

Een gerandomiseerde, 2-delig, placebo gecontroleerde fase 1 studie om veiligheid, tolerantie, farmacokinetiek en immunogeniciteit te beoordelen na enkele stijgende dosering (deel 1) en meerdere stijgende doseringen (deel 2) van GBR 830 bij volwassen gezonde personen

Gepubliceerd: 22-06-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe GBR 830 wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre GBR 830 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt er naar het effect...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44196

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GBR 830 SAD en MAD studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

auto-immuunziekten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Glenmark Pharmaceuticals SA

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto-immuunziekten, GBR 830

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Frequentie en ernst van behandelingsgevaarlijke bijwerkingen (TEAE's) en SAE's voor elke behandeling, gebaseerd op CTCAE, versie 4.03
- Aantal DLT's tijdens de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

- C_{max}, door plasma concentratie (C_{trough}), de tijd waarop C_{max} wordt waargenomen (t_{max}), AUC aan het einde van de doseringsperiode (AUC_{0-tau}), AUC van tijd 0 tot oneindigheid (AUC_{0-*}) en AUC van de tijd 0 unitl de laatste meetbare concentratie (AUC (0-t)), Terminale eliminatie halfwaardetijd (t*), volume van verdeling, klaring en accumulatie ratio (Rac) zoals van toepassing
- ADA-vorming.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GBR 830 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van auto immuunziekten. Een auto-immuunziekte is een ziekte waarbij lichaamseigen weefsels worden aangevallen door het eigen immuunsysteem. Dit

gebeurt bijvoorbeeld bij patiënten met reumatoïde artritis (aantasting van de gewrichten), psoriasis (aantasting van de huid), en ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (ontsteking van de darmen).

Antistoffen worden door ons eigen lichaam gemaakt om ons te beschermen tegen bijvoorbeeld bacteriën en virussen. Antistoffen kunnen ook ontworpen en gemaakt worden door farmaceutische bedrijven voor de behandeling van ziektes en gebruik in medisch onderzoek. GBR 830 is een antistof dat zodanig ontworpen is dat het heel gericht bepaalde receptoren op immuuncellen (bijvoorbeeld de OX 40 receptor op T cellen) kan herkennen, eraan kan binden en de functie ervan kan remmen. Een receptor is een eiwit op het oppervlak van een cel dat een signaal door kan geven wanneer er een molecuul aan die receptor bindt. De immuuncellen waar GBR 830 aan bindt zijn een type witte bloedcellen (T cellen) die een belangrijke rol spelen bij afweerreacties.

GBR 830 bevindt zich in de ontwikkelingsfase en is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is al eerder aan mensen toegediend

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe GBR 830 wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre GBR 830 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt er naar het effect van GBR 830 op de afweerreactie gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd) en wordt het effect van GBR 830 op het lichaam verkend.

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Voor het onderzoek ondergaat de vrijwilliger een voorkeuring waarbij er een aantal medische onderzoeken worden uitgevoerd. Gelijksortige onderzoeken worden uitgevoerd tijdens de nakeuring na het onderzoek.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 11:00 uur in de ochtend voorafgaand aan de dag van toediening van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht (Dag -1). Bij binnenkomst mag de vrijwilliger tenminste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water). Hij/zij zal gedurende 4 dagen (3 nachten; van Dag -1 tot Dag 3) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) verblijven.

Daarna keert de vrijwilliger terug voor 8 korte bezoeken aan het klinisch onderzoekscentrum (locatie Martiniziekenhuis): op Dag 5, Dag 7, Dag 8, Dag 15, Dag 29, Dag 43, Dag 57 en Dag 71 (de nakeuring).

De deelname aan het gehele onderzoek, van de voorkeuring tot de nakeuring, bedraagt maximaal 99 dagen.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger éénmaal GBR 830 of placebo toegediend via een iv infuus van 1 uur.

Deel 2:

Voor het onderzoek ondergaat de vrijwilliger een voorkeuring waarbij er een aantal medische onderzoeken worden uitgevoerd. Gelijksortige onderzoeken worden uitgevoerd tijdens de nakeuring na het onderzoek.

Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 11:00 uur in de ochtend voorafgaand aan de dag van de elke toediening van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Bij binnenkomst mag de vrijwilliger tenminste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water). Voor elke dosering zal de vrijwilliger gedurende 3 dagen (2 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) verblijven. Tussen de 1e en 2e dosering keert de vrijwilliger terug voor 2 korte bezoeken op Dag 3 en Dag 5 en tussen de 4e en 5e dosering keert hij/zij terug voor 2 korte bezoeken op Dag 24 en Dag 26 (locatie Martiniziekenhuis).

Nadat de vrijwilliger alle 6 doseringen heeft gekregen, keert hij/zij terug voor 8 korte bezoeken aan het klinisch onderzoekscentrum (locatie Martiniziekenhuis): op Dag 38, Dag 40, Dag 42, Dag 43, Dag 50, Dag 64, Dag 78 en Dag 92 (de nakeuring).

Er is een mogelijkheid om te overnachten in het klinisch onderzoekscentrum (locatie UMCG) van Dag 2 op Dag 3, van Dag 23 op Dag 24, en van Dag 37 op Dag 38. De ambulante bezoeken op Dag 3, Dag 24 en Dag 38 zullen in het klinisch onderzoekscentrum op de locatie Martiniziekenhuis plaatsvinden.

De deelname aan het gehele onderzoek, van de voorkeuring tot de nakeuring, bedraagt maximaal 120 dagen.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger 6 weken lang éénmaal per week GBR 830 of placebo toegediend via een iv infuus van 1 uur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Groep Dag Behandeling (mg/kg) Hoe vaak
1 20 mg/kg GBR 830 of placebo éénmaal
2 40 mg/kg GBR 830 of placebo éénmaal
Deel 2: Groep Dag Behandeling (mg/kg) Hoe vaak
3 1, 8, 15, 22, 29 en 36 10 mg/kg GBR 830 of placebo éénmaal per week gedurende 6 weken
4 1, 8, 15, 22, 29 en 36 20 mg/kg GBR 830 of placebo éénmaal per week gedurende 6 weken

Inschatting van belasting en risico

Alle potentiële geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt verschilt. GBR 830 is in dieren bestudeerd. Bij dieren zijn geen bijzonderheden waargenomen en werd het onderzoeksmiddel goed verdragen.

Daarnaast is GBR 830 al eerder onderzocht bij gezonde vrijwilligers met intraveneuze doseringen tot 10 mg/kg. In een voorgaand onderzoek bij PRA werden alle doseringen van GBR 830 goed verdragen zonder duidelijke bijwerkingen.

In een ander onderzoek dat recent bij PRA is afgerond, werd GBR 830 toegediend als een iv dosis van 600 mg en vergeleken met vergelijkbare doseringen van GBR 830 die subcutaan (sc; onder de huid) werden toegediend. In dit onderzoek werd GBR 830 over het algemeen goed verdragen. Echter was er op basis van voorlopige gegevens één bijwerking die heeft geleid tot vroegtijdig stopzetten van het infuus (een infuus gerelateerde reactie, die werd gekenmerkt door de plotselinge verschijning van bultjes op de huid). Deze bijwerking was mild in intensiteit en herstelde snel zonder medisch ingrijpen. Verder heeft zich een ernstige complicatie voorgedaan na sc toediening van 75 mg GBR 830: een neuralgische amyotrofie; deze vrijwilliger leed aan een acute en hevige pijn in de nek. De nek pijn ging weliswaar over, maar werd gevolgd door een blijvende verlamming van het middenrif die leidde tot kortademigheid bij het liggen. Bij het ontstaan was deze complicatie matig in intensiteit en de oorzaak van deze zeldzame aandoening was onbekend. Aangezien de eerste symptomen zich 2 weken na toediening van het onderzoeksmiddel vertoonden, kon een relatie met de recentelijke toediening van GBR 830 niet volledig uitgesloten worden. Aan de andere kant zou het ook gebaseerd kunnen zijn op toeval. Deze ernstige complicatie duurt nog voort maar is wel stabiel.

In een ander lopend onderzoek wordt een iv dosis van 10 mg/kg GBR 830 verder onderzocht in patiënten met atopische dermatitis (een soort eczeem). In dit onderzoek wordt GBR 830 tot nu toe goed verdragen.

GBR 830 is een zogenaamde *biological*; gelet op de eigenschappen van dit soort stoffen is er een kans op de vorming van antistoffen tegen GBR 830. Mogelijk kan er een overgevoeligheidsreactie of allergische reactie, zoals hierboven beschreven, tegen GBR 830 optreden en er kan een verhoogde gevoeligheid voor infecties ontstaan. Op basis van de ervaringen met GBR 830 (en andere monoklonale antilichamen in het algemeen) is er een kans dat de vrijwilliger mogelijk antistoffen tegen GBR 830 ontwikkelt. Mochten er antistoffen tegen het nieuwe middel in het bloed worden aangetroffen, dan verwachten wij met de huidige kennis dat dit geen gevolgen zal hebben voor zijn/haar gezondheid. Echter, mocht de vrijwilliger in de toekomst een aandoening krijgen die behandeld kan worden met GBR 830, dan valt niet te voorspellen of en hoe deze antistoffen het effect van de behandeling kunnen beïnvloeden. GBR 830 wordt ontwikkeld voor de behandeling van auto-immuunziekten zoals reumatoïde

artritis, ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoetica), chronische artritis (axiale spondylartritis), ontstekingsreuma bij mensen met psoriasis (artritis psoriatica), psoriasis, ziekte van Crohn, en chronische ontsteking van de dikke darm (colitis ulcerosa). In het geval dat de vrijwilliger behandeld moet worden voor een van deze ziekten zal de arts de vrijwilliger adviseren over de meest geschikte vorm van behandeling. Op dit moment zijn er verschillende middelen beschikbaar of in ontwikkeling om bovenstaande aandoeningen te behandelen.

De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat voorgenoemde bijwerkingen en eventuele andere, nog onbekende bijwerkingen, kunnen optreden tijdens het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Glenmark Pharmaceuticals SA

Corporate Drive 750
Mahwah NJ 07430
US

Wetenschappelijk

Glenmark Pharmaceuticals SA

Corporate Drive 750
Mahwah NJ 07430
US

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)

- gezonde vrijwilligers
- 18 - 65 jaar, inclusief
- BMI - 18,5 -32,0 kg/m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 3 maanden voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen.

Vrijwilligers die een bloed hebben gedoneerd van 1 eenheid bloed (450 ml) bloed in de 3 maanden voorafgaand aan de IP-toediening of die binnen 3 maanden na hun laatst gestelde studiebezoek bloed willen doneren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-07-2017
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2017

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2017-001299-51-NL
CCMO	NL62215.056.17