

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase I-onderzoek met Enkele en meerdere oplopende doses in meerdere centra om de aanvankelijke Veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek te bepalen van GDC-0134 bij Patiënten met amyotrofe laterale sclerose

Gepubliceerd: 27-03-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

In dit onderzoek worden de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van enkele en meerdere oplopende doses GDC-0134 beoordeeld bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS). De lange-termijn veiligheid en tolerantie van tot 48 weken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46547

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GN29823 - ALS fase 1

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose, Neurodegeneratieve ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Fase 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Incidentie, aard en ernst van alle bijwerkingen
- * Incidentie en aard van laboratoriumafwijkingen op basis van hematologie, klinische chemie, urinale analyse en fecale occulte bloedonderzoek
- * Wijzigingen in vitale tekenen en ECG's
- * Fysische onderzoeksresultaten, vooral neurologische en oftalmologische bevindingen

Secundaire uitkomstmaten

- * Tijd tot maximum plasma concentratie (t_{max})
- * AUC
- * Schijnbare klaring (CL/F)
- * Schijnbaar eindvolume van de verdeling (V_z/F)
- * schijnbaar $t_{1/2}$
- * PK-dosis proportioneel als beoordeeld met C_{max} en AUC
- * Accumulatie ratio

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een verwoestende, ongeneeslijke neurodegeneratieve ziekte die de motorische zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg aantast. De ziekte treft ongeveer 3 op de 100.000 volwassenen in de Verenigde Staten, voornamelijk mensen in de leeftijd van 40*70 jaar. Het afsterven van de motorische zenuwen leidt tot controle- en krachtverlies van de spieren (waardoor de ledematen, spraak, slikfunctie en ademhaling worden aangetast) en uiteindelijk tot de noodzaak van permanente ademhalingsondersteuning of overlijden. Alhoewel het ziekteverloop sterk kan verschillen, overlijdt de meerderheid van patiënten met ALS binnen 3*5 jaar na de diagnose.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek worden de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van enkele en meerdere oplopende doses GDC-0134 beoordeeld bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS). De lange-termijn veiligheid en tolerantie van tot 48 weken GDC0134 zijn ook worden beoordeeld in een optionele open label veiligheidsuitbreiding(OSE). Hieronder worden specifieke doelstellingen en de bijbehorende eindpunten voor het onderzoek beschreven.

Veiligheidsdoelstelling: Het beoordelen van de veiligheid van GDC-0134 vergeleken met placebo bij deelnemers met ALS, waarbij specifiek wordt gekeken naar de aard, frequentie en ernst van ernstige en niet-ernstige bijwerkingen en de effecten op laboratoriumwaarden, vitale functies, ECG-parameters of andere veiligheidsbiomarkers

Farmacokinetische doelstellingen

- * Het beschrijven van de farmacokinetiek van GDC-0134 in plasma na orale toediening van enkele en meerdere doses bij patiënten met ALS in nuchtere staat
- * Het uitvoeren van een voorbereidende beoordeling van de effecten van een gewone vetrijke maaltijd op de farmacokinetiek van een enkele dosis GDC-0134
- * Het beoordelen van het effect van GDC-0134 op de farmacokinetiek in plasma van midazolam (CYP3A-substraat) en cafeïne (CYP1A2-substraat)

Onderzoeksopzet

Dit eerste humane fase I-onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met ALS om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van GDC-0134 te verkennen. Het bestaat uit drie onderdelen: een dubbelblind, placebogecontroleerde fase met enkele oplopende doses (SAD, gesloten voor nieuwe patienten), een dubbelblind, placebogecontroleerde fase met meerdere oplopende doses (MAD) en een Open label veiligheid extensie fase (OSE).

Onderzoeksproduct en/of interventie

GDC-0134 of placebo wordt toegediend in de vorm van capsules met 5 mg, 20 mg en/of 100 mg, afhankelijk van de toegewezen dosis. De totale behandelingsduur is 28 dagen. De deelnemer heeft de optie voor verlengde behandeling van 48 weken in de open-label veiligheid extensie fase.

Inschatting van belasting en risico

GDC-0134 is een krachtige, selectieve, oraal beschikbare, laagmoleculaire DLKremmer die wordt ontwikkeld als behandeling voor ALS. De molecuul toont activiteit in cellulaire assays, in diermodellen van neuronale schade en in het SOD1-muismodel voor ALS. Ook heeft GDC-0134 in vitro en in vivo een gunstig ADME-profiel (absorptie, distributie, metabolisme, eliminatie), waardoor bij orale toediening een voldoende klinische blootstelling in de hersenen kan worden bereikt om de werkzaamheid aan te kunnen tonen op basis van nietklinische modellen.

Zie de onderzoekersbrochure voor GDC-0134 voor aanvullende informatie over niet-klinische onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Genentech, Inc.

1 DNA Way MS 241 B
South San Francisco 94060-4990
US

Wetenschappelijk

Genentech, Inc.

1 DNA Way MS 241 B
South San Francisco 94060-4990
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)

De inclusiecriteria voor toelating tot het onderzoek zijn als volgt:

- * Ondertekend toestemmingsformulier
- * Leeftijd * 18 jaar
- * In staat zich aan het onderzoeksprotocol te houden, naar het oordeel van de onderzoeker
- * Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen met de diagnose mogelijk ALS; waarschijnlijk, door laboratorium ondersteund ALS; waarschijnlijk ALS of zeker ALS in overeenstemming met de gewijzigde El Escorial-criteria

Voor mannen: bereid om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en ten minste 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel en bereid om gedurende deze periode geen sperma te doneren

Mannen die een kind willen verwekken, dienen te overwegen om sperma op te slaan vóór deelname aan het onderzoek.

Mannen met een zwangere partner moeten bereid zijn om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom te gebruiken gedurende de zwangerschap.

Onthouding is alleen aanvaardbaar als deze methode overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, sympto-thermale of postovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethodes.

- * Voor vrouwen die niet postmenopauzaal zijn (* 12 maanden niet door therapie geïnduceerde amenorroe) of niet steriel zijn als gevolg van chirurgische ingreep (afwezigheid van eierstokken en/of baarmoeder): bereid om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of twee betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken, waarvan ten minste één methode met een faalpercentage van < 1% per jaar, gedurende de behandelingsperiode en ten minste 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel

Onthouding is alleen aanvaardbaar als deze methode overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, sympto-thermale of postovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare

anticonceptiemethodes.

Barrièremethodes moeten altijd worden aangevuld met het gebruik van een zaaddodend middel.

Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van < 1% per jaar zijn onder andere tubaligatie, sterilisatie van de man, hormoonimplantaten, vastgesteld correct gebruik van de hormonale combinatiepil of hormooninjecties voor anticonceptie en bepaalde spiraaltjes.

Hormonale anticonceptiemiddelen moeten worden aangevuld met een barrièremethode.

- * In staat om gedurende elke doseringsperiode binnen 5 minuten tot 12 capsules te slikken met water en ongeveer 120 ml (4 ounces) appelmoes met geneesmiddelsuspensie te consumeren

- * Geforceerde vitale capaciteit bij rechtop zitten van ten minste 50%

- * In staat om vanaf 8 uur vóór de dosis tot 2 uur na de dosis te vasten (met uitzondering van OSE-deelnemers); Aanvullende OSE inclusie criteria

- * Ondertekend OSE geïnformeerde toestemmingsformulier

.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan de volgende criteria voldoen, worden van onderzoeksdeelname uitgesloten:

- * Zwanger of borstvoeding gevend, of van plan zwanger te worden

Vrouwen die niet postmenopauzaal (* 12 maanden niet door therapie geïnduceerde amenorroe) of operatief gesteriliseerd zijn, moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben in de 28 dagen vóór het starten met het onderzoeksmiddel en een negatieve urinezwangerschapstest op dag -1 (indien dit resultaat positief is, dient het te worden bevestigd met een serumzwangerschapstest).

- * Best gecorrigeerde gezichtsscherpte slechter dan 20/40 in een van de ogen

- * Voorgeschiedenis van optische neuropathie

- * Voorgeschiedenis van zwelling of atrofie van de discus nervi optici

- * Voorgeschiedenis van intra-oculaire ziekte (bijv. glaucoom, uveïtis, diabetische retinopathie)

- * Voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie of laserbehandeling van de retina, met uitzondering van een staaroperatie > 3 maanden vóór dag -1 YAG-lasercapsulotomie is toegestaan mits deze niet heeft plaatsgevonden binnen 3 maanden vóór dag -1

- * Diabetes die onvoldoende onder controle is

Indien er een medische voorgeschiedenis van diabetes is of de onderzoeker vermoedt dat er sprake is van diabetes, dient de hemoglobine A1C in het medische dossier van de patiënt te worden beoordeeld of, indien er geen recente waarde beschikbaar is, dient deze te worden verkregen tijdens de keuring; een waarde * 8% houdt in dat de ziekte onvoldoende onder controle is

- * Aanwezigheid van een cognitieve stoornis, klinische dementie of psychiatrische ziekte of een andere neurodegeneratieve ziekte (bijv. ziekte van Parkinson of ziekte van Alzheimer) die van invloed is, naar het oordeel van de onderzoeker

- * Huidig gebruik van riluzol, tenzij de dosis in de 3 maanden vóór dag -1 stabiel was en er geen huidige afwijkingen van de leverenzymen of leverfunctie zijn.
- * Huidig gebruik van edaravon, tenzij ten minste de tweede geneesmiddelbehandelingsperiode van 14 dagen is afgerond en mits dag 1 plaatsvindt tijdens een geneesmiddelvrije periode ten minste 24 uur na de laatste dosis edaravon en ten minste 5 dagen vóór de eerste dosis van de volgende cyclus.
- * Huidig gebruik van geneesmiddelen die een aanzienlijk risico op leverbeschadiging met zich meebrengen (bijv. statines, creatine), tenzij een stabiele dosis werd gebruikt gedurende 6 maanden vóór de keuring en er geen voorgeschiedenis is van afwijkingen van de leverenzymen of leverfunctie
- * Huidig gebruik van voedingssupplementen/kruidenmiddelen (met uitzondering van vrij verkrijgbare vitaminen die binnen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid [ADH] vallen) of marihuana, tenzij het gebruik ten minste 7 dagen vóór dag -1 is gestaakt, behalve als zowel de onderzoeker als de opdrachtgever het goedkeurt.
Er mag niet worden gestart met een nieuw voedingssupplement/kruidenmiddel tijdens het onderzoek.
- * Experimentele therapie binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden (de langste van de twee) vóór de start met het onderzoeksmiddel.
Er mag niet met een onderzoekstherapie worden gestart tijdens deelname aan de studie.
- * Huidig gebruik van anticoagulantia, waaronder laagmoleculaire heparine, nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), trombocytenaggregatieremmers (bijv. Plavix [clopidogrel]) of marihuana
Aspirine en andere niet-steroïdale ontstekingsremmers zijn toegestaan.
Het gebruik van heparine om blokkering van (IV) katheters te voorkomen is toegestaan, aangezien niet wordt verwacht dat dit de stollingsstatus van de patiënt zal beïnvloeden.
- * Geplande plaatsing van een katheter voor parenterale voeding tijdens het onderzoek
- * Positief voor hepatitis C-antilichaam, hepatitis B-oppervlakte-antigeen of hiv-antilichaam
- * Voorgeschiedenis van illegaal geneesmiddelenmisbruik of alcoholmisbruik binnen de 12 maanden vóór de keuring, naar het oordeel van de onderzoeker
- * Ernstige infectie waarvoor orale of IV antibiotica nodig zijn binnen 30 dagen vóór de keuring
- * Medische aandoening die of klinisch laboratoriumresultaat dat, naar het oordeel van de onderzoeker, de veilige deelname aan of afronding van het onderzoek van de patiënt belet
- * Patiënten die tijdens hun deelname aan dit onderzoek (naar verwachting) een diafragma-pace-maker zullen ontvangen
- * Klinische laboratoriumonderzoekresultaten die 1,5 maal de bovengrens van normaal (ULN) voor ALAT, ASAT, alkalinefosfatase of creatinine overschrijden
- * Klinische laboratoriumonderzoekresultaten die de ULN voor bilirubine overschrijden
Een geïsoleerde verhoging van indirect (onconjugueerd) bilirubine is aanvaardbaar.
- * Klinisch significante trombocytopenie
Voorgeschiedenis van maligniteiten, met uitzondering van volledig verwijderd basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of cervixcarcinoom in situ
- * Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een afwijkend ECG dat naar het oordeel van de onderzoeker klinisch significant is, waaronder een volledig linkerbundeltakblok, afwijkend verlengd of verkort QTc-interval, tekenen van een recent myocardinfarct
- * Ingrijpende chirurgie binnen 4 weken vóór insluiting
- * Voorgeschiedenis van roken van > 40 pakjes per jaar of gelijkwaardig

- * Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen of afwijkende laboratoriumresultaten die kunnen leiden tot een verhoogd risico bij deelname aan het onderzoek of toediening van het experimentele product of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten zouden kunnen belemmeren en, naar het onderdeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maken voor toelating tot dit onderzoek
- * Contra-indicatie voor lumbaalpunctie
- * Voorgeschiedenis van gastro-intestinale (GI) bloedingen binnen 1 jaar vóór insluiting of bewijs van occult bloed in een ontlastingsmonster dat bij de keuring werd afgestaan
- * Voor patiënten die deelnemen aan een specifiek geneesmiddeleninteractiecohort in de fase met meerdere oplopende doses van het onderzoek bij wie midazolam/cafeïne moet worden toegediend: bekende allergie, religieuze bezwaren of andere aandoeningen waardoor de toediening van midazolam of cafeïne wordt beperkt.;Alleen voor het OSE gedeelte: geen intentie om te starten, te stoppen of te veranderen in de dosis of schema van riluzole over de periode van de 48-weeken duur van de OSE behandelperiode.
Alleen voor het OSE gedeelte: geen intentie om te starten, te stoppen of te veranderen in de dosis of schema van edaravone over de periode van de 48-weeken duur van de OSE behandelperiode .

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-08-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: GDC-0134
Generieke naam: RO7040814

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2017-002931-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02655614
CCMO	NL65282.041.18