

Een fase 1, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, single ascending dose studie voor het beoordelen van de veiligheid, tolerabiliteit, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intraveneus ANX105 in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 23-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende IV-doses van ANX105 bij normale gezonde deelnemers te evalueren
Secundair • Om de enkelvoudige dosis PD van ANX105 te karakteriseren • Om de enkelvoudige dosis PK van ANX105 te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53467

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek met een enkele oplopende dosis van ANX105

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Neurologische en auto-immuun aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Annexon, Inc.
Overige ondersteuning: Annexon Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANX105, Complement, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), laboratoriumafwijkingen, 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) afwijkingen, intervalmetingen en meting van vitale functies, na een enkele dosis.

Secundaire uitkomstmaten

- Remming van complementactiviteit, bijvoorbeeld zoals gemeten door serum totaal hemolytisch complement (CH50) in de loop van de tijd
- Verandering vanaf baseline en tijdsverloop van ongebonden C1q in serum
- Ongebonden C1q in cerebrospinale vloeistof (CSF)
- Serum ANX105-concentraties in de loop van de tijd
- Serum ongebonden ANX105 enkele dosis PK-parameters
- CSF-ongebonden ANX105-concentraties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Annexon ontwikkelt ANX105 als een mogelijke behandeling voor neurologische en auto-immuunindicaties waarbij complement 1q (C1q) waarschijnlijk bijdraagt aan de pathofysiologie. Deze fase 1-studie stelt mensen voor het eerst bloot aan ANX105. De doelstellingen van deze first in human (FIH) studie zijn het stapsgewijs evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek (PD) en farmacokinetiek (PK) van enkelvoudige oplopende doses ANX105. Binnen elk cohort zijn unieke gezonde deelnemers geselecteerd voor deze studie om mogelijke versturende effecten van doelziekte en/of therapieën te verwijderen. Bovendien genereert deze onderzoeksopzet, uitgevoerd in een besloten fase 1-unit, veiligheidsgegevens voor het verwachte therapeutische bereik van de geneesmiddelblootstelling, gepland voor evaluatie in volgende onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende IV-doses van ANX105 bij normale gezonde deelnemers te evalueren

Secundair

- Om de enkelvoudige dosis PD van ANX105 te karakteriseren
- Om de enkelvoudige dosis PK van ANX105 te karakteriseren

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, first in human (FIH) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde enkelvoudige oplopende dosisstudie bij gezonde volwassen deelnemers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ANX105, Cohort 1: enkelvoudige doses van 1 mg/kg en cohort 2: single $\leq$ 3 mg/kg en aanvullende dosisniveaus nader te bepalen Placebo

Inschatting van belasting en risico

Risicobeoordeling

Overgevoeligheid

Biologische geneesmiddelen kunnen allergische overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Auto-immuniteit

Bij patiënten met genetische C1q-deficiëntie hebben zich auto-immuunziekten ontwikkeld.

Lokale reacties op de toedieningsplaats

IV-toedieningen kunnen lokale en systemische infusie-reacties veroorzaken.

Infectie met ingekapselde bacteriën

Beschikbare gegevens bij de mens suggereren dat genetische C1q-deficiëntie geassocieerd is met een verhoogd risico op infectie met ingekapselde bacteriën.

Beoordeling van voordelen

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van ANX105 bij gezonde deelnemers te onderzoeken.

Er is geen verwacht therapeutisch voordeel voor deelnemers aan deze studie.

Algehele voordeel: risicoconclusie

Er zijn maatregelen genomen om het risico voor deelnemers aan dit onderzoek te minimaliseren (nauwgezette monitoring, ANA screening, vaccinatie (vanaf cohort 3) en duidelijke stop-criteria). Tijdens de klinische uitvoering van cohort 2 werden verschillende infusiegerelateerde reacties waargenomen. Om dit risico te verkleinen, wordt de infusieduur aanzienlijk verlengd van 2 uur tot 9,5 uur (eerste helft van het cohort)/6,7 uur (tweede helft van het cohort). Daarnaast worden de vitale functies continu gecontroleerd tijdens het infuus en krijgen proefpersonen premedicatie in de vorm van paracetamol en anti-allergiemedicatie. Deelnemers aan dit onderzoek kunnen bijdragen aan het proces van het ontwikkelen van een mogelijke anti-C1q-therapie.

Contactpersonen

Publiek

Annexon, Inc.

Sierra Point Parkway, Building C, 2nd Floor 1400
Brisbane CA 94005
US

Wetenschappelijk

Annexon, Inc.

Sierra Point Parkway, Building C, 2nd Floor 1400
Brisbane CA 94005
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als alle volgende criteria van toepassing zijn:

Leeftijd

1. Deelnemers moeten op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming 18 (of de wettelijke minimumleeftijd in het rechtsgebied waarin het onderzoek plaatsvindt) tot en met 55 jaar oud zijn.

Type deelnemer en ziektekenmerken

2. Deelnemers die duidelijk gezond zijn, zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en laboratoriumtests.

Gewicht

3. Lichaamsgewicht binnen het bereik van 45 kg tot 110 kg en body mass index (BMI) binnen het bereik van $\geq 18,0$ kg/m² tot $\leq 33,5$ kg/m² (inclusief) bij het bezoek van dag -1.

Vereisten voor seks en anticonceptie/barrière

4. Deelnemers die man of vrouw zijn

Het gebruik van anticonceptiva door mannen en vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

A. Mannelijke deelnemers:

Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze akkoord gaan met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de dosis:

- Afzien van het doneren van vers ongewassen sperma

Plus, ofwel:

- o Zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als hun voorkeurs- en

gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange termijn en aanhoudende basis) en ermee instemmen om zich te onthouden

OF

o Moet instemmen met het gebruik van een condoom voor mannen en moet ook worden geïnformeerd over het voordeel voor een vrouwelijke partner om een **zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, aangezien een condoom kan breken of lekken bij geslachtsgemeenschap met een vrouw in de vruchtbare leeftijd die momenteel niet zwanger is

B. Vrouwelijke deelnemers:

- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft en een van de volgende voorwaarden van toepassing is:

o Is een vrouw die niet zwanger kan worden (WONCBP) zoals gedefinieerd in protocol Bijlage 4: Richtlijnen voor anticonceptie en barrières.

OF

o Is een WOCBP en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is, met een faalpercentage van $<1\%$, zoals beschreven in protocol Bijlage 4:

Contraceptieve en barrièrerichtlijnen tijdens de onderzoeksinterventieperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de dosering. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode evalueren (bijv. niet-naleving, recentelijk gestart) in relatie tot de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.

- Een WOCBP moet een negatieve zeer gevoelige zwangerschapstest hebben (urine of serum zoals vereist door de lokale regelgeving) binnen 24 uur vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie, zie protocol paragraaf 8.2.7: Zwangerschapstesten.

o Als een urinetest niet als negatief kan worden bevestigd (bijvoorbeeld een dubbelzinnig resultaat), is een serumzwangerschapstest vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als de serumzwangerschapsuitslag positief is.

- Aanvullende vereisten voor zwangerschapstesten tijdens en na studieinterventie worden beschreven in protocol paragraaf 8.2.7:

Zwangerschapstesten

- De onderzoeker is verantwoordelijk voor de beoordeling van de medische geschiedenis, menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico op opname van een vrouw met een vroege onopgemerkte zwangerschap te verkleinen.

Geïnformeerde toestemming

5. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in protocol sectie 10.1.3, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) en dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is:

Medische omstandigheden

1. Geschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante cardiovasculaire, respiratoire, lever-, nier-, gastro-intestinale, endocrinologische, hematologische of neurologische aandoeningen.
2. Geschiedenis of aanwezigheid van aandoeningen die de beschikbaarheid van geneesmiddelen die een risico vormen bij het nemen van de onderzoeksinterventie of die de interpretatie van gegevens verstoren, aanzienlijk kunnen veranderen.
3. Geschiedenis van een auto-immuunziekte (bijv. reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, multiple sclerose, auto-immuun vasculitis, Guillain-Barré-syndroom, auto-immuunhepatitis of psoriasis).
4. Geschiedenis van meningitis of bloedvergiftiging.
5. Klinisch significante infectie (bijv. virale, bacteriële, schimmel- of mycobacteriële infectie) met uitzondering van onychomycosis, binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1 die medische interventie vereiste (exclusief antibioticaprofylaxe).
6. Bekende genetische tekortkomingen van het complementcascadesysteem of immunodeficiëntie.
7. Abnormale bloeddruk zoals vastgesteld door de onderzoeker.
8. Aanzienlijke allergieën voor gehumaniseerde monoklonale antilichamen.
9. Klinisch significante geneesmiddelallergieën, intolerantie voor lokale corticosteroïden of ernstige overgevoelighedsreacties na de behandeling (inclusief, maar niet beperkt tot, erythema multiforme major, lineaire immunoglobuline A [IgA] dermatose, toxische epidermale necrolyse en exfoliatieve dermatitis).
10. Geschiedenis of aanwezigheid van een maligniteit (exclusief basaalcelcarcinoom).
11. Leverziekte of leverfunctietests zoals alaninetransaminase (ALAT) of aspartaattransaminase (AST) $>1,5 \times \text{ULN}$ (bovengrens van normaal), totaal serumbilirubine (geïsoleerd bilirubine $>1,5 \times \text{ULN}$ is acceptabel als totaal bilirubine is gefractioneerd en direct bilirubine $<35\%$), of alkalische fosfatase boven $1.5 \times \text{ULN}$
12. Bekende lever- of galafwijkingen (behalve het syndroom van Gilbert of asymptomatische galstenen).
13. De volgende ECG-afwijkingen bij screening:
 - QRS >120 ms; hartslag <40 slagen per minuut.
 - Aanwezigheid van een tweede- of derdegraads hartblok.
 - QTcF >450 msec voor mannelijke deelnemers en >470 msec voor vrouwelijke deelnemers. Het ECG kan tweemaal worden herhaald met een handmatig gemeten QTcF en het gemiddelde van 3 handmatig gemeten QTcF-waarden wordt verkregen om te bepalen of de deelnemer in aanmerking komt.
 - PR-interval >200 msec en elke andere klinisch relevante afwijking.
14. Bekende afwijkingen in de lumbale wervelkolom.
15. Geschiedenis van klinisch significante rugpijn, rugpathologie en/of rugletsel (bijvoorbeeld degeneratieve ziekte, spinale misvorming of spinale

chirurgie) die de deelnemer vatbaar kan maken voor complicaties of technische problemen met een lumbaalpunctie.

16. Bewijs of voorgeschiedenis van significante actieve bloeding of stollingsstoornis die de stolling of de bloedplaatjesfunctie beïnvloedt binnen 14 dagen voorafgaand aan het inbrengen van de lumbale katheter.
17. Allergie voor lidocaïne (Xylocaine®) of zijn derivaten.
18. Medische of chirurgische aandoeningen waarvoor een lumbaalpunctie gecontra-indiceerd is.
19. Geschiedenis of aanwezigheid van bloedarmoede of neutropenie.

Voorafgaande/gelijktijdige therapie

20. Eerder of voorgenomen gebruik van vrij verkrijgbare medicijnen, inclusief kruidenmedicijnen, binnen 7 dagen voorafgaand aan dag 1.
21. Eerder of voorgenomen gebruik van voorgeschreven medicatie binnen 14 dagen voorafgaand aan dag 1.
22. Behandeling met biologische middelen (zoals monoklonale antilichamen, inclusief in de handel verkrijgbare geneesmiddelen) binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan dag 1.
23. Gebruik van immunosuppressiva, waaronder hoge doses systemische corticosteroïden (dwz >10 mg/dag prednison of equivalent) binnen 30 dagen vóór dag 1.

Eerdere/gelijktijdige klinische studie-ervaring

24. Huidige inschrijving of deelname in het verleden aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksinterventie (dwz biologische geneesmiddelen) of enig ander type medisch onderzoek in de laatste 90 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan dag 1.

Diagnostische beoordelingen

25. Een positief testresultaat voor humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV 1) antilichaam, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), of een hepatitis C-antilichaamtest of C RNA-testresultaat bij screening.
26. Alcohol- of middelenmisbruik zoals beoordeeld door de onderzoeker.
27. Roker, gebruik van nicotine of nicotinebevattende producten (nicotinepleisters zijn toegestaan) binnen 90 dagen voorafgaand aan dag 1.
28. ANA-titer $\geq 1:160$ bij screening

Andere uitsluitingen

29. Alcoholgerelateerde aandoeningen gedefinieerd door klinische interpretatie en leverfunctietest bij screening.
30. Regelmatig gebruik van/ bekend met drugsmisbruik.
31. Een slechte veneuze toegang hebben, waardoor de bloedafname wordt beperkt.
32. Gevoeligheid voor heparine of door heparine geïnduceerde trombocytopenie.
33. Gevoeligheid voor een van de onderzoeksinterventies, of onderdelen daarvan, of medicijnen of andere allergieën die naar het oordeel van de onderzoeker of medisch monitor een contra-indicatie zijn voor deelname aan het onderzoek.
34. Alle andere medische of psychiatrische aandoeningen of andere problemen

die, naar het oordeel van de onderzoeker, de interpretatie van onderzoeksresultaten kan beïnvloeden, het volgen van het studiebezoekschema of veilige deelname aan het onderzoek uitsluit.

35. Donatie of verlies van > 500 ml volbloed binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1 of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan dag 1.

36. Ziekenhuisopname gedurende de 4 weken voorafgaand aan de screening. Deelnemers die binnen 4 weken na screening in het ziekenhuis zijn opgenomen, kunnen na het verstrijken van deze periode opnieuw worden gescreend.

37. Werknemers van de sponsor of personeel van de onderzoekssite die rechtstreeks gelieerd zijn aan dit onderzoek of hun directe familieleden, gedefinieerd als een echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, biologisch of wettelijk geadopteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-03-2022
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ANX105
Generieke naam:	N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2023

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	EUCTR2021-005510-33-NL
CCMO	NL79963.056.21