

Een single-center, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, parallelle-groep studie die de veiligheid, verdraagbaarheid, en farmacokinetiek onderzoekt van enkelvoudige en meervoudige subcutane doseringen van TA-46 in gezonde vrijwilliger

Gepubliceerd: 09-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 94 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. Het onderzoek bestaat uit 3 delen, Deel A, Deel B en Deel C. Deel A zal worden uitgevoerd in 40 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers verdeeld over...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48911

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TA-46 SAD en MAD studie om de veiligheid en PK te onderzoeken

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Achondroplasie, dwerggroei

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Therachon SAS
Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MAD, SAD, TA-46

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en de verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige doseringen van TA-46 te evalueren bij gezonde mannen en vrouwen

Secundaire uitkomstmaten

Om de farmacokinetiek (PK) van TA-46 te beoordelen na enkelvoudige en meervoudige toediening.

Om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van enkelvoudige doseringen van 2 formuleringen van TA-46 te vergelijken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TA-46 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van achondroplasie. Mensen met achondroplasie zijn kort. Achondroplasie is een veel voorkomende oorzaak van dwerggroei. Achondroplasie wordt veroorzaakt door een verandering in het gen (erfelijke aanleg) voor een eiwit genaamd Fibroblasten GroeiFactorReceptor 3 (FGFR3). FGFR3 speelt een belangrijke rol in botgroei waarbij FGFR3 zorgt voor kortere botten. Bij achondroplasie is de veranderde vorm van FGFR3 overactief en dit leidt tot erg korte botten. FGFR3 wordt geactiveerd door het binden van specifieke eiwitten genaamd fibroblast groeifactoren. TA-46 is zo gemaakt dat het erg lijkt op FGFR3. TA-46 is een *afleidingseiwit*. Wanneer TA-46 wordt toegediend aan mensen, zal een groot

deel van de fibroblast groeifactoren gaan binden aan het afleidingseiwit TA-46 in plaats van aan FGFR3 waardoor FGFR3 minder geactiveerd wordt. Hopelijk zal bij achondroplasie het overactieve FGFR3 dan geremd worden waardoor de botgroei toeneemt en daarmee de lengte. Op deze manier kan TA-46 dus mogelijk gebruikt worden als een behandeling van dwerggroei door achondroplasie.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 94 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. Het onderzoek bestaat uit 3 delen, Deel A, Deel B en Deel C.

Deel A zal worden uitgevoerd in 40 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers verdeeld over 5 groepen met elk 8 vrijwilligers.

Deel B zal worden uitgevoerd in 32 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers verdeeld over 6 groepen met elk 8 vrijwilligers.

Deel C zal worden uitgevoerd in 6 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel D zal worden uitgevoerd in 24 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Het doel van dit onderzoek is uit te zoeken hoe veilig het nieuwe middel TA-46 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt gegeven. TA-46 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het is wel in het laboratorium getest en ook op dieren. TA-46 wordt in verschillende sterktes getest.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre TA-46 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

TA-46 zal vergeleken worden met een placebo (deel A en deel B). Een placebo is een middel zonder werkzame stof, een *nep* geneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, parallelle-groep studie in 70 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

De duur van de studie voor een individuele vrijwilliger is 8, 12, of 12 weken voor respectievelijk Deel A, Deel B, of Deel C.

Voor Deel A bestaat het onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 5 dagen (4 nachten) in het PRA onderzoekscentrum op de locatie van het Martiniziekenhuis zal verblijven. Dit wordt gevolgd door 6 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 5, 8, 10, 12, 14 en 22 (Dag 22 is alleen van toepassing voor Groep A5 en alleen als de vrijwilligers van deze groep besluiten om aan het extra bezoek mee te doen)."

Voor Deel B bestaat het onderzoek uit 7 periodes, waarbij bij periode 1 en 7 de vrijwilliger gedurende 6 dagen (5 nachten) in het PRA onderzoekscentrum op de locatie van het Martiniziekenhuis verblijven. Periode 1 wordt gevolgd door 5 korte periodes waarin de vrijwilliger gedurende 1 nacht in het onderzoekscentrum zal verblijven. Periode 7 wordt gevolgd door 4 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 31, 33, 35 en 39.

Voor Groep B3 bestaat het periode 7 uit 5 dagen (4 nachten) en wordt periode 7 gevolgd door 5 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 30, 33, 36, 38 en 46.

Voor Deel B3-B6 bestaat het onderzoek uit 2 perioden van 5 dagen (4 nachten). Eveneens zullen er 2 korte periodes zijn waarin de vrijwilliger in nacht in het onderzoekscentrum verblijft.

Voor Deel C bestaat het onderzoek uit 2 periodes waarin men gedurende 5 dagen (4 nachten) in het PRA onderzoekscentrum op de locatie van het Martiniziekenhuis zult verblijven. Elke periode wordt dit gevolgd door 5 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 6, 9, 12, 16 en 22.

Voor Deel D bestaat het onderzoek uit 1 periode waarin men gedurende 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. Daarnaast zullen er eendaagse bezoeken aan het onderzoekscentrum plaatsvinden op Dag 5, 8, 10, 12, 14 en 22.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Elke groep bestaat uit 8 vrijwilligers waarbij 6 proefpersonen eenmalig TA-46 als subcutane injectie/infuus ontvangt en de 2 proefpersonen ontvangt eenmalig placebo. Deel B: Elke groep bestaat uit 8 vrijwilligers waarbij 6 proefpersonen TA-46 als meervoudige doseringen ontvangt (1 keer per week gedurende 4 weken) als subcutane injectie/infuus ontvangt en 2 proefpersonen ontvangt placebo als meervoudige doseringen. Deel C: Het onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin men éénmaal per periode TA-46 ontvangt. TA-46 wordt toegediend als 2 verschillende bereidingen met de dezelfde dosis van TA-46 en deze bereidingen worden onderhuids (subcutaan) in de buik gegeven als 1-2 injectie(s) voor een bereiding en een infuus voor de andere bereiding. De duur van het infuus zal afhangen van het volume dat wordt toegediend, maar het infuus zal niet langer duren dan 1 uur. Deel D: Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men TA-46 (als de 120 mg/ml formulering) ontvangt als een enkelvoudige dosering. TA-46 wordt onderhuids (subcutaan) in de buik gegeven als infuus.

Inschatting van belasting en risico

Omdat TA-46 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van TA-46 bij mensen bekend. TA-46 is specifiek ontwikkeld voor kinderen met een groeistoornis door een

verandering van kraakbeencellen die met name lange pijpbeenderen doen groeien. Deze cellen zijn niet meer aanwezig bij volwassenen. Hierdoor wordt geen effect op de groei verwacht in dit onderzoek. TA-46 is in muizen en apen bestudeerd en hierbij is waargenomen dat een deel van de dieren antistoffen tegen TA-46 ontwikkelden. Het is mogelijk dat de vrijwilliger antistoffen ontwikkelt tegen TA-46. Op grond van ervaringen met TA-46 wordt niet verwacht dat de aanwezigheid van deze antistoffen gevolgen voor de gezondheid zal hebben. TA-46 veroorzaakte in muizen vaak allergische reacties. Allergische reacties worden vaak in muizen gezien als menselijke eiwitten zoals TA-46 door hun immuunsysteem als vreemd worden herkend. Omdat TA-46 mogelijk immuunreacties kan veroorzaken, zal de vrijwilliger daar op worden gecontroleerd, hoewel zulke reacties niet verwacht worden. Bij sommige apen werd na toediening van 30 en 100 mg/kg TA-46 tijdelijke zwelling van de oogleden gezien. Vanwege de belangrijke rol van FGFR3 bij wondheling, bij fosfaat en vitamine D concentraties, zullen veranderingen hierin gecontroleerd worden.

Pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken en mogelijk een infectie

Contactpersonen

Publiek

Therachon SAS

Route des Lucioles 2000
Biot 06410
FR

Wetenschappelijk

Therachon SAS

Route des Lucioles 2000
Biot 06410
FR

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 mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers
- Vrouwelijke vrijwilligers gesteriliseerd of post-menopauzaal
- 21-55 jaar, inclusief
- BMI: 18.0 - 28.0 kg/m², inclusief
- niet-rokend of lichte rokers (roken niet toegestaan in de kliniek)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen.
Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven.
Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 19-01-2018
Aantal proefpersonen: 102
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-08-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2019
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	EUCTR2017-003596-55-NL
CCMO	NL64225.056.17