

Een studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek te evalueren van meervoudige oplopende doseringen van DNL104, in gezonde proefpersonen.

Gepubliceerd: 13-10-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

-Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige oplopende doses van DNL104 bij gezonde vrijwilligers- Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van DNL104 in plasma en meten van de piek- en dalconcentraties van DNL104 in CSF-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Meervoudige, oplopende orale doseringen van DNL104

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Denali Therapeutics

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neurodegeneratie, RIP1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Veiligheid en verdraagbaarheid:

* Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AES).

* Gelijktijdig toegediende medicatie

* Klinische laboratoriumtests

o Hematologie

o Chemie

o Stolling

o Urineonderzoek

* Vitale functies

o Hartslag (bpm)

o Systolische bloeddruk (mmHg)

o Diastolische bloeddruk (mmHg)

o Temperatuur (graden Celsius)

o Ademhalingsfrequentie (ademhalingen per minuut)

* Elektrocardiogram (ECG)

o Hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF, QTcB

* Cardiale Holter

o Hartslag

o Ritmestoornissen (4 of meer opeenvolgende beats)

o ectopie (maximaal drie opeenvolgende beats)

-Farmacokinetische:

* De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve van nul tot oneindig (AUC_{0-inf});

* De maximum plasmaconcentratie (C_{max});

* De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve van nul tot t van de laatst gemeten concentratie boven de limiet van kwantificering (AUC_{0-last});

* De tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) te bereiken;

* De terminal dispositie snelheidsconstante (A_z) met de respectievelijke halfwaardetijd (t^{*}).

* Andere parameters, zoals V_z / F, CL / F, en andere parameters indien nodig, en parameters aangepast naar dosering kunnen worden bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

-Farmacodynamische:

* PS166-RIP1 kinase niveau in gestimuleerde PBMCs

* Totaal RIP1 kinase eiwit niveau in gestimuleerde PBMCs

* Cytokine niveaus in gestimuleerde plasma (verkenkend)

* Eventuele andere relevante markers zoals MLK1 , pMLKL en andere verkennende biomarkers

-Farmacogenomische:

Een bloedstaal voor DNA-isolatie zal worden afgenomen bij elke proefpersoon pre-dosis op dag 1 voor potentiële farmacogenetische analyse van de genen die van invloed kunnen zijn op de farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid en veiligheid van DNL104

NeuroCart tests:

Saccadic oogbewegingen:

- o saccadic reaction time (msec),
- o saccadic peak velocity (deg/sec), and
- o saccadic inaccuracy (%);

Smooth pursuit oogbewegingen:

- o percentage dat de ogen in smooth pursuit van de target zijn (%);

Body sway:

- o antero-posterior stabiliteit (mm);

Adaptive tracking:

- o gemiddelde performance (%);

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Receptor-interacting proteïne kinase 1 (RIP1) is een serine/threonine kinase betrokken bij de regulering van ontsteking en celdood. In reactie op tumornecrosefactor (TNF)-alfa signalering wordt RIP1 geactiveerd, en regelt op zijn beurt de activering van stroomafwaartse doelen zoals RIPK3, mixed-lineage kinasedomein-achtigen (MLKL) en NF-κB. Deze complexe signaalcascade initieert een aantal cellulaire processen, waaronder cytokine, microgiale activering en necroptose, een gereguleerde vorm van

celdood.

Remming van RIP1 kinaseactiviteit is aangetoond tegen necroptotice celdood in vitro in verschillende celdood modellen, waaronder een model van motor neuron celdood gerelateerd aan Amyotrofe Laterale Sclerose. DNL104 is een nieuwe, krachtige en selectieve RIP1 kinase remmer die gunstige farmacokinetische eigenschappen heeft en goede penetratie door de bloed-hersenbarrière, waardoor doelremming in het centrale zenuwstelsel toegelaten wordt. Als zodanig is het een mogelijke kandidaat voor neurodegeneratieve ziekten waarbij histopathologie en/of genetische celdood en ontsteking impliceert, met inbegrip van amyotrofische laterale sclerose (ALS), ziekte van Alzheimer (AD) en de ziekte van Parkinson (PD).

Doel van het onderzoek

- Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige oplopende doses van DNL104 bij gezonde vrijwilligers
- Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van DNL104 in plasma en meten van de piek- en dalconcentraties van DNL104 in CSF
- Verkennen van de farmacodynamiek van DNL104 met gebruik van een ex vivo stimulatie test voor de remming van fosforylering van het doeleiwit en stroomafwaartse markers die rechtstreeks beïnvloed worden door de RIP1 kinase inhibitie.
- Verkennen van farmacodynamiek van DNL104 in the CSF

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, meervoudige oplopende dosis, gerandomiseerde, dubbelblinde (subject en onderzoeker), placebo-gecontroleerde dosis-bereik studie in gezonde vrijwilligers om de veiligheid, verdraagbaarheid te evalueren, en PK van DNL104, een CNS-penetrant kinaseremmer te onderzoeken.

- * Screening: Tot 32 dagen vóór de dosering;
 - * In Kliniek periode: Dagen -2 tot 13;
 - * Behandeling en studie assessments: Dagen 0-13
 - * Follow-up bezoek: 8-12 dagen na de laatste dosis.
 - * Groep 2 en 3: Follow-up bezoek: 23-33 dagen na de laatste dosis.
- Proefpersonen zullen worden toegelaten tot de studiekliniek op dag -2 en zullen tot ongeveer 60 uur na de laatste toediening van de studiemedicatie op dag 10 uit de kliniek ontslagen worden.

De dosering van DNL104 is bepaald aan de hand van de farmacokinetiek en veiligheidsgegevens verkregen uit de SAD en is voorlopig 50, 100 en 200 mg. Op basis van data van eerdere MAD cohorten, kan deze dosering aangepast worden. Dosering zal driemaal per dag zijn. Beschikbare farmacodynamiek zal ook

geëvalueerd worden tussen de dosis escalaties in.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DNL104 of placebo

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de deelnemers bestaat onder andere uit de tijdsinvestering voor het informatiesprek, de keuring en training, de studieperiode en de nakeuring. De studieperiode duurt 13 dagen en 14 nachten. Daarnaast moeten deelnemers zich aan verschillende leefregels houden. Bloed en urine zal verzameld worden tijdens de keuring, de studieperiode en de nakeuring.

De startdosering is gebaseerd op de veiligheid, verdraagbaarheid en PK van de SAD studie met DNL104. De maximale dosering in de MAD studie zal dezelfde veiligheidsmarge aanhouden tov de bijwerkingen gezien in ratten en honden, namelijk 20-voud onder de Cmax.

Verhogen van de dosering zal gestaakt worden als er onacceptabele verdraagbaarheid optreedt gezien het type, frequentie en intensiteit van de AEs, laboratorium waarden en bloeddruk/temperatuur waarden als beoordeeld in overleg tussen de onderzoeker en sponsor. Daarnaast zal de maximale dosering niet hoger zijn dan de maximale dosering in de SAD.

Er is geen eerdere ervaring met het toedienen van meervoudige doseringen van DNL104 in de mens. Daarom is het bijwerkingenprofiel op dit moment onbekend en zeer ernstige bijwerkingen zijn mogelijk. Een geneesmiddel met hetzelfde werkingsmechanisme (een RIP1 kinase-remmer) is eerder onderzocht in mensen met een adequaat tolerantie- en veiligheidsprofiel (ClinicalTrials.gov nr.: NCT02776033). Toxicologisch onderzoek van DNL104 laat zien dat equivalente doses die bij mensen moeten worden getest zeer goed verdragen worden door ratten en honden. De hoogste dosis om te onderzoeken op mensen zal op Cmax een > 20-voudige veiligheidsmarge hebben ten opzichte van de Cmax blootstelling geassocieerd met acute, ernstige klinische symptomen in ratten. Bij blootstelling in dierstudies die hoger zijn dan die bij de mens onderzocht zullen worden werden effecten in de lever, galblaas en urineblaas waargenomen, en de dieren hadden een lichte verlaging van de bloeddruk en de daaruit voortvloeiende verhoging van de hartslag. Dit zijn allen effecten die in deze eerste studie in de mens kunnen worden gecontroleerd. Om het risico op ernstige klinische symptomen te minimaliseren, zal een veiligheidsmarge van > 20-voud altijd worden gehandhaafd. De doseringen in de MAD studie zullen gebaseerd worden op de informatie van de SAD.

Contactpersonen

Publiek

Denali Therapeutics

Oyster Point Blvd, 2nd floor 151
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Denali Therapeutics

Oyster Point Blvd, 2nd floor 151
South San Francisco CA 94080
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. Gezonde mannelijke of vrouwelijke (die niet zwanger kunnen worden) proefpersonen tussen 18 en 55 jaar oud bij keuring (inclusief)
2. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven door het ondertekenen van een goedgekeurd Informed Consent Form voorafgaand aan de toelating tot deze studie.
3. Body mass index tussen 19-32 kg / m² (inclusief) en een gewicht van ten minste 50 kg.
4. Voor mannen: proefpersoon en zijn vrouwelijke partner/partners die in de vruchtbare leeftijd zijn moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken bij de uitoefening van seksuele

activiteit, bestaande uit 2 vormen van anticonceptie (waarvan 1 een barrière methode zoals latex of polyurethaan condoom moet zijn) te beginnen bij de keuring en voortgezet gedurende de klinische studie periode, en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van de studie medicatie.

5. Voor mannen: proefpersoon mag geen sperma doneren vanaf de keuring en gedurende de rest van de klinische studie periode, en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie.

6. Voor vrouwen: proefpersoon moet chirurgisch gesteriliseerd (hysterectomie en bilaterale ovariëctomie; juiste documenten vereist) zijn, ten minste 6 maanden voor keuring, of postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als 24 maanden zonder menses voor keuring, met estradiol van $<200\text{pmol/L}$ en follikelstimulerend hormoon van $>40\text{ IU}$ / lbij keuring).

7. In staat om te communiceren met de onderzoeker en het studiepersoneel.

8. Bereid en in staat zijn om te voldoen aan de eisen van de studie, geplande bezoeken, laboratoriumtests, en andere studie procedures.

9. Stemt in zich te houden aan de studie leefregels en is het ermee eens in de studie kliniek te blijven voor de klinische periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van klinisch significante hematologische, nier-, neurologische, alvleesklier, maag-darm-, lever-, hart- en vaatziekten, psychische, long-, metabole, endocriene, immunologische, allergische aandoeningen, of andere belangrijke aandoeningen.

2. Een huidige, belangrijke medische of psychiatrische aandoening, inclusief suicidale ideatie in de afgelopen 6 maanden zoals vastgesteld door middel van de C-SSRS, of een suïcidepoging in het leven.

3. Klinische laboratoriumtestwaarden buiten het normale bereik bij de keuring of uitgangswaarde, tenzij door de onderzoeker als klinisch niet-significant beoordeeld is.

4. Liggende systolische bloeddruk <90 of $>140\text{ mmHg}$, liggende diastolische bloeddruk <50 of $>90\text{ mmHg}$, hartslag <40 of >110 slagen per minuut, of verhoogde lichaamstemperatuur bij de

keuring of baseline.

5. Historie van ernstige bijwerking of een ernstig overgevoeligheid voor een middel.

6. Bewijs van klinisch significante lever- of nierinsufficiëntie inclusief alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $>1,5$ x de bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine $>1,2$ x ULN, of GGT $>2,5$ x ULN of creatinineklaring (bepaald volgens MDRD) van $<70\text{ ml / min / 1,73 m}^2$.

7. Historie van beroertes.

8. Historie of aanwezigheid van een abnormale ECG, waaronder, maar niet beperkt tot, complete

linkerbundeltakblokkade, tweede of derde hartblok, bewijs van voorafgaand myocardiaal infarct, of andere afwijkingen die klinisch significante zijn naar het oordeel van de onderzoeker of accurate interpretatie en berekeningen van cardiale intervallen (bijvoorbeeld QT, QRS) uitsluit.

9. QTcF waarde $>450\text{ msec}$ of QRS $>120\text{ msec}$ aangetoond door ten minste twee ECGs,

meer dan 30 minuten van elkaar afgenomen.

10. Hemoglobinegehalte $< 7,5$ mmol / L.

11. Bloed donatie of ander bloedverlies van meer dan 500 ml binnen 3 maanden of of plasma donatie 2 weken voor de keuring.

12. Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 90 dagen na de eerste toediening van studiemedicatie of eerdere deelname aan een studie met DNL104.

13. Het gebruik van een voorgeschreven medicijn binnen 7 dagen of met een halveringstijd van 5 (welke langer is) vanaf de eerste toediening en het verwachte gebruik tot en met de eerste nakeuring.

14. Het gebruik van zelfzorgmedicijnen (met inbegrip van vitamines/mineralen en kruiden zoals

Sint-Janskruid) binnen 7 dagen na de eerste studiemedicatie toediening en verwachte gebruik tot en met de eerste nakeuring.

15. Elke chirurgische of medische aandoening die mogelijk van invloed zijn op drug absorptie (bijv. gastrectomie).

16. Slechte perifere veneuze toegang.

17. Alcohol, cafeïne, en grapefruit gebruik binnen 48 uur vóór de dosering.

18. Gemiddelde dagelijkse inname van cafeïne hoger dan 450 mg/dag (equivalent van 4 kopjes per dag).

19. Geschiedenis van alcoholisme, drugsmisbruik of drugsverslaving in de afgelopen 2 jaar.

20. Positieve drugs of alcohol test.

21. Het gebruik van tabaks- of nicotine producten binnen de maand voorgaand de eerste toediening van studiemedicatie.

22. Positieve serologie voor HBV, HCV of HIV door HIV1 en HIV2 antilichamen, Hepatitis B antigeen of hepatitis C

Antilichamen respectievelijk;

23. Proefpersonen die deel uitmaken van de klinische staf of familieleden van de klinische staf.

24. Andere redenen die naar oordeel van de onderzoeker de proefpersoon uitsluit voor deelname aan het onderzoek.

25. Proefpersonen die niet bereid zijn om eventueel vereiste voedselrestricties te volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 10-01-2017

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2017

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	EUCTR2016-003859-30-NL
CCMO	NL59310.056.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-04-2017

Datum resultaten gemeld: 15-01-2018

Datum eerste publicatie onderzoek

15-01-2018

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File