

Veiligheid en werkzaamheid van geïnhaleerd gepegyleerd adrenomedulline (PEG-ADM) bij patiënten die lijden aan acuut ademnoodsyndroom (ARDS): een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch fase 2a/b-onderzoek

Gepubliceerd: 09-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

De geselecteerde dosis van het actieve geneesmiddel vergelijken met placebo door gebruik te maken van het primaire eindpunt "beademingsvrije overleving" op studiedag 28 (d.w.z. 28 dagen na de start van de behandeling). Dit primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51280

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SEAL studie

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

1 - Veiligheid en werkzaamheid van geïnhaleerd gepegyleerd adrenomedulline (PEG-ADM ... 6-05-2025

Acuut ademnoodssyndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut ademnoodssyndroom (ARDS), geïnhaleerd gepegyleerd adrenomedulline (PEG-ADM), Intensive care afdeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Beademingsvrije overleving (VFS, percentage deelnemers in leven en zonder invasieve mechanische beademing) op studiedag 28

Secundaire uitkomstmaten

- Mortaliteit door alle oorzaken op Studiedag 28, Studiedag 60 en Studiedag 90
- Percentage deelnemers dat nog steeds invasieve mechanische beademing nodig heeft op Studiedag 28 en Studiedag 60
- Ventilatorvrije dagen (VFD's) binnen Studiedag 28 en Studiedag 60
- Ventilatorvrije overleving op Studiedag 60
- Geïntegreerde analyse van beademingsvrije overleving op studiedagen 28 en 60, waarbij alle deelnemers uit deel A en deel B zijn betrokken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acuut ademnoodssyndroom (ARDS) is een levensbedreigende inflammatoire longaandoening die wordt gekenmerkt door vasculaire lekkage die leidt tot

ernstige hypoxemie en de noodzaak van invasieve mechanische ventilatie. Hoewel er aanzienlijke vooruitgang is geboekt in de ondersteunende therapie van patiënten met ARDS, is er geen specifieke farmacologische therapie beschikbaar en is de mortaliteit op dag 28 van deze acute aandoening hoog, ongeveer 30 tot 45%.

Doel van het onderzoek

De geselecteerde dosis van het actieve geneesmiddel vergelijken met placebo door gebruik te maken van het primaire eindpunt "beademingsvrije overleving" op studiedag 28 (d.w.z. 28 dagen na de start van de behandeling). Dit primaire eindpunt voor werkzaamheid is het evalueren van het aantal deelnemers dat leeft en ademt zonder ondersteuning van invasieve mechanische beademing.

Onderzoeksopzet

Deze placebogecontroleerde, dubbelblinde, parallelle groep, gerandomiseerde, multicenter, interventionele klinische studie zal de werkzaamheid en veiligheid van geïnhaleerde PEG-ADM evalueren bij patiënten die lijden aan ARDS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zal de onderzoeksinterventie de inhalatie van een actief medicijn of placebo door een Aerogen® Solo-vernevelaar zijn via een endotracheale tube (of tracheostomietube). De inhalatie vindt driemaal daags plaats (TID) met een aanbevolen interval tussen de inhalatie van 8 uur en een toegestane interval van 6-9 uur gedurende maximaal 14 dagen. Voor het geplande deel A van deze studie zullen twee actieve doses PEG-ADM worden vergeleken met placebo. In deel B van deze studie zal de hoogste veilige en effectieve dosis van deel A worden gebruikt en vergeleken met placebo. De eerste dosisstap in Deel A is gedefinieerd als 960 µg ADM (overeenkomend met 7,36 mg BAY 1097761) nominale dosis per deelnemer TID. De tweede dosis is gedefinieerd als 1920 µg ADM (overeenkomend met 14,72 mg BAY 1097761) nominale dosis per deelnemer TID.

Inschatting van belasting en risico

Studie 16571 uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (wanneer de IV-formulering van BAY 1097761 werd toegediend) was de eerste studie die bij mensen werd uitgevoerd. Op basis van niet-klinische ervaring met BAY 1097761, toxicologische onderzoeken en actuele ervaring uit fase 1-onderzoeken zijn de volgende potentiële risico's van toediening van BAY 1097761 gedefinieerd en gecontroleerd in daaropvolgende fase 1-onderzoeken:

- bloeddrukdaling,
- hartslagverhoging,
- mogelijk effect van afname in oxygenatie/zuurstofdesaturatie,
- overgevoeligheid (mogelijk door de structuur van de verbinding),

- ontwikkeling van antistoffen tegen geneesmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
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)

- ≥ 18 jaar oud op het moment van inclusie in de studie.
- Invasief mechanisch geventileerde ARDS-patiënten (gediagnosticeerd volgens de Berlin-definitie van ARDS, inclusief PEEP van ≥ 5 cm H₂O, röntgenfoto (of CT-scan) indicatief voor ARDS: bilaterale opaciteiten die niet volledig worden

verklaard door hartfalen, vochtophoping, lobair/long collaps, effusies of knobbeltjes).

- Initiële diagnose van milde, matige of ernstige ARDS voorafgaand aan studie-opname, met acuut begin van ARDS binnen 1 week na vermoedelijke triggerfactor van a. Longontsteking, b. Aspiratie c. Sepsis d. Pancreatitis
- Voorafgaand aan randomisatie werd hypoxemie met $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg continu waargenomen gedurende een periode van ≥ 4 uur (met waarden van ≥ 2 arteriële bloedgasanalyses [ABG] gedurende die tijd, waarbij de laatste waarde tijdig werd verkregen (in het algemeen ≤ 3 uur)) voorafgaand aan randomisatie), onder ventilatie met een minimum PEEP ≥ 8 cm H₂O (en rekening houdend met de aanbevolen ventilatiestrategie tijdens deze periode zoals beschreven in rubriek 8.11).
- De tijd vanaf diagnosis ARDS-criterium (Berlin criteria) tot randomisatie moet ≤ 48 uur zijn.
- Man en niet-zwangere vrouw

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een waarde van een $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ -verhouding >300 mmHg binnen een tijdsinterval van 4 uur vóór randomisatie
2. Rescue-therapie volgens paragraaf 6.5.1 (bijv. inademing van stikstofmonoxide en/of inademing van prostacycline-analogen, of ECMO/ECCO2R) die al is gestart bij screening en/of studiedag 1 (vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie)
3. Stervende deelnemers die naar verwachting geen 24 uur zullen overleven (klinische beslissing)
4. Verwachte duur van invasieve mechanische beademing minder dan 48 uur (klinische beslissing)
5. Geschiedenis van comorbiditeiten die langdurig zuurstofgebruik/thuisgebruik vereisen (bijv. ernstige chronische obstructieve longziekte [COPD], longfibrose) of niet-invasieve beademing (behalve voor de behandeling van slaapapneu), of het afwennen op zich onwaarschijnlijk maken (bijv. ALS, spierdystrofie)
6. Rookinhalatieletsel, uitgebreide brandwonden of trauma/hoofdletsel als bijkomende aandoening
7. Geschiedenis van pneumectomie, longlobectomie of longtransplantatie
8. Diffuse alveolaire bloeding door vasculitis
9. Huidige longmaligniteit (inclusief longmetastase), of andere maligniteit waarvoor chemotherapie of bestraling nodig is in de afgelopen maand
10. Chronische nierziekte met een voorgeschiedenis van nierfunctievervangende therapie (bijv. dialyse)
11. Chronische leverziekte Child-Pugh klasse C
12. Chronisch hartfalen NYHA IV
13. Bekende overgevoeligheid voor polyethyleenglycol (PEG, Macrogol)

14. Diagnose van COVID-19-pneumonie binnen 6 weken voorafgaand aan studie-opname. Geschiedenis van SARS-CoV-2-infectie (positieve test op basis van nucleïnezuuramplificatietechnologie of positieve antigeentest) zonder COVID-19-pneumonie sluit patiënten niet uit (zie ook rubriek 8.2.6).

Eerdere/gelijktijdige klinische studie-ervaring

15. Plan om deel te nemen of eerdere deelname (binnen 30 dagen voorafgaand aan Studiedag 1) aan andere interventionele onderzoeken met farmacologische interventies of biologische of celtherapie-interventies.

Deelname aan andere interventionele onderzoeken waarin wijzigingen van ondersteunende zorgregimes of vergelijkbare doelstellingen worden bestudeerd, kan mogelijk zijn als de interventie in kwestie zou worden geacht de uitkomstbeoordelingen of ondersteunende zorgaanbevelingen zoals beschreven in dit protocol niet in gevaar te brengen. Onderzoeker en sponsor beoordelen de implicaties van een dergelijk onderzoek; als er geen onderlinge overeenstemming wordt bereikt, wordt de patiënt uitgesloten.

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:	11-03-2022
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: NVT
Generieke naam: Pegylated adrenomedullin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-001078-27-NL
CCMO	NL79160.056.21