

Een fase IIa, multicentre, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van twee verschillende infusiedoses gedurende 72 uur van een nieuwe therapie en een nieuwe samenstelling van MCI-186 bij proefpersonen met een acute ischemische beroerte (AIS)

Gepubliceerd: 16-10-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK Primaire doelstelling Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en plaatselijke tolerantie, gedurende 72 uur, van twee verschillende intraveneuze infusiedoses van een nieuw doseringsregime en een nieuwe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35656

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MCI-186-E04

Aandoening

- Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock

Synoniemen aandoening

Acute Ischemische beroerte - beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mitsubishi Pharma Corporation

Overige ondersteuning: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - acute ischemische beroerte, - Edaravon, - MCI-186

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Ongewenste bijwerkingen (veiligheid en verdraagbaarheid).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1) Concentratie van MCI-186 ter beoordeling van de steady state

2) Veranderingen in klinische en neurologische metingen

- Verandering in score op de mRS, NIHHS, Barthel-index en GOS
- CT-scan: verandering in omvang van de laesie, ernst van het oedeem,

aan- of afwezigheid van massa-effect en intracraniële bloeding.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MCI-186 is een nieuw medicijn dat vrije radicalen bindt en zijn neutroprotectieve werking dankt aan de remming van de lipideperoxidatie van fosfolipidemembranen door vrije radicalen die voorkomen in de hersenen van proefpersonen met een acute ischemische beroerte (AIS).

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation heeft MCI-186 ontwikkeld voor de indicatie van AIS in een reeks klinische onderzoeken in Japan, waar het product in 2001 werd goedgekeurd. De goedgekeurde behandelingsdosis is 30 mg/lichaam/30 min. tweemaal daags gedurende 14 dagen.

De afgelopen jaren werkt Mitsubishi Tanabe Pharma met Europese en Amerikaanse AIS-deskundigen aan de opzet voor de ontwikkeling van een klinisch onderzoeksprogramma voor MCI-186 in Europa.

Op basis van de kennis die het afgelopen decennium is vergaard omtrent AIS en de klinische ontwikkeling van neuroprotectieve middelen (bijv. de STAIR consensus group (<http://thestair.com>)) hebben de geraadpleegde deskundigen een behandelingsmodel voorgesteld dat afwijkt van het huidige model voor Edoxaban zoals dat in Japan wordt gebruikt.

Mitsubishi heeft de aanbevelingen van de AIS-deskundigen overgenomen en in Europa twee fase I-onderzoeken verricht (E01 en E02), die beide ten doel hadden een nieuwe samenstelling en een nieuw mogelijk doseringsprogramma te beoordelen ter ondersteuning van een nieuw behandelingsmodel.

De resultaten van de beide fase I-onderzoeken waren bemoedigend. Het onderhavige onderzoek is bedoeld om het klinische onderzoeksprogramma met proefpersonen aan te vangen op basis van het behandelingsmodel dat door de AIS-deskundigen is voorgesteld.

Doel van het onderzoek

DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK

Primaire doelstelling

Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en plaatselijke tolerantie, gedurende 72 uur, van twee verschillende intraveneuze infusiedoses van een

nieuw doseringsregime en een nieuwe samenstelling van MCI-186 bij proefpersonen met een acute ischemische beroerte.

Secundaire doestellingen

1) Onderzoek naar de stabiele concentratie in het bloedplasma en de terminale halveringstijd van twee verschillende intraveneuze infusiedoses gedurende 72 uur van een nieuw doseringsprogramma en een nieuwe samenstelling van MCI-186 bij proefpersonen met een acute ischemische beroerte

2) Evaluatie van de standaard klinische en neurologische beoordelingsgegevens voor AIS gedurende 87 dagen vanaf het begin van de intraveneuze infusie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase IIa, multicentre, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van twee verschillende infusiedoses gedurende 72 uur van een nieuwe therapie en een nieuwe samenstelling van MCI-186 bij proefpersonen met een acute ischemische beroerte (AIS)

(* Op pagina 2 van de bijgevoegde Nederlandse samenvatting van het protocol is de samenvatting van de onderzoeksopzet schematisch weergegeven. Het schema kan niet in het ABR formulier worden gekopieerd.).

Er zijn twee groepen: Groep 1 en Groep 2. VRAAG UW ONDERZOEKSARTS IN WELKE GROEP U MOGELIJK WORDT INGEDEELD.

In beide groepen wordt de dosering vastgesteld op basis van het lichaamsgewicht van de individuele patiënt.

Groep 1 ontvangt een continu infuus met MCI-186 gedurende 72 uur of een continu infuus met placebo gedurende 72 uur (aanvangsdosis 0,08 mg/kg (3 min.) + 0,2 mg/kg/uur intraveneuze (in de ader) infusie gedurende 72 uur).

Wanneer de resultaten van Groep 1 bekend zijn

ontvangt Groep 2 een continu infuus met MCI-186 gedurende 72 uur die maximaal tweemaal zo sterk is als de dosis in Groep 1, of een infuus met placebo gedurende 72 uur (aanvangsdosis 0,16 mg/kg (3 min.) + 0,4 mg/kg/uur intraveneuze infusie gedurende 72 uur).

De dosering voor Groep 2 wordt bepaald op basis van de resultaten van Groep 1.

Het besluit om de dosering voor Groep 2 aan te passen (of te handhaven op het niveau dat hierboven wordt vermeld) wordt pas genomen, nadat een onafhankelijk

panel van deskundigen op het gebied van beroerten alle resultaten van Groep 1 zorgvuldig heeft bestudeerd. Groep 2 kan pas beginnen nadat zowel uw onderzoeksarts als de ethische commissie op de hoogte zijn gesteld van het besluit van het onafhankelijk panel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Venapunctie - Intraveneuze injectie - CT-scan

Inschatting van belasting en risico

Net als bij iedere behandeling kunnen proefpersonen ook in dit onderzoek last krijgen van bijwerkingen. Een veel voorkomende bijwerking is een afwijking van de leverfunctie. Ongebruikelijke bijwerkingen die zijn gemeld zijn een verlaagd aantal bloedplaatjes, bloedarmoede, stijging van lichaamstemperatuur, toename van urinezuur of afname van eiwitten in het bloed, uitslag, verminderde nierfunctie en bloed of eiwitten in de urine.

Zeldzame bijwerkingen die zijn gemeld zijn verandering in de bloedstolling, verandering in het kaliumgehalte van het bloed, verandering in longfunctie, misselijkheid, braken, hepatitis (ontsteking van de lever), geelzucht, jeuk, urticaria (netelroos), erytheem (rode vlekken op de huid), nefrotisch syndroom (een stoornis waarbij de nieren het bloed niet goed filteren), reacties op de plek van de injectie en hoofdpijn.

Zeer zeldzame bijwerkingen die zijn gemeld zijn een verlaagd aantal witte bloedcellen, anafylactische shock (een levensbedreigende situatie ten gevolge van een allergische reactie in het lichaam) en spierpijn. Als gevolg van de bloedafname en het infuus ontstaat er mogelijk enig ongemak of verschijnen er blauwe plekken op de armen. Ook is het mogelijk dat er irritatie van de ader optreedt op de plaats van het infuus waar de proefpersoon de onderzoeksmedicatie door toegediend krijgt.

Contactpersonen

Publiek

Mitsubishi Pharma Corporation

Dashwood House, 69 Old Broad Street
London, EC2M 1QS
GB

Wetenschappelijk

Mitsubishi Pharma Corporation

Dashwood House, 69 Old Broad Street
London, EC2M 1QS
GB

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)

Inclusiecriteria; Proefpersonen komen uitsluitend in aanmerking voor opname in het onderzoek als zij aan de onderstaande criteria voldoen; 1. Man of vrouw, leeftijd tussen 40 en 80 jaar; 2. Volledige functionele onafhankelijkheid voorafgaande aan de huidige beroerte (blijkens een pre-morbide score op de Rankin-schaal tussen 0 en 2); 3. Acute beroerte, klinisch vastgesteld met een CT-scan waardoor een intracraniale bloeding is uitgesloten; 4. Aanvang van verschijnselen binnen 1 tot 24 uur na eerste infusie van onderzoeksmedicatie; 5. Meetbaar tekort op de NIHSS (blijkens een score tussen 3 en 15) (Zie protocol Amendment 2, gedateerd 12 mei 2009); 6. Volledig bij bewustzijn (blijkens een score van 0 voor onderdeel 1a van de NIHSS); 7. De proefpersoon dan wel een familielid of wettelijk vertegenwoordiger heeft op geldige wijze schriftelijk toestemming verleend, indien de proefpersoon volledig bij bewustzijn is (blijkens een score van 0 voor onderdeel 1a van de NIHSS) maar niet in staat is het toestemmingsformulier te lezen en/of te ondertekenen, conform de landelijke wetgeving en plaatselijke IRB-vereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria; Proefpersonen die aan een of meerdere van de onderstaande criteria voldoen, kunnen niet worden toegelaten tot het onderzoek.;

1. Proefpersonen bij wie de infusie van de onderzoeksmedicatie waarschijnlijk niet kan worden voltooid en/of die als gevolg van hun ernstige klinische toestand gedurende de betreffende periode waarschijnlijk niet actief medisch behandeld zullen worden.;
2. Proefpersonen die hun huidige beroerte waarschijnlijk niet zullen overleven.;
3. Ernstig zieke proefpersonen met een levensverwachting van minder dan zes maanden.;
4. Lichaamsgewicht van meer dan 120 kg.;
5. Proefpersonen die in de voorafgaande 24 uur rTPA of andere trombolytica (zoals urokinase, streptokinase, reteplase, tenecteplase) hebben ontvangen.;
6. Proefpersonen die ten tijde van de inschrijving met antibiotica worden behandeld tegen een infectie.;
7. Waarschijnlijke noodzaak van niet-toegestane concomiterende behandeling, zoals vaatchirurgie, CABG (coronary-artery bypass graft), hartkleprothese of CEA (carotid endarterectomy).;
8. Aanwijzingen voor cerebrale inklemming.;
9. Proefpersonen met een verstorende neurologische aandoening, zoals dementie.;
10. Proefpersonen met CADASIL, moyamoya of dissectie van de halsslagader.;
11. Proefpersonen die in de voorafgaande drie maanden een beroerte hebben gehad (NB. Proefpersonen die recentelijk een TIA hebben gehad, maar wier pre-morbide score op de mRS tussen 0 en 2 ligt, kunnen deelnemen aan het onderzoek).;
12. Geschiedenis van perifere vaatziekte.;
13. Proefpersonen met diabetes mellitus en een geschiedenis van perifere neuropathie of, bij een standaard neurologische controle, significante aanwijzingen voor perifere neuropathie.;
14. Bekende ernstige nieraandoening (dan wel geschatte creatinineklaring van <30 ml/min.).;
15. Bekende ernstige leveraandoening of verhoogde leverenzymwaarden (voor ten minste twee van ALT, AST en gamma GT) van meer dan drie maal de bovenste normaallimiet ($\geq 3 \times \text{ULN}$).;
16. Beeldvormingstests die wijzen op infarcting van meer dan eenderde van het MCA-gebied of van het gehele ACA-gebied, dan wel vernauwing van de halsslagader (ICA) zonder tegelijkertijd optredende, afzonderlijke vernauwing van de MCA (vanwege het lastige onderscheid bij dergelijke proefpersonen tussen chronische en acute ICA-laesies).;
17. Beeldvormingstests die wijzen op pathologie anders dan een cerebraal infarct (bijv. ICH of SAH, AV-misvorming, aneurysma of neoplasma in de hersenen).;
18. Bestaande of eerder bekende overmatige alcoholconsumptie of verslaving.;
19. Bekend bestaand gebruik van of verslaving aan illegale verdovende middelen.;
20. Deelname aan een eerder klinisch onderzoek binnen de voorafgaande 30 dagen.;
21. Proefpersonen die waarschijnlijk niet op alle follow-up bezoeken in het kader van het onderzoek kunnen en willen verschijnen.;
22. Eventuele andere aandoeningen waardoor de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker niet aan het onderzoek kan deelnemen.;
23. Vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden of proefpersonen (mannen en vrouwen) die er niet mee instemmen om tot drie maanden na afloop van de behandeling effectieve contraceptiva te blijven gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-04-2009
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing.
Generieke naam:	Niet van toepassing.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2008-003397-17-NL
CCMO	NL25267.078.08