

Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale, placebogecontroleerde, enkelvoudige parallelle escalerende dosisveiligheids- en werkzaamheidsstudie van ACT017, gebruikt als aanvullende therapie bovenop de standaardzorg voor acute ischemische beroerte

Gepubliceerd: 11-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel van de studie zal bestaan uit het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele IV (bolus + infusie) doses glenzocimab bij patiënten met een acute ischemische beroerte die bovenop worden toegediend de beste...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Vaataandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49177

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT-CS-002

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Acute Ischemische beroerte, beroerte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ACTICOR BIOTECH

Overige ondersteuning: ACTICOR BIOTECH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Ischemische Beroerte, Farmacokinitiek, plaatjesaggregatieremmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Veiligheid:

Incidentie van intra-craniale bloedingen (ICH, symptomatisch, totaal, fataal):

symptomatische bloedingen zijn die welke worden gedefinieerd door een

secundaire toename in de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

-score van 4 punten of meer, of dood, bij afwezigheid van enige andere

oorzakelijke factor.

Niet-symptomatische bloedingen zijn die welke worden gezien op de 24-uurs

CT-scan en niet aanwezig bij de eerste beoordeling, nadat andere diagnoses zijn

gesteld uitgesloten. ICH gedetecteerd door beeldvorming van de hersenen moet

worden geclassificeerd volgens volgens de Heidelberg-classificatie.

Incidentie, aard en ernst van ongewenste voorvallen (AE's), SAE's,

bloedinggerelateerde bijwerkingen, waaronder mortaliteit, en behandeling van

ernstige bijwerkingen (TEAE's).

Veiligheidsresultaten worden per behandelgroep weergegeven. Voor glenzocimab,

resultaten per dosisniveaus zullen ook worden samengevat.

SAE en TEAE worden beoordeeld met CTCAE-versie 5.0.

Vooraf gedefinieerde bloedingsgerelateerde voorvallen zullen tussen groepen worden vergeleken en dosisniveaus.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Veiligheid:

- * Veranderingen in vitale functies gedurende de cursusduur versus screening;
- * Wijzigingen in klinische laboratoriumbeoordelingen (hematologie, biochemie, urineonderzoek) gedurende de onderzoeksduur versus screening;
- * ECG gedurende de onderzoeksduur versus screening;

Werkzaamheid:

- * Neurologisch herstel zoals beoordeeld door:
 - NIHSS-score na 24 uur versus die gemeten bij screening (pre-trombolysie) in elke groep.
 - Dramatische verbeteringen (gedefinieerd door een vermindering van de NIHSS-score van > 8 punten) of herstel (NIHSS = 0) wel worden beoordeeld in elke groep.
 - Patiënten met een gunstig resultaat zoals gedefinieerd door een dag 90 mRS-score van 0-2.
- * Impact op hersenlaesies zoals gemeten door diffusie T2 gewogen MRI en herkanalisatie beoordeeld door angiogram in geschikte patiënten om de grootte

van het infarct (volume) te bepalen.

Andere biologische parameters:

* PK: de plasmaconcentratie van glenzocimab wordt bepaald.

* Immunogeniteit: zoeken naar anti-ACT017-antilichamen (ADA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombolyse met alteplase is de enige goedgekeurde farmacologische therapie voor acute ischemie beroerte (AIS). Niettemin is het voordeel van deze therapie (a) extreem tijdsgevoelig en de geschiktheidscriteria zijn beperkt tot een zeer korte tijdspanne van maximaal 4,5 uur na het symptoom begin, (b) beperkt in zijn effecten met een algemeen rekanalisatiegraad van in totaal 46%. Helemaal alleen 7 tot 15% van de patiënten komt in aanmerking voor trombolysebehandeling met alteplase en 14 tot 34% van hen zal lijden aan een secundaire herocclusie na initiële herkanalisatie, geassocieerd met klinische verslechtering en slecht resultaat. Herocclusie wordt toegeschreven aan een toename van het aantal bloedplaatjes aggregatie veroorzaakt door lokale trombus, endotheelschade en waarschijnlijk de trombolytische behandeling zelf. Alteplase combineren met een behandeling die de secundaire bloedplaatjesaggregatie kan remmen lijkt daarom voor de hand liggend. Niettemin, zoals eerder vermeld, de momenteel beschikbare moleculen worden niet aanbevolen in de acute fase (0 tot 12 uur) vanwege een bijbehorend overrisico op hemorragie conversie bij met tPA behandelde patiënten. Vanwege het specifieke werkingsmechanisme zijn er geen aanwijzingen voor een extra bloedingsrisico bij dieren of bij gezonde proefpersonen lijkt het kandidaat-medicijn glenzocimab een veelbelovend middel te zijn toe te dienen in de acute fase van het CVA naast de beste zorgstandaard met de volgende doelstellingen van medisch beheer:

- 1) Verminder de grootte van het stolsel,
- 2) Geef de voorkeur aan cerebrale reperfusie, waardoor het infarctvolume afneemt
- 3) Verminder het optreden van ischemie-reperfusieletsel, waardoor de percentage van te redden hersenweefsel en verbetering van neurologisch herstel

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie zal bestaan uit het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele IV (bolus + infusie) doses glenzocimab bij patiënten met een acute ischemische beroerte die bovenop worden toegediend de beste spoedzorg (inclusief fibrinolyse door tPA, toegediend

binnen 4u30, met of zonder toegevoegde mechanische trombectomie). Dit houdt een specifieke focus op ICH in, of klinisch symptomatisch (NIHSS-score + 4 punten of overlijden, zonder andere uitleg), of gezien (exclusief andere diagnoses) alleen op 24-uurs CT-scan (zodra andere diagnoses zijn uitgesloten), ernstig ongewenste voorvallen (SAE's), vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en medisch belangrijke gebeurtenissen, bloedingsgerelateerde voorvallen en andere veiligheidsparameters, waaronder biologische en immunologische verdraagbaarheid.

Onderzoeksopzet

Voor elke gegeven patiënt, ongeacht de studiefase, geldt het schema omvatten:

- * Een screeningsonderzoek bij opname inclusief beeldvorming
- * een randomisatieprocedure,
- * een behandelfase,
- * Een evaluatie van het bezoek na de behandeling 24 uur (+/- 3 uur) na de start van de behandeling, inclusief een CT-scan (en een MRI evaluatie indien mogelijk).
- * Een 7-daagse (+/- 3 dagen) evaluatie van de infarctzone na de behandeling door MRI. Dit onderzoek kan vóór dag 7 worden uitgevoerd als de patiënt eerder dan dag 4 uit het ziekenhuis wordt ontslagen, hij / zij moet een MRI uitvoeren op de dag van ontslag.
- * Een evaluatie van 30 dagen (+/- 3 dagen) na de behandeling,
- * Ten slotte een evaluatie van 90 dagen (+/- 3 dagen) na de behandeling corresponderend met het EOS-bezoek (End Of Study),
- * Extra vervolfbezoek of telefoontje kan nodig zijn met name in het geval van opkomende ongewenste voorvallen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosisescalatie (Fase 1b): Tijdens deze fase worden patiënten ongelijkmatig gerandomiseerd tussen groepen, om een totaal van 60 patiënten te verkrijgen, 12 bij elk dosisniveau, op voorwaarde dat de escalatie is voltooid. Deze fase is voltooid Consolidatiefase met uiteindelijke dosis (Fase 2a): Tijdens deze fase is de randomisatie 1: 1. Bovendien worden patiënten in elke behandelarm gestratificeerd naar type Standard of Care (SOC) beheerd: > Trombolyse met alleen tPA; > Trombolyse met tPA EN mechanische trombectomie. In totaal zouden 100 nieuwe patiënten moeten worden gerekruteerd, waarvan 50 onder actief behandeling en 50 onder placebo om tot 160 patiënten te voltooiën. Elk behandelarm bevat 25 patiënten met één SOC en 25 met de andere SOC. De actieve dosis glenzocimab is de aanbevolen dosis na de laatste dosis veiligheidsanalyse is uitgevoerd: 1000mg.

Inschatting van belasting en risico

Glenzocimab is een humaan fragment van monoklonaal antilichaam en daarom gelden de risico's die doorgaans worden geassocieerd met geneesmiddelen op basis van

eiwitten, waaronder anafylactische reacties en overgevoeligheid, ook voor glenzocimab.

Dergelijke reacties zijn echter niet waargenomen in de niet-klinische onderzoeken.

Omdat glenzocimab een humaan Fab is, werd de ADA-beoordeling niet als nuttig beschouwd in de niet-klinische onderzoeken. Desalniettemin werd de immunogeniciteit van glenzocimab in silico beoordeeld met behulp van de EpiMatrix Protein Immunogenicity Scale van EpiVax. EpiMatrix voorspelde een overmaat en een tekort aan geaggregeerde immunogeniciteit ten opzichte van een willekeurige eiwit standaard. Alle scores zijn gecorrigeerd voor de aanwezigheid van Tregitopes. De ingediende glenzocimab-sequentie scoorde aan de onderkant van de EpiMatrix-schaal. De regressieanalyse van goedgekeurde monoklonale antilichamen voorspelde ADA-respons bij ~ 2% van de blootgestelde patiënten.

Risico's die verband houden met de toedieningsweg via intraveneuze infusie werden beoordeeld in de toxicologische onderzoeken bij cynomolgus-apen. De resultaten toonden aan dat infusie van glenzocimab goed werd verdragen. Het optreden van lokale reacties die verband houden met de beoogde intraveneuze toedieningsweg kan bij mensen echter niet in het algemeen worden uitgesloten.

Bloedplaatjesaggregatieremmers die momenteel op de markt zijn, geven een hoger risico op bloedingen. Een dergelijk effect wordt niet verwacht met glenzocimab vanwege het unieke werkingsmechanisme. In niet-klinische onderzoeken werden geen tekenen van bloeding waargenomen bij doses tot 80 mg / kg bij cynomolgus-apen.

Glenzocimab vertegenwoordigt een nieuwe therapeutische benadering voor de spoedbehandeling van ischemische beroerte. Op basis van zijn unieke werkingsmechanisme en niet-klinische gegevens die de remming van door collageen veroorzaakte bloedplaatjesaggregatie aantonen zonder invloed op de bloedingstijd, vertoont glenzocimab een veelbelovende werkzaamheid en een hoog veiligheidsprofiel en zal het naar verwachting het potentieel hebben om tegemoet te komen aan de on vervulde medische behoefte aan deze levensbedreigende aandoening.

Contactpersonen

Publiek

ACTICOR BIOTECH

Inserm U11498 - Hôpital Bichat - 46 rue Henri Huchard 46
Paris Cedex 18 75877
FR

Wetenschappelijk

ACTICOR BIOTECH

Inserm U11498 - Hôpital Bichat - 46 rue Henri Huchard 46
Paris Cedex 18 75877
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)

- 1 Patiënten met een acuut invaliderende ischemische beroerte bij beide de anterieure of posterieure circulatie. Het tijdstip van aanvang is bekend of onbekend, de laatste keer dat de patiënt goed werd gezien, was maximaal 4,5 uur vóór bevestiging van de diagnose waardoor alteplase kan worden gestart administratie binnen dit tijdsbestek;
2. Patiënten met ten minste een NIHSS * 6 voorafgaand aan trombolysie met tPA;
3. Patiënten die in aanmerking komen voor of waaraan trombolysie behandeling wordt gegeven tPA;
4. Patiënten die, indien daarvoor in aanmerking komen, een mechanische trombectomie kunnen ondergaan;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. coma en / of NIHSS > 25;
- 2 Eerdere ischemische beroerte in de afgelopen 3 maanden met mRS vóór de beroerte bekend als > 2;
3. Baseline CT-scan evaluatie: meer dan 1/3 van de middelste cerebrale slagader) gebieden met duidelijke hypodensiteit op de basislijnbeeldvorming;
4. Significant massa-effect met verschuiving van de middellijn;
5. Beroerte van hemorragische oorsprong;
6. Contra-indicaties voor trombolyse met tPA;
7. Patiënten die een dubbele plaatjesaggregatieremmer krijgen;
8. Cardiopulmonale reanimatie in de afgelopen 10 dagen;
9. Epileptische aanval bij het begin van symptomen;
10. Bekende ernstige (graad 3 en hoger) nierfunctiestoornis of glomerulair Filtratiesnelheid <30 ml / min / 1,73 m² of serumcreatinine > 2X ULN (1,2 mg / dl voor mannen en 1,0 mg / dl voor vrouwen) bij screening;

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Glenzocimab
Generieke naam:	Glenzocimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-002855-13-NL
CCMO	NL76104.018.20