

Een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase 2b-onderzoek met twee groepen om de klinische werkzaamheid en veiligheid van OHB-607 te evalueren in vergelijking met neonatale standaardzorg voor de preventie van bronchopulmonale dysplasie, de meest voorkomende oorzaak van chronische longziekte bij prematuriteit.

Gepubliceerd: 03-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515914-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van deze studie is om het effect van OHB-607 op vermindering van de last van CLD, zoals blijkt uit een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen bij neonaten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52648

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OHB-607-202

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

bronchopulmonale dysplasie, Chronische longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OHB Neonatology Ltd

Overige ondersteuning: OHB Neonatology Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische longziekte, Fase 2b, OHB-607, Premature zuigelingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van ernstige BPD (zoals gedefinieerd door de gewijzigde

NICHD-ernstclassificatie) of overlijden voor alle proefpersonen voor of op 36

weken (± 3 days) PMA. De definities voor BPD zijn gebaseerd op de gewijzigde

NICHD-richtlijnen voor premature baby's geboren op < 32 weken GA:

- Geen BPD: zuurstof gedurende < 28 dagen of geen.
- Milde BPD: een behoefte aan zuurstof gedurende ≥ 28 dagen maar op kamerlucht 36 weken PMA.
- Gemiddelde BPD: Zuurstof gedurende ≥ 28 dagen plus behandeling met $< 30\%$ zuurstof bij 36 weken PMA.
- Ernstige BPD: Zuurstof gedurende ≥ 28 dagen plus zuurstof $> 30\%$ of positieve drukventilatie (CPAP, IMV, NNIMV), of high-flow neuscanule ≥ 2 L/minuut bij 36 weken PMA.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot het definitief afbouwen van RTS vanaf dag 1 van randomisatie tot en met 12 maanden CA. Het definitieve afbouwen van RTS wordt gedefinieerd als de zevende opeenvolgende dag dat de proefpersoon geen RTS meer heeft.
- Incidentie van graad 2 en graad 3 (ernstige) BPS (zoals gedefinieerd door de aangepaste Jensen-ernstgraad) of overlijden voor alle proefpersonen na 36 weken PMA. De definities voor BPS zijn gebaseerd op de classificatie volgens Jensen et al., 2019:
 - Geen borderline-stoornis: geen ondersteuning.
 - Graad 1: aanvullende zuurstof <2 l/min zonder positieve druk (inclusief neuscanule).
 - Graad 2: positieve drukondersteuning (inclusief CPAP, neuscanulezuurstof ≥ 2 l/min, NIPPV).
 - Graad 3: positieve drukventilatie (hoogfrequente oscillatieventilatie en technologieën met positieve druk-teugvolume-ademhalingen, zoals IMV).
- Incidentie van ernstige (graad 3 en 4) IVH vóór 40 weken PMA (of ontslag uit/overplaatsing van de NICU, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), zoals beoordeeld door centraal geblindeerde beoordelaars en geclassificeerd volgens de Volpe:
 - Graad 1: bloed in de kiemmatrix met of zonder IVH $<10\%$ van de ventriculaire ruimte.
 - Graad 2: IVH neemt 10 tot 50% van de ventriculaire ruimte in beslag op parasagittaal zicht.

- Graad 3: IVH bezet >50% van het ventrikel met of zonder periventriculaire echodichtheden.
- Graad 4: bewijs van posthemorragisch infarct of periventriculaire echodichtheden.
- Incidentie van ernstige ROP (fase 3 en hoger) tot 40 weken PMA volgens de internationale classificatie (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2021) door een lokale geblindeerde beoordelaar.
- De score voor de ademhalingsernst zal worden bepaald op basis van informatie die wordt verzameld tijdens vervolgtelefoongesprekken en bezoeken aan klinische locaties met tussenpozen gespecificeerd tot 12 maanden CA met behulp van CLDPSS.
- Neurologische ontwikkelingsstoornis zoals bepaald door de afzonderlijke BSID III-schalen na 24 maanden CA.
- Motorische samengestelde score
- Cognitieve samengestelde score
- Taal samengestelde score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Extreem vroeggeboren baby's lopen een zeer hoog risico op het ontwikkelen van morbiditeiten zoals BPD, intraventriculaire bloeding (IVH) en retinopathie van prematuriteit (ROP), wat vaak resulteert in premature baby's met een extreem laag geboortegewicht, risico op later overlijden of neurocognitieve stoornissen. In een retrospectieve analyse van 12.050 extreem vroeggeboren baby's in de VS, was het frequent voorkomen van deze drie morbiditeiten geassocieerd met een stapsgewijze toename van mortaliteit, heropnames, duur van de ziekenhuisopnames en kosten. Hoewel de overlevingskansen van baby's met borderline-levensvatbaarheid de afgelopen jaren sterk zijn verbeterd, blijven deze baby's het risico lopen een breed scala aan neonatale en langdurige

complicaties te ontwikkelen.

Wanneer te vroeg geboren baby's geen natuurlijke intra-uteriene omgeving hebben, verliezen ze belangrijke factoren die normaal in de baarmoeder aanwezig zijn, zoals eiwitten, groeifactoren en cytokines. Er is aangetoond dat IGF-1 zo'n factor is die wordt geïntroduceerd door opname uit de placenta of uit het vruchtwater. Middelen zoals IGF-1 die de orgaanontwikkeling bevorderen en groei stimuleren bij extreem premature baby's, hebben dus het potentieel om meerdere complicaties van vroeggeboorte aan te pakken.

OHB-607 (Mecasermin/infabate; rhIGF-1/rhIGFBP-3 [voorheen bekend als SHP607]) is een recombinante menselijke variant van het van nature voorkomende eiwit complex van insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1) en het meest voorkomende bindende eiwit, insuline-achtige groeifactor bindend eiwit 3 (IGFBP-3). Een toename van IGF-1 spiegels in het bloed door toediening van OHB-607 kan de incidentie van BPD en andere complicaties van extreme vroeggeboorte verminderen. Dit zou de enige voorkomende preventie farmacologische therapie zijn die een absolute afname van de incidentie van matige of ernstige BPD en een absolute afname van de incidentie van IVH kan bewerkstellen in extreem vroeggeboren baby's, wat zich vertaalt in een verbetering van de lange-termijn long- en neurologische uitgangspunten van deze patienten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515914-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van deze studie is om het effect van OHB-607 op vermindering van de last van CLD, zoals blijkt uit een vermindering van de incidentie van ernstige BPD (zoals gedefinieerd door de gewijzigde NICHD-ernstgraad) op 36 weken (± 3 dagen) PMA, of overlijden op of na 36 weken PMA, afhankelijk van wat zich voordoet eerst in vergelijking met de SNC-groep.

De belangrijkste secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Het beoordelen van het effect van OHB-607 op het verminderen van de last van CLD, zoals blijkt uit een verkorting van de tijd tot het definitief afbouwen van RTS tot en met 12 maanden CA, vergeleken met de SNC-groep.
- Het beoordelen van het effect van OHB-607 op het verminderen van de last van CLD, zoals blijkt uit een vermindering van de incidentie van graad 2 en graad 3 (ernstig) BPS na 36 weken (± 3 dagen) PMA, of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet vergeleken met de SNC-groep, zoals geclassificeerd volgens Jensen et al., 2019.
- Het beoordelen van het effect van OHB-607 op het optreden van ernstige (graad 3 en 4) IVH vóór 40 weken PMA, zoals beoordeeld door CUS in vergelijking met de SNC-groep.
- Het beoordelen van het effect van OHB-607 op het optreden van ernstige ROP (fase 3 en hoger) tot 40 weken PMA in vergelijking met de SNC groep.

- Het beoordelen van het effect van OHB-607 op chronische respiratoire uitkomsten te beoordelen gemeten door de CLDPSS in vergelijking met de SNC-groep na 12 maanden CA.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen zullen willekeurig en op een open-label basis per locatie worden toegewezen aan behandeling met OHB-607 (400 µg/kg/24 uur) of standaard neonatale zorg krijgen in een verhouding van 1:1. De standaard neonatale zorg wordt bepaald op basis van de toestand van de individuele premature zuigeling en het klinische oordeel van de behandelend arts, en kan onder meer interventies voor thermoregulatie, bloeddrukondersteuning, ademhalings-/ventilatieondersteuning, voedingsondersteuning en behandeling van infecties omvatten. Aangezien de benodigde medische zorg per premature zuigeling kan verschillen, moeten naast de specifieke parameters in het protocol ook de procedures van de lokale neonatale intensive care unit (NICU) en het oordeel van de onderzoeker worden gevolgd.

Proefpersonen die willekeurig zijn toegewezen aan behandeling met OHB-607, zullen een continue IV-infusie krijgen, beginnend binnen 24 uur na de geboorte, zodra alle basislijn-beoordelingen zijn afgerond. Het onderzoeksmiddel zal toegediend blijven worden tot 29 weken +6 dagen PMA, wanneer de endogene IGF-1-productie bij de proefpersoon als voldoende wordt beschouwd voor behoud van fysiologische IGF-1-serumconcentraties die overeenkomen met de GA. Infusie van het onderzoeksmiddel kan worden gestaakt vóór 29 weken +6 dagen PMA als IV-toediening niet mogelijk is volgens het klinische oordeel van de onderzoeker of wanneer de verantwoordelijke arts om andere medische redenen besluit dat infusie van het onderzoeksmiddel moet worden gestaakt of dat de middenlijn moet worden verwijderd.

Met de ingang van Protocol Amendement 2.1 dd 30Aug2022, krijgen alle proefpersonen die gerandomiseerd zijn om OHB-607 te krijgen, nu de dosis van 400 g/kg/24 uur. De rationale voor deze hogere dosis is te vinden in sectie 6.2.6 van het protocol. Er zal stratificatie worden toegepast om proefpersonen met een lagere GA en hogere GA in te schrijven in een verhouding van ongeveer 60:40. Een 60:40-inschrijvingsstrategie zal profiteren van de hogere incidentie van ernstige BPD in de lagere GA-subgroep, waardoor het totale aantal proefpersonen dat nodig is om een **vermindering van 20% in ernstige BPD aan te tonen bij proefpersonen die OHB-607 krijgen, gunstig wordt verminderd ten opzichte van SNC. Locaties die geen FAST IGF-1-metingen kunnen uitvoeren, mogen proefpersonen met een lagere GA pas inschrijven nadat de DSMB de IGF-1-niveaus heeft beoordeeld die zijn gemeten via FAST IGF-1, wanneer de twintigste proefpersoon in de lagere GA-groep is behandeld met OHB-607 gedurende 14 dagen en 20 proefpersonen zijn behandeld met SNC.

Het onderzoek zal in twee delen worden uitgevoerd (deel A en B). Deel A is voltooid wanneer alle proefpersonen PMA van 40 weken bereiken, of worden

ontslagen uit, of worden overgebracht van, de medische of intensive care-afdeling voor pasgeborenen, pasgeborenen of gelijkwaardige ziekenhuizen of naar een niet-gelieerde medische zorgafdeling of faciliteit, zich terugtrekken uit het onderzoek of overlijden, wat het eerst komt. Er zullen veiligheids- en werkzaamheidsanalyses worden uitgevoerd en op basis van deze gegevens wordt een klinisch onderzoeksrapport opgesteld.

Na ontslag zullen klinische bezoeken in deel B plaatsvinden na 6, 12 en 24 maanden CA (allemaal ± 4 weken). Daarnaast zullen er gedurende de eerste 3 maanden (elke ± 1 week) en na 9, 15, 18 en 21 maanden (alle ± 4 weken) maandelijks telefonische follow-upgesprekken worden gehouden CA (assessments kunnen ook persoonlijk worden ingevuld indien samenvalt met een standaard ziekenhuisafpraak). Deel B is voltooid wanneer alle proefpersonen 24 maanden CA hebben bereikt, zich terugtrekken uit het onderzoek, overlijden of verloren gaan voor follow-up, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

De onafhankelijke DSMB zal zorgen voor een periodieke, onafhankelijke beoordeling en beoordeling van veiligheidsgegevens om de belangen en veiligheid van de proefpersonen die aan het onderzoek deelnemen te waarborgen. Wanneer de twintigste proefpersoon in de lagere GA-groep gedurende 14 dagen is behandeld met OHB-607 en ongeveer 20 proefpersonen zijn ingeschreven in SNC. Alleen sites die FAST IGF-1 kunnen uitvoeren, zullen voorafgaand aan deze beoordeling worden opgenomen. Bovendien zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd voor nutteloosheid door een Interim Analysis Review Committee (IARC) nadat 50% gerandomiseerde proefpersonen 36 weken PMA hebben bereikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De OHB-607-dosis 400 $\mu\text{g/kg/24}$ uur zal via continue intraveneuze (i.v.) infusie worden toegediend beginnend binnen 24 uur na de geboorte, zodra alle basislijn-beoordelingen zijn afgerond. Het onderzoeksmiddel zal toegediend blijven worden tot 29 weken +6 dagen PMA.

Inschatting van belasting en risico

Extreem premature zuigelingen lopen een hoog risico op complicaties van extreme vroeggeboorte, wat kan leiden tot een kortere levensverwachting en langdurige handicaps. Ondanks recente stijgingen in de overlevingskansen van premature baby's met minimale levensvatbaarheid, is de noodzaak om complicaties van extreme vroeggeboorte te voorkomen groot. In deze studie worden proefpersonen onderworpen aan verschillende studieprocedures om het effect van OHB-607 te bepalen. De onderzoeksprocedures zijn voornamelijk niet-invasief (bijv. vragenlijsten) of zijn een uitbreiding van de invasieve procedures die al worden uitgevoerd vóór de standaardzorg (bijv. vaker bloed afnemen). Resultaten van eerdere onderzoeken met OHB-607 laten een positief risico-batenprofiel zien. Daarom is de sponsor van mening dat de beschikbare veiligheidsinformatie uit niet-klinische en klinische onderzoeken met OHB-607 de voortzetting van

onderzoek bij extreem premature baby's ondersteunt.

Contactpersonen

Publiek

OHB Neonatology Ltd

1 Ashley Road 3rd Floor
Altrincham, Cheshire WA14 2DT
GB

Wetenschappelijk

OHB Neonatology Ltd

1 Ashley Road 3rd Floor
Altrincham, Cheshire WA14 2DT
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemmingen en/of instemmingen moeten worden ondertekend en gedateerd door de ouder(s) van de proefpersoon voorafgaand aan studiegerelateerde procedures. De geïnformeerde toestemming en eventuele instemmingen voor minderjarige ouders moeten goedgekeurd door de IRB/IEC (in overeenstemming met de lokale regelgeving).

8 - Een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase 2b-onderzoek met twee groepen o ... 24-05-2025

2. Schriftelijke geïnformeerde toestemmingen en/of instemmingen moeten worden ondertekend en gedateerd door de biologische moeder van de proefpersoon voorafgaand aan het verstrekken van studiegerelateerde informatie met betrekking tot de medische geschiedenis van de biologische moeder, zwangerschap en de geboorte van het onderwerp. De geïnformeerde toestemming en eventuele instemmingen voor minderjarigen biologische moeders moeten worden goedgekeurd door de IRB/IEC (in overeenstemming met lokale regelgeving).

3. Proefpersonen moeten tussen 23 weken +0 dagen en 27 weken +6 dagen zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Incidentie van ernstige BPS (zoals gedefinieerd door de gewijzigde NICHD-ernst beoordeling) voor alle vakken bij 36 weken PMA. De definities voor BPS zijn gebaseerd op de gewijzigde NICHD-richtlijnen voor premature baby's geboren in <32 weken GA:

- Geen BPD: zuurstof gedurende <28 dagen of geen.
- Milde BPD: zuurstofbehoefte gedurende ≥ 28 dagen maar op kamerlucht na 36 weken PMA.
- Matige BPD: zuurstof gedurende ≥ 28 dagen plus behandeling met <30% zuurstof bij 36 weken PMA.
- Ernstige BPD: zuurstof gedurende ≥ 28 dagen plus zuurstof >30% of positief druk, of high-flow neuscanule ≥ 2 l/min bij 36 weken PMA.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2024
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OHB-607
Generieke naam:	Mecasermine rinfabate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
CTIS	CTIS2024-515914-41-00
EudraCT	EUCTR2018-001393-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03253263

Register

CCMO

ID

NL68744.068.19