

Onderzoek naar veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van BG00010 (Neublastin) intraveneus en subcutaan in toenemende enkele doseringen bij gezonde vrijwilligers en meerdere subcutane toenemende doseringen bij vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie.

Gepubliceerd: 19-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagzaamheid van een enkele intraveneuze en subcutane toediening van BG00010 in gezonde vrijwilligers en meerdere subcutane toedieningen van BG00010 in vrijwilligers met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40320

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SC en IV doseringen van BG00010 in enkele en meervoudige toenemende doses

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Lage rugpijn, rugpijn veroorzaakt door zenuwwortel beschadiging, uitstralend naar een van beide benen.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec
Overige ondersteuning: Biogen Idec

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lage rugpijn, Meervoudige doseringen, Neuropathische pijn, Uit de gliacellijn afkomstige neurotrofe factor (GDNF), uitstralend naar een van beide benen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Monitoren bijwerkingen

Routine labbepalingen

lichamelijk onderzoek

vitale functies

ECG

antilichamen

farmacokinetiek:

BG00010 concentraties in serum

Effectiviteit:

Numerieke pijnscore

Visuele pijnscore

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BG00010 is een eiwit dat aangrijpt op zenuwcellen in het perifere zenuwstelsel om neuropathische pijn te verlichten. BG00010 wordt ontwikkeld als behandeling voor aandoeningen zoals pijnlijke lumbale radiculopathie die in verband zijn gebracht met neuropathische pijn. Deze studie bouwt voort op eerdere studies waarbij BG00010 werd toegediend aan mensen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagzaamheid van een enkele intraveneuze en subcutane toediening van BG00010 in gezonde vrijwilligers en meerdere subcutane toedieningen van BG00010 in vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie.

Secundaire doelen zijn:

- Bepalen van PK profiel van IV en SC toedieningen in gezonde vrijwilligers, inclusief de biologische beschikbaarheid van BG00010 SC vergeleken met IV.
- Bepalen van PK profiel van SC toedieningen bij vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie.
- Onderzoeken van immunogeniciteit van BG00010
- Onderzoeken van de mate van pijnreductie bij SC toedieningen bij vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie.

Het exploratieve doel is biomarker analyse, ook voor eventueel toekomstig genetisch en/of proteomisch onderzoek gerelateerd aan neuropathische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde studie naar BG00010 in 3 delen: Deel I (SAD), deel II (Extended SAD) en deel III (MAD).

Deel I (SAD):

Eenmalig, oplopende dosering IV en SC van BG00010 in gezonde vrijwilligers. Drie cohorten met 6 vrijwilligers. Randomisatie voor IV BG00010 of placebo (5:1 ratio) gevolgd door eenmalige SC dosis BG00010 of placebo. Tijd tussen doseringen minimaal 2 weken (niet meer dan 4 weken). De toedieningen zijn gelijk binnen 1 proefpersoon (d.w.z. proefpersonen krijgen of placebo IV gevolgd door placebo SC, of BG00010 IV gevolgd door BG00010 SC).

Doseringen BG00010 gepland als volgt:

Cohort A: 150 µg/kg of placebo

Cohort B: 400 µg/kg of placebo

Cohort C: 1200 µg/kg of placebo

Deel II: Extended SAD

Wanneer de maximaal getolereerde of geprojecteerde therapeutische dosis niet wordt bereikt in deel 1 (SAD), zal een extra groep van 6 gezonde vrijwilligers worden ingezet. Cohorten D1 en D2.

Deelnemers in cohort D1 ontvangen een enkelvoudige IV dosering van BG00010 2400 µg/kg of placebo (5:1 ratio).

Deelnemers in cohort D2 ontvangen een enkelvoudige IV dosering van BG00010 3600 µg/kg of placebo (5:1 ratio).

Voor elk cohort van deel I en deel II geldt: 2 vrijwilligers worden gedoseerd op de eerste dag. De andere 4 vrijwilligers worden gedoseerd minimaal 1 dag na de eerste 2 vrijwilligers. In alle gevallen is de tijd tussen de doseringen is minimaal 2 uur.

Deel III: MAD

Meerdere, oplopende SC doseringen van BG00010 in vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie. Drie groepen met 8 vrijwilligers, gerandomiseerd voor 3 SC doseringen van BG00010 of placebo (6:2 ratio). Dosering vindt elke 48 uur plaats.

Doseringen als volgt:

Cohort E: BG00010 SC 150 µg/kg of placebo

Cohort F: BG00010 SC 400 µg/kg of placebo

Cohort G: BG00010 SC 1200 µg/kg of placebo

Cohort G1: BG00010 150 µg/kg of placebo (1x per week maximaal 3 weken)

Cohort G2: BG00010 400 µg/kg of placebo (1x per week maximaal 3 weken)

Cohort G3: BG00010 600 to 800 µg/kg of placebo (dosering te bepalen door de Drug Safety Review Committee [DSRC]; 1x per week maximaal 3 weken)

Cohort G4 (indien noodzakelijk): BG00010 maximaal 1100 µg/kg of placebo (dosering te bepalen door de Drug Safety Review Committee [DSRC]; 1x per week maximaal 3 weken)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze en/of subcutane toedieningen van BG00010 of placebo in oplopende doseringen (150, 400 of 1200 µg/kg) bij gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie, eventueel aangevuld met IV en SC dosering tot 3600 µg/kg bij gezonde vrijwilligers en/of SC doseringen tot 1100 µg/kg bij vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen die zijn gemeld na gebruik van BG00010 zijn hoofdpijn, jeuk, uitslag en een warm gevoel. Een immuunreactie tegen BG00010 is mogelijk. In dieronderzoek is een voorbijgaande vacuolisering van zenuwcellen gezien bij de hoogste doseringsniveaus. Geen buitengewone ernstige bijwerkingen worden

verwacht en de belasting / het ongemak voor de proefpersoon wordt als relatief mild gezien. De ontwikkeling van BG00010 zou een toevoeging kunnen zijn voor de therapeutische mogelijkheden bij pijnlijke lumbale radiculopathie.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen Idec

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
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)

Alle vrijwilligers

-Het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en door lokale wetgeving vereiste

machtigingen (zoals beschermde gezondheidsinformatie)

-Leeftijd tussen 18 en 75 jaar ten tijde van het geven van toestemming

-Gewichtslimiet afhankelijk van de aantal SC injecties per toediening (maximaal 2 injecties per toediening); Vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie:

-Diagnose van eenzijdige pijnlijke lumbale radiculopathie, vastgesteld door de onderzoeker, met naar de benen uitstralende pijn volgens een dermatoom suggestief voor betrokkenheid van de zenuwwortel L4, L5 of S1. Symptomen van pijnlijke lumbale radiculopathie moeten minstens 3 maanden voorafgaand aan de keuring aanwezig zijn.

-Een pijn beschreven door een score van ≥ 40 mm op de 100mm VAS van de SF-MPQ bij de keuring en dag -1.

-Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke vruchtbare proefpersonen moeten tijdens de studie voorbehoedsmiddelen gebruiken tot 3 maanden na de laatste toediening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle vrijwilligers:

-Voorgeschiedenis van maligniteiten of (volgens de onderzoeker) klinisch relevante allergieën, en/of cardiale, endocrinologische, hematologische, hepatische, immunologische, metabole, urologische, pulmonale, neurologische (niet gerelateerd aan pijnlijke lumbale radiculopathie) dermatologische, reumatische/gewrichts-, psychiatrische, renale en/of andere ziekte.

-Voorgeschiedenis van/of positieve test voor hepatitis C infectie (gedefinieerd als positieve test voor Hepatitis C [HCVAb]), hepatitis B infectie (gedefinieerd als positieve test voor hepatitis B oppervlakte antigeen [HBsAg] en/of positief voor hepatitis B kern antilichaam [HBcAb] tijdens de keuring), of positief voor humaan immunodeficientie virus (HIV) antilichaam. Proefpersonen die HBsAg negatief en HBcAb positief zijn mogen deelnemen als ze positief zijn voor HBsAb IgG (zie ook de interpretatie van hepatitis B serologie van het Centrum voor ziekte bestrijding en -preventie [CDC])

-Voorgeschiedenis van ernstige allergie of anafylactische reacties op geneesmiddelen.

-Voorgeschiedenis van huid- of systemische afwijkingen met predispositie voor jeuk, zoals bepaald door de onderzoeker.

-Relevante voorgeschiedenis van drugs of alcoholmisbruik (volgens de onderzoeker) binnen een jaar voor de keuring. Vrijwilligers moeten bereid zijn om geen drugs of alcohol te gebruiken vanaf 24 uur voor de dosering en gedurende het verblijf op de onderzoeksunit.

-Klinisch relevant abnormaal electrocardiogram (ECG, 12-afleidingen) tijdens de keuring of D-1, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Vrijwilligers met een opvallende verlenging van het gecorrigeerde QT interval (QTc) (dwz herhaaldelijke manifestatie van een QTc-interval > 450 msec voor vrouwen of > 430 msec voor mannen) tijdens de keuring of op dag -1.

-Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of die een positieve zwangerschapstest hebben bij de keuring en Dag -1.

-Koorts ($> 38^{\circ}\text{C}$) of symptomatische virale of bacteriële infectie binnen 2 weken voor dag -1.

-Vaccinatie binnen 28 dagen voor dag -1.

-Serumcreatinine klaring $> 1,5$ x de bovengrens van normaal.

-Behandeling met medicatie op recept en/of vrij verkrijgbare producten zoals

kruidensupplementen, tenzij de dosering is gestabiliseerd 2 weken voorafgaand aan dag -1.

- Eerdere deelname aan een studie met neurotrofe factoren, waaronder BG00010
- Rookt > 5 sigaretten per dag.;Vrijwilligers met pijnlijke lumbale radiculopathie:
- Voorgeschiedenis van hevige pijn (volgens de onderzoeker), anders dan pijn veroorzaakt door pijnlijke lumbale radiculopathie, gedurende 3 maanden voorafgaande aan het keuringsonderzoek.
- Aanwijzingen van perifere neuropathie, anders dan de symptomen van pijnlijke lumbale radiculopathie, tijdens de 3 maanden voorafgaande aan het keuringsbezoek.
- Huidige gegeneraliseerde myalgie.
- Selectieve serotonine heropname remmers, selectieve noradrenaline heropname remmers, gabapentine, pregabaline en tricyclische antidepressiva doseringen moeten stabiel zijn vanaf 4 weken voor dag -1

Een grote chirurgische ingreep binnen de 3 maanden voor de keuring of een geplande operatie voor pijnlijke lumbale radiculopathie binnen 3 maanden na de keuring.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-04-2013
Aantal proefpersonen:	78
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Neublastin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2014

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	EUCTR2012-005224-15-NL
CCMO	NL43543.056.13