 7 dagen en 28 dagen na beëindiging van de infusie vindt een follow up visite plaats.

3 en 6 maanden na beëindiging van de hoofdstudie wordt er follow up gedaan bij patiënten die sevuparine hebben ontvangen en waarbij HIT antilichamen gemeten zijn tijdens de hoofdstudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen sevurapine of placebo met een continu infusie toegediend krijgen. De minimale infusie duurt 48 uur. De maximale infusie duurt 7 dagen. De dosering van de studie medicatie is 18 mg/kg/dag.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel bestaat de standaard behandeling van VOC uit pijnbestrijding. De sevuparine behandeling wordt gegeven als extra behandeling naast de standaard behandeling. Op het moment dat patiënten opgenomen worden voor de standaard VOC behandeling, worden ze gevraagd voor deelname aan dit onderzoek. De opname in het ziekenhuis wordt niet verlengd door behandeling met sevuparine. Ondanks de belasting van de vele bloedafnames kan in het gunstigste geval de pijnlijke episode voor de patient verkort en de ischemische orgaan schade beperkt worden. In geval de pijnlijke periode verkort wordt, wordt ook de ziekenhuisopname verkort.

In eerdere studies hebben zich geen significante bijwerkingen voorgedaan. De bijwerkingen die ondervonden werden beperken zich tot verhoging van de leverenzymen ASAT en ALAT.

Minimale verandering in de bloedstolling kunnen verwacht worden.

Tijdens de studie worden de lever enzymen en de stollingsparameters nauwkeuring in de gaten gehouden.

Minder vaak gerapporteerde bijwerkingen bij gebruik van sevuparine zijn: diarree, verminderde tastzin, veranderde smaakzin, slaperigheid, duizeligheid en pijn in de ledematen. Al deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Sevuparine is afgeleid van heparine. Er kan een klein risico zijn dat patiënten op sevuparine een tijdelijke afname van trombocyten ontwikkelen.

De patient zal de volgende handelingen in studie verband ondergaan:

- continue infusie met studie medicatie/placebo (minimaal 48 uur, maximaal 7 dagen).
- lichamenlijk onderzoek bij screening, dag 2, einde toediening studie medicatie en 7 dagen na laatste infusie.
- ECG metingen worden gedaan bij screening and daarna dagelijks tijdens de

infusie met studie medicatie en 7 dagen na laatste infusie.

- meten van de vitale functies (temperatuur, pols, ademhaling, bloeddruk, O2-saturatie) bij screening, bij de start van de studie medicatie toediening en daarna elke 8 uur tot het stoppen van studie medicatie toediening, en 7 dagen na laatste infusie.

- urinescreening (dipstick) bij screening, einde van studie medicatie toediening en 7 dagen na laatste infusie.

- VAS vragenlijst invullen 30 minuten voor start toediening van studie medicatie en daarna elke 4 uur (niet in de nacht) tot VOC resolutie.

- De Global Impression of Change vragenlijst wordt eenmaal daags ingevuld tijdens de behandeling met studie medicatie en bij VOC resolutie.

Het aantal bloedafnames is afhankelijk van hoelang een patiënt opgenomen blijft in het ziekenhuis.

De venapuncties kunnen pijnlijk zijn, kunnen leiden tot bloedingen en kunnen een blauwe plek achterlaten (Indien een catheter aangelegd wordt is dit 1-malig).

Voor hematologie betreft dit minimaal 4 afnames.

Voor klinische chemie betreft dit minimaal 4 afnames en maximaal 6 afnames.

Voor biomarker onderzoek betreft het 2 afnames.

Voor hemostase betreft dit 1 afname bij screening en daarna 4 afnames gedurende de eerste 24 uur toediening van studie medicatie. op de dagen 3-8 worden er om 2-maal daags een afname voor hemostase genomen (elke 12 uur). Na het stoppen van de studie medicatie infusie wordt er nog één hemostase monster genomen. Het resultaat hiervan moet $<1.5 \times$ de bovenlimiet van de normaalwaarde zijn voordat de patiënt ontslagen mag worden. Tijdens de dag 7 controle visite wordt er 1 monster afgenomen.

Voor HIT antilichamen betreft dit in ieder geval 2 afnames. Als de patiënt positief is voor HIT antilichamen betreft het minimaal 3 of maximaal 4 afnames.

Voor PK analyse: 1 afname op dag 2.

Contactpersonen

Publiek

Modus Therapeutics AB

Sankt Eriksgatan 117
Stockholm SE-113 43
SE

Wetenschappelijk

Modus Therapeutics AB

Sankt Eriksgatan 117
Stockholm SE-113 43
SE

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. Teken van toestemmingsverklaring.
2. Mannen en vrouwen in de leeftijd van 12 - 50 jaar.
3. Diagnose van sikkel cel ziekte, types HbSS, HbSC, Hb O Arab, HbS β 0-thalassemia or HbS β +-thalassemia (SCD type bevestigd met HPLC of tijdens de studie met een andere methode met vergelijkbare betrouwbaarheid indien de bevestiging niet beschikbaar is ten tijde van de inclusie).
4. Patiënten die opgenomen worden met een acute, pijnlijke VOC welke behandeld moet worden / of behandeld wordt met parenterale pijnmedicatie (opiaten) ten tijde van de opname. VOC is gedefinieerd als een episode met pijn welke geleid heeft tot een ziekenhuis of SEH visite en die niet anders kan worden uitgelegd dan VOC. NB: Study medicatie moet zo snel mogelijk gestart worden en in ieder geval binnen 24 uur vanaf de tijd dat besloten is om de patient in het ziekenhuis op te nemen.
5. Een verwachte ziekenhuisopname van in ieder geval 48 uur.
6. In ieder geval 1 jaar postmenopausaal, chirurgisch gesteriliseerd of indien vrouw in de vruchtbare leeftijd het gebruiken van effectieve anticonceptie middelen tijdens de behandelperiode tot 1 maand na de behandelperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ernstig leverfalen / ziekte, of lever enzym testen (ASAT en ALAT) hoger dan 2 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN), of een klinisch significante beschadiging van de leverfunctie door HBV, HCV of andere leverziektes.
2. Geconjugerd (direct) bilirubine hoger dan 3 keer de ULN.
3. Medische geschiedenis met klinisch significante bloedingen in de vitale organen (niet veroorzaakt door relevant trauma), of pathologische bloedingen.
4. Huidig klinisch significante bloedingen, naar oordeel van de arts.
5. Huidig gebruik van ASA, anti-bloedplaatjes therapie, anticoagulatie therapie en profylactisch en therapeutisch LMWH of ongefractioneerd heparine.
6. APTT hoger dan de normaal waarde en INR hoger dan 1.4.
7. Trombocyten $< 75.000 / \mu\text{l}$.
8. BMI > 35
9. Patienten met meer dan 5 ziekenhuis opnames voor VOC gedurende de laatste 6 maanden (om patienten uit te sluiten met een exacerbatie van chronische pijn in plaats van vaso-occlusie).
10. Bewijs van acute SCD complicaties bij screening anders dan VOC bij (CVA, ACS, meervoudig orgaan falen).
11. Het gebruik van sterke opiaten, meer dan 3 opvolgende dagen in de afgelopen 15 dagen voor opname in het ziekenhuis.
12. Geschiedenis van chronisch medicatie/drug misbruik.
13. Renaal dysfunctioneren (GFR $< 60 \text{ ml/min}$).
14. Bekende infectie (positief bevonden) met HIV en actieve infectie met HBV en HCV.
15. Significante ECG afwijking, inclusief QTcf $> 450 \text{ msec}$ (voor details zie protocol sectie 8.3.3).
16. Geschiedenis van een klinisch significant medicatie allergie tegen heparine, LMWHs of Sevuparine.
17. Gebruik van een ander onderzoeksgeneesmiddel gedurende de 30 dagen voor eerste dosering.
18. Voor vrouwen: zwangerschap, borstvoeding of de intentie om zwanger te worden in de volgende 40 dagen.
19. Bewijs van een klinisch significante afwijking welke kan interfereren met het studie doel of de veiligheid van de patient, naar oordeel van de arts: b.v. neurologisch, psychiatrisch, pulmonair, metabolisch, gastrointestinaal, endocriene ziektes, stolling of maligniteiten.

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:	06-10-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sevuparine
Generieke naam:	Sevuparine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
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	EUCTR2014-004416-11-NL
CCMO	NL51673.018.15