

Een fase 1, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met enkelvoudige opklimmende dosering en meerdere opklimmende doseringen van KHK6640 bij de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 03-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Enkelvoudige opklimmende dosering (EOD) en meerdere opklimmende doseringen (MOD) fases van het onderzoek: *De veiligheid en verdraagbaarheid vastleggen van respectievelijk een enkelvoudige opklimmende dosering en meerdere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheidsstudie van KHK6640, voor het eerst in mensen, met AD

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

de ziekte van Alzheimer, Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kyowa Hakko

Overige ondersteuning: Kyowa Hakko Kirin Pharma;Inc. (Industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: de ziekte van Alzheimer, Enkelvoudige opklimmende dosering, meerdere opklimmende doseringen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire parameters * meervoudige (opklimmende) routinematige

veiligheidsbepalingen om het veiligheidsprofiel te bepalen van KHK6640

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters:

Farmacokinetische (PK) parameters omvatten:

C_{max}, AUC_{0-t}, R, AUC_{0-*}, t_{1/2}, CL en V_{ss}

Immunogeniciteit: anti-KHK6640 antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is de eerste studie waarbij het middel KHK6640 wordt toegediend aan mensen. KHK6640 is een antilichaam dat mogelijk de werking van het schadelijke amyloid beta vermindert. Dit is een eiwit dat zich ophoopt in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer, mensen met een lichte verstoring van het denkproces en mensen met het voorstadium van de ziekte van Alzheimer. Men heeft laten zien dat Amyloid beta een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer.

Deze studie test de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van meervoudige (opklimmende) doseringen van KHK6640, wanneer het gegeven wordt als enkelvoudige of als meervoudige doseringen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Enkelvoudige opklimmende dosering (EOD) en meerdere opklimmende doseringen (MOD) fases van het onderzoek:

*De veiligheid en verdraagbaarheid vastleggen van respectievelijk een enkelvoudige opklimmende dosering en meerdere opklimmende doseringen van KHK6640 bij proefpersonen met prodromale ziekte van Alzheimer (ZvA) en mild-matige ZvA; naar beide wordt hierna in deze synopsis verwezen met ZvA.

Secundaire doelstellingen van de EOD- en MOD-fase van het onderzoek:

*De farmacokinetiek (PK) evalueren van KHK6640 in serum;

*De immunogeniciteit (antigeneesmiddel-antilichaam) in serum evalueren;

*De concentratie van KHK6640 bepalen in cerebrospinaal vocht (CSV).

Onderzoeksopzet

In dit fase 1, dubbelblind, placebogecontroleerd, dosisverhogend onderzoek worden proefpersonen met de ZvA opgenomen. Dit onderzoek is ingedeeld in twee fasen: een fase met enkelvoudige opklimmende dosering en een fase met meerdere opklimmende doseringen (respectievelijk EOD en MOD). Proefpersonen in de EOD-fase hebben de mogelijkheid om verder behandeld te worden in de MOD-fase nadat ze hun EOD-cohort voltooid hebben alsook de evaluatie door de Safety Review Committee (SRC) tot 120 dagen van cumulatieve veiligheidsgegevens voor dezelfde dosering en de cohort met de volgende hogere dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

EOD-fase: Vier (4) cohorten met een enkelvoudige opklimmende intraveneuze (i.v.) dosering met elk 10 proefpersonen worden geëvalueerd: 1, 3, 10 en 20 mg/kg KHK6640 of placebo. Proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 8:2 en krijgen op dag 1 (bezoek 1) 's ochtends een enkelvoudige dosering van KHK6640 of placebo. Alle proefpersonen moeten op dag 1 gedurende een periode van 24 uur in het centrum blijven voor opvolging van de veiligheid. MOD-fase: Vier (4) cohorten met meerdere opklimmende i.v. doseringen met elk 10 proefpersonen worden geëvalueerd: 1, 3, 10 en 20 mg/kg KHK6640 of placebo. Proefpersonen krijgen met een tussenperiode van 28 dagen maximaal 5 doseringen in een cohort toegediend. Het is mogelijk (optioneel) dat de sponsor een vijfde cohort evalueert die s.c. een dosering van 0,3 mg/kg KHK6640 of placebo toegediend krijgt.

Inschatting van belasting en risico

KHK6640 is nog niet getest bij mensen en dus is er geen klinische ervaring met de toediening van KHK6640, maar aangezien KHK6640 een gehumaniseerd (natuurlijk voor de mens) monoklonaal antilichaam is, wordt verwacht dat het een minimaal risico inhoudt voor overgevoelighedsreacties voor het immuunsysteem, zoals reacties op het infuus en immunogeniciteit (het lichaam bouwt een immuunreactie

op tegen het geneesmiddel). In geval van reacties op het infuus zijn sommige allergisch (anafylactisch) van aard, terwijl andere veroorzaakt worden doordat het lichaam toxische stoffen afgeeft die cellen kunnen beschadigen (anafylactoïd). In het geval van immunogeniciteit bestaat de kans dat KHK6640 een acute reactie veroorzaakt die lijkt op een allergische reactie.

Gedurende de volgende procedures kunnen patiënten een beetje last ondervinden (dit is uitgelegd in de patiënteninformatie):

* Infusen: Het is mogelijk dat u pijn hebt wanneer een onderzoeksmedewerker een naald in een ader van uw arm inbrengt. Een blauwe plek, zwelling en, in zeldzame gevallen, een infectie kunnen ontstaan op de plaats waar de naald is ingebracht. De studiemedicatie kan uit uw ader in de omringende weefsels lekken waardoor ophoping kan ontstaan van de studiemedicatie.

* Bloedtests: Wanneer bloedmonsters worden afgenomen kunt u een beetje pijn hebben en is er een klein risico dat u een licht gevoel in het hoofd krijgt. Een blauwe plek, zwelling en, in zeldzame gevallen, een infectie kunnen ontstaan op de plaats waar de naald is ingebracht.

*Elektrocardiogram (ECG): Dit is een pijnloze test die de elektrische activiteit van de hartslag vastlegt en een beeld maakt van die activiteit. Het is mogelijk dat u een beetje pijn hebt wanneer de elektroden na de test van uw huid worden verwijderd.

*Cognitief vermogen test: De tests voor de gemoedstoestand en de geestelijke toestand kunnen enigszins frustrerend, vermoeiend en/of saai zijn.#

* Lpunctie/aftappen van hersenvocht: Er kan sprake zijn van (tijdelijke) pijn. Het lijkt op een bloedafname, alleen dan in de rug. Verder kunt u ook een tintelend gevoel hebben. Mogelijk kunt u hoofdpijn krijgen die waarschijnlijk wordt veroorzaakt doordat hersenvocht weglekt. Als deze hoofdpijn niet verdwijnt dan kunt u worden gevraagd om iets te drinken of het kan hzijn dat de hoofdpijn moet worden behandeld door b.v. toediening van een bloedpatch. Een bloedpatch is een injectie van een beetje van uw eigen bloed op de plaats van de lumbaal punctie om het lek van het hersenvocht dicht te plakken. Vaak verlicht dit de hoofdpijn onmiddellijk. Het lokale verdovingsmiddel dat vóór de lumbaal punctie wordt gebruikt kan een allergische reactie veroorzaken. De symptomen van een allergische reactie na de injectie van het lokale verdovingsmiddel kunnen zijn: overmatige pijn, roodheid of zwelling nabij de plaats van de injectie, uitslag over het lichaam, piepende ademhaling en ademhalingsproblemen. In zeer zeldzame gevallen kunt u last hebben van braken, infectie, tijdelijke zwakte van de oogspier waardoor een dubbel zicht ontstaat, beschadiging van de zenuwen in uw rug, bloeding in de holte van het hersenvocht en overlijden.

* MRI-scan (magnetische resonantie scan): Het mogelijke risico van een MRI-scan

is dat de machine metaal aantrekt. Als er metaal aanwezig is in uw lichaam (bijvoorbeeld kunststof lichaamsdelen zoals bij een heup- of knie vervanging of een pacemaker) zult u deze test niet kunnen ondergaan. Sommige personen kunnen een 'ingesloten' gevoel hebben en zenuwachtig (claustrofobisch) worden of zich ongemakkelijk voelen door het harde geluid wanneer een MRI-scan wordt gemaakt in bepaalde MRI-scanners.

Contactpersonen

Publiek

Kyowa Hakko

Carnegie Center 212
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Kyowa Hakko

Carnegie Center 212
Princeton NJ 08540
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)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen * 55 jaar oud ten tijde van deelname;;2. CDR-score van 0,5, 1,0 of 2,0;;3. Cognitieve stoornis episodisch geheugen zal worden gemeten door het centrum met gebruikmaking van hun voorkeursmethode voor het meten van episodisch geheugen;;4. CSV A* < 600 pg/ml en Tau > 300 pg/ml (met Innostest® enzymgelinkte immunosorbent assaykit);;5. MMSE-score van > 16 bij de screening;;6. Wanneer symptomatische behandeling van de ZvA klinisch geïndiceerd is, moeten proefpersonen een stabiele behandeling krijgen (bijvoorbeeld met een anticholinesteraseremmer en/of memantine) gedurende minstens 12 weken vóór het screeningbezoek;;7. Het huidige gebruik van antidepressiva moet stabiel zijn gedurende minstens 12 weken vóór het screeningbezoek;;8. Al het overige chronische gebruik van voorgeschreven geneesmiddelen moet stabiel zijn gedurende minstens 4 weken vóór het screeningbezoek;;9. Postmenopauzaal (gedefinieerd als afwezigheid van menstruatie gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden zonder een alternatieve medische oorzaak en testresultaten voor follikelstimulerend hormoon die consistent zijn met de instellingswaarden voor menopauzale vrouwen) of chirurgisch gesteriliseerde vrouwen;10. Seksueel actieve mannelijke proefpersonen op vruchtbare leeftijd (en hun respectieve partners) moeten ermee akkoord gaan dat ze twee medisch aanvaardbare vormen van effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de gehele duur van het onderzoek en tot 90 dagen na de laatste toediening van KHK6640, of de proefpersoon moet chirurgisch steriel zijn (met documentatie in het medisch dossier van de proefpersoon);;* Proefpersonen (of wettelijke voogden / permanente zorgverleners van de proefpersonen overeenkomstig de lokale vereisten) die schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die eerder actief zijn behandeld met een immunotherapie voor de ZvA in een wetenschappelijk onderzoek, met uitzondering van KHK6640 of placebo in de EOD-fase;;2. Proefpersonen die binnen 30 dagen vóór de screening (of 5 halfwaardetijden van de verbinding, als die periode langer is) zijn behandeld met een onderzoeksmiddel;;3. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimere, humane of gehumaniseerde antilichamen, of fusie-eiwitten;;4. Proefpersonen met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte en/of met een acute of chronische ontsteking en/of een klinisch relevante atopische aandoening;;5. Proefpersonen met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante insulten, hersentrauma, voorbijgaande ischemische aanval en/of cerebrovasculaire aandoening;;6. Proefpersonen die voldoen aan de criteria van National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN) voor vasculaire dementie;

7. Proefpersonen met een aanwezigheid van andere neurodegeneratieve aandoening en/of psychiatrische stoornis (met uitzondering van succesvol behandelde depressie);

8. Proefpersonen met een gevorderde, ernstige, progressieve of onstabiele ziekte die de veiligheid van de proefpersoon kan beïnvloeden;;9. Proefpersonen met een diagnose van kanker of bewijs van aanhoudende maligniteit binnen de 3 jaar vóór opname in het onderzoek (met uitzondering van toereikend behandeld basocellulair of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ cervixcarcinoom, in situ mammacarcinoom of in situ prostaatkanker met een normale prostaatspecifieke antigeenwaarde [PSA-waarde] na resectie);;10. Proefpersonen met nier-, lever-, hart- en/of andere aandoeningen waarvan de onderzoeker denkt dat ze het onderzoek kunnen belemmeren;;11. Proefpersonen van wie, om welke reden dan ook, de onderzoeker van mening is dat ze niet geschikt zijn voor dit onderzoek, met inbegrip van een proefpersoon die niet met de onderzoeker kan communiceren of zijn/haar medewerking niet aan de onderzoeker kan verlenen, die een klinisch significante ziekte heeft/had of een abnormaal lichamelijk onderzoek, psychiatrische ziekte, arbeidsongeschiktheid of een sociale situatie die de veiligheid van de proefpersoon kan belemmeren tijdens het onderzoek of een invloed kan hebben op het vermogen van de proefpersoon met betrekking tot het naleven van de onderzoeksprocedures;;12. Proefpersonen met de volgende hematologische en chemische laboratoriumwaarden bij de screening:

- * Aantal witte bloedcellen (WBC) * 4.000/mm³ of > 12.000/mm³;
- * Aantal trombocyten < 100.000/mm³;
- * Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN);
- * Totaal bilirubine > 2 mg/dl;
- * Hemoglobine (Hb) < 11,0 g/dl voor mannen;
- Geglyceerd serumhemoglobine A1c (HbA1c) * 9,0%;
- * Diastolische bloeddruk * 100 mmHg;
- * QTc * 500 msec;;13. Proefpersonen met een lichaamsgewicht van < 45 kg of > 120 kg;;14. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van misbruik van of verslaving aan drugs of alcohol in het laatste jaar, gedefinieerd volgens Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR);;15. Proefpersonen met een neurologische aandoening die kan bijdragen tot een cognitieve stoornis die groter is dan die wordt veroorzaakt door de ZvA van de proefpersoon;;16. Proefpersonen met een psychiatrische diagnose (bijvoorbeeld hallucinaties, zware depressie of waanideeën) die de beoordeling van de cognitie van de proefpersonen zou kunnen belemmeren;;17. Proefpersonen met bewijs van infectie, tumor of andere klinische significante laesies die op een MRI-scan van de hersenen tijdens de screening kunnen duiden op een andere diagnose van dementie dan ZvA;;18. Proefpersonen met een aandoening die een MRI niet zou toelaten (bijvoorbeeld aanwezigheid van een pacemaker, metalen implantaten, enz.);

19. Proefpersonen met andere significante pathologische bevindingen op een MRI-scan van de hersenen bij de screening, met inbegrip van, maar niet beperkt tot: meer dan vier microhemorragieën, een enkele macrohemorragie, bewijs van vasogeen oedeem, bewijs van cerebrale contusie, encefalomalacie, aneurysmata, vasculaire misvormingen of laesies die ruimte innemen;;20. Proefpersonen van wie bekend is of vermoed wordt dat ze gevoelig zijn voor het onderzoeksgeneesmiddel of de hulpstoffen ervan;;20. Proefpersonen die toediening van een verboden geneesmiddel of behandeling nodig hebben;;21. Proefpersonen van wie bekend is dat ze HIV hebben volgens serumtiters;;22. Proefpersonen van wie bekend is dat ze actieve hepatitis B hebben op basis van PCR-tests (polymerasekettingreactie) voor DNA

van hepatitis B-virus. Proefpersonen die positief zijn voor hepatitis B-kernantilichaam, maar negatief volgens PCR, kunnen in het onderzoek worden opgenomen als ze een geschikte profylaxe voor anti-hepatitis B-virus ondergaan. Proefpersonen die positief zijn voor hepatitis B-kernantilichaam op basis van een voorafgaande vaccinatie of vanwege een eerdere ziekte hoeven geen profylaxe te krijgen. Proefpersonen van wie bekend is dat ze actieve hepatitis C hebben volgens serumtiters worden ook uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-10-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KHK6640
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 06-09-2016
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	EUCTR2013-002873-23-NL
CCMO	NL48671.056.14