

Een multi-center, parallelle groepen, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar enkele en meervoudige oplopende doseringen van SAR228810 om veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen te beoordelen bij intraveneuze of subcutane injecties bij patienten met milde tot matig ernstige ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 28-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

- Veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende enkelvoudige en meervoudige intraveneuze en subcutane doseringen van SAR228810 bij patienten met de ziekte van Alzheimer.- farmacokinetiek in plasma en liquor na oplopende enkelvoudige en meervoudige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38433

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een oplopende dosering studie bij de ziekte van Alzheimer

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Sanofi-Aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyloid beta, monoclonale antistof, oplopende dosering, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire en de belangrijkste secundaire eindpunten:

Veiligheid:

- laboratorium en liquor parameters voor safety evaluatie
- hersen MRI-scans
- optioneel: PET-scan met 18F-flutametamol
- Klinisch onderzoek met neurologische beoordeling
- lokale verdraagbaarheid
- Klinische beoordelingsschalen
- Vitale functies
- 12-leads ECG's
- Klinische laboratorium evaluaties
- Suïcidaliteit beoordeling
- Anti-drug antilichaam (ADA) evaluatie

farmacokinetiek:

- Diverse farmacokinetische eindpunten in plasma en liquor
- Immunogeniciteit testen voor anti-SAR228810 antilichamen

farmacodynamiek:

- Diverse eiwit markers voor de ziekte van Alzheimer

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door extracellulaire depositie van amyloid beta plaques en vorming van amyloid beta oligomeren, welke toxisch zijn voor de neuronen. Een van de potentiële therapeutische strategieën is om de vorming van deze plaques tegen te gaan en te degraderen met behulp van antistoffen tegen amyloid beta. SAR228810 is een monoclonale antistof tegen amyloid beta 1-42 en wordt ontwikkeld als behandeling tegen de ziekte van Alzheimer om de progressie te remmen en/of te stoppen.

Doel van het onderzoek

- Veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende enkelvoudige en meervoudige intraveneuze en subcutane doseringen van SAR228810 bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.
- farmacokinetiek in plasma en liquor na oplopende enkelvoudige en meervoudige intraveneuze en subcutane doseringen van SAR228810 bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.
- vergelijken van de biologische beschikbaarheid tussen toediening IV en SC

Onderzoeksopzet

Fase 1, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met oplopende enkelvoudige en meervoudige doseringen van SAR228810 in parallele groepen. Bloednames, liquor afnames en beeldvorming (MRI) zullen worden uitgevoerd om effecten op het centraal zenuwstelsel en de concentratie van SAR228810 te bepalen. Deze

gegevens zullen worden vergeleken met de gegevens van placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 4 cohorten voor enkele dosis IV: - cohort 1 = 100mg of placebo - cohort 2 = 300mg of placebo - cohort 3 = 600mg of placebo - cohort 4 = 1000mg of placebo 2 cohorten voor enkele dosis SC: - cohort 1 = 100mg of placebo - cohort 2 = 450mg of placebo Deel 2 3 cohorten voor meerdere dosissen IV, dosissen zijn afhankelijk van de resultaten uit deel 1 - cohort 1 = 100mg of placebo - cohort 2 = 200mg of placebo - cohort 3 = 400mg of placebo 1 cohort voor meerdere dosissen SC - niet meer dan 450mg

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

20 bezoeken, (voor MAD 450mg SC cohort 22x) waarvan 2 een opname in het ziekenhuis.

Bij de MAD wordt bij de 450mg SC cohort 9x gedoseerd, bij de andere MAD cohorten 7x. Dit komt omdat bij de MAD 450mg MAD cohort eens in de drie weken gedoseerd gaat worden in plaats van eens in de 4 weken.

23 keer bloedafname via infuus of venapunctie (voor MAD 450mg SC cohort 25x)

4 keer een lumbaalpunctie

De onderzoeksperiode zal 14.5 tot 22 maanden zijn per patient

Mogelijke bijwerkingen:

- blauwe plek en/of pijn en/of infectie agv infuus/venapunctie
- lumbaalpunctie: irritatie zenuwen, postpunctionele hoofdpijn (beide zelflimiterend), meningitis (zeer onwaarschijnlijk)
- middel (zeldzaam): cerebrale microhemorrhagieën, hersenoedeem, allergische reactie

Het vinden van een behandeling voor de ziekte van Alzheimer en het potentiële voordeel voor proefpersonen is van

dusdanig groot belang dat het opweegt tegen de belasting en risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1
Chilly Mazarin 91385

FR

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1
Chilly Mazarin 91385
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)

Demografie

I 01. mannelijke of vrouwelijke patienten met milde tot matige ziekte van Alzheimer met een leeftijd tussen 50 en 85 jaar

I 02. Gewicht tussen 50.0 en 110.0 kg, inkluderend

Gezondheidsstatus

I 03. Voldoet aan de NINCDS-ADRDA criteria voor waarschijnlijke diagnose van de ziekte van Alzheimer [National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke - AD and Related Disorders Association]

I 04. mini mental state examination (MMSE) score van 16 - 28

I 05. in redelijke en stabiele gezondheid voor patienten met de ziekte van Alzheimer van deze leeftijd en ziektestadium, vastgesteld door uitgebreid klinisch onderzoek (gedetailleerde voorgeschiedenis en volledig lichamelijk onderzoek)

I 06. normale vitale tekens na 10 minuten in ruglig gelegen te hebben:

- 95 mmHg < systolische bloeddruk < 180 mmHg

- 45 mmHg < diastolische bloeddruk < 95 mmHg

- 50 bpm < hartslag < 100 bpm

I 07. normale standaard 12-lead ECG na 10 minuten ruglig

120 ms < PR < 220 ms, QRS < 120 ms, QTc ≤ 475 ms.

I 08. normale laboratorium waarden of een afwijkende waarden zonder klinische relevantie voor het stadium van de ziekte van Alzheimer of de leeftijd van de patient.

I 09. Vrouwen moeten een dubbele anticonceptie gebruiken, behalve als ze gesteriliseerd is gedurende tenminste 3 maanden of postmenopauzaal. Aanvaardbare methoden van anticonceptie zijn spiraaltje of de pil in combinatie met of 1.) condoom met spermiciden of 2.) een diafragma of cervixkapje met spermiciden. Menopauze is gedefinieerd als zijne een leeftijd van 60 jaar of een leeftijd van 45 - 60 jaar met tenminste 2 jaar amenorrhoe en plasma FSH > 30 UI/L

Seksueel actieve mannen met een vruchtbare vrouwelijke partner moeten dubbele barriere anticonceptie gebruiken vanaf het begin van de studie tot tenminste 16 weken na de laatste toediening: condoom met spermicide in combinatie met een cervixkapje of spiraaltje of de pil.

Seksueel actieve mannen met een zwangere of niet-vruchtbare vrouwelijke partner moeten een condoom gebruiken vanaf het begin van de studie tot tenminste 16 weken na laatste toediening.

Regulaties

I 10. Informed consent met gegeven zijn voor het ondergaan van elke studie-gerelateerde handeling. De huisarts van de patient moet, afhankelijk van de wet, ook informed consent geven.

Als de patient het informed consent niet begrijpt of niet kan geven, dan mag een wettelijke vertegenwoordiger dit geven, als dit wettelijk is toegestaan of de patient moet niet worden geincludeerd.

I 11. De patient moet gedekt zijn door een ziektekostenverzekering of voldoen aan de wettelijke vereisten voor het deelnemen aan biomedisch onderzoek.

Voor speciale gevallen van de ziekte van Alzheimer, zie I 10.

Studie-specifiek

I 13. MRI passende bij de ziekte van Alzheimer, zonder aanwijzingen voor een andere verklaring van de dementie anders dan de ziekte van Alzheimer

I 14. De specifieke diagnose van de ziekte van Alzheimer moet zijn bevestigd door middel van specifieke biomerkers op cerebrospinaal vocht (Aβ1-42 en/of p-Tau) of door middel van amyloide PET scanning

I 15. Rosen Modified Hachinski Ischemic score ≤ 4

I 16. Als de patient symptomatisch wordt behandeld (AChEI or/and memantine) moet de dosering stabiel zijn gedurende minimaal 30 dagen voor screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische voorgeschiedenis en klinische status

E 01. klinisch significant andere neurologische ziekte dan de ziekte van Alzheimer

E 02. een voorgeschiedenis van majeure psychiatrische stoornis

E 03. een voorgeschiedenis van CVA, epilepsie, hersenneoplasie, hersenchirurgie of een andere

cerebrovasculaire stoornis (inclusief TIA)

E 04. Elk voorkomen van ernstige, niet-controleerbare en/of niet-stabiele cardiovasculaire, cerebrovasculaire, pulmonale, gastrointestinale, hepatische, renale, metabole, hematologische, neurologische, endocriene, autoimmune, osteo-musculaire, articulaire, systemische, oculaire, gynecologische (als vrouw), maligne neoplasie of infectieuze pathologie of tekenen van acute ziekte, waardoor risico van deelname aan deze studie voor de patient significant stijgt.

E 05. Voorgeschiedenis of voorkomen van ernstige, niet-controleerbare en/of niet -stabiele angiopathie of vasculitis.

E 06. voorgeschiedenis van diep veneuze trombose of pulmonale embolie of familiale predispositie voor diep veneuze trombose of pulmonale embolie

E 07. Veelvuldig voorkomen van hoofdpijn en/of migraine, recurrente nausea en/of braken (meer dan 2 keer per maand)

E 08. Bloeddonatie, elk volume, binnen 2 maanden voor inclusie.

E 09. Symptomatische posturale hypotensie, gedefinieerd als zijnde een daling in systolische bloeddruk ≥ 20 mmHg binnen 3 minuten wanneer staan vanuit ruglig

E 10. Voorkomen of voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen, auto-immuun ziekten of allergieën, welke gediagnosticeerd en behandeld zijn door een arts

E 11. Voorgeschiedenis of voorkomen van drugs- of alcoholverslaving (alcohol consumptie meer dan 40 gram per dag)

E 12. Overmatige consumptie van xanthine houdende dranken (>4 koppen of glazen per dag).

E 13. Als vrouw; zwanger (gedefinieerd als positieve β -HCG bloed test), geven van borstvoeding.

Storende substanties

E 14. Huidig gebruik van anti-epileptica, anti-Parkinson medicatie, antipsychotica, anticoagulantie (zoals coumarines en gerelateerde medicatie, directe trombine inhibitoren, factor Xa inhibitoren), P2Y₁₂ receptor inhibitoren (zoals clopidogrel) of narcotica, recent gebruik van immuunsuppressiva of chemotherapeutica of cognitieve verhogers.

Co-medicatie die zijn toegestaan mits in stabiele dosis gedurende tenminste 30 dagen voor de keuring:

acetylcholinesterase inhibitoren en/of memantine; SSRI antidepressiva (geen tricyclische); acetylsalicylzuur (ASA) in dosis ≤ 160 mg/dag; Vitamine B₁₂; lidide verlagende medicatie; antihypertensiva; zaleplon, zolpidem en zopiclone; lage-dosis benzodiazepine behandeling. Andere stabiele co-medicatie mogen individueel worden gebruikt mits goedkeuring door de onderzoeksarts.

E 15. Vaccinatie binnen 2 weken voor de eerste dosis of tijdens de behandelingsperiode

E 16. Vroegere deelname aan een klinische studie met een niet-goedgekeurd vaccin als experimenteel middel

Algemene conditie

E 17. Elke patient die, naar mening van de onderzoeksarts, waarschijnlijk niet zal willen of kunnen meewerken aan de studie door een taalbarriere of trage mentale ontwikkeling.

E 18. Elke patient in de exclusie periode van een vorige studie, voldaan aan passende regels. In geval van vroegere deelname aan een studie met monoclonale antistoffen, de exclusie periode mag niet korter zijn dan 6 maanden vanaf het laatste moment van deelname aan de vorige studie tot de keuring van deze studie.

E 19. Elke patient die andere anti-A β monoclonal antibodies or A β vaccins toegediend heeft gekregen in andere studies.

- E 20. Elke patient die niet gecontacteerd kan worden in geval van nood
- E 21. Elke patient die Investigator of sub-investigator, onderzoeksassistent, apotheker, studiecoördinator of een ander staflid is, direct betrokken bij de uitvoer van het protocol.
- Biologische status
- E 22. positief resultaat uit een van de volgende testen: hepatitis-B surface antigen (HBs Ag), antihepatitis C antistoffen (anti-HCV2), anti-human immunodeficiency virus 1 en/of 2 antistoffen (anti-HIV1 en anti HIV2 Ab).
- E 23. Positief resultaat bij urine drugtest (amphetamines/methamphetamines, barbituraten, benzodiazepinen, cannabinoiden, cocaine, opiaten).
- E 24. Positieve alcohol test.
- Specifiek aan de studie
- E 25. Cerebrospinaal vocht (CSF): CSF/Serum albumine ratio, CSF IgG en IgM indices en/of CSF celtelling, wijzend op CZS ziekten of iets anders dan de ziekte van Alzheimer, zoals beroerte, neuroborreliose, Guillain- Barre syndroom, multiple sclerose, vasculaire dementie of andere infectieuze of inflammatoire CZS ziekten.
- E 26. Hersen MRI gedurende keuring/baseline, tonende:
- meer dan 4 cerebrale microhemorrhagieën (de anatomische locatie of karakterisering als mogelijk of definitief zijn niet van belang), of
 - een enkel gebied van superficiële siderose, of
 - aanwijzing van een eerdere macrohemorrhagie
- E 27. Aanwezigheid van elke contraindicatie voor lumbaalpunctie, waaronder coagulopathie of trombocytopenie
- E 28. Aanwezigheid van elke contraindicatie tegen het ondergaan van een MRI scan (zoals een pacemaker, vasculaire clips, etc.)
- E 29. Voorgeschiedenis of voorkomen van klinisch relevant hartlijden. Een consult bij een cardioloog kan vereist zijn alvorens de inclusie / start van de studie, als de onderzoeksarts dit noodzakelijk acht.;Aanvullende exclusiecriteria voor deelname aan de amyloid PET scans:
- E 30. Elke contraindicatie om een PET scan te ondergaan
- E 31. Bekende intolerantie voor de PET tracer 18F-flutemetamol en/of bestanddelen daarvan
- E 32. Elke blootstelling aan straling die de nationale en internationale aanbevelingen voor stralingsbelasting te boven gaat
- E 33. Elke voorafgaande of geplande blootstelling aan straling die - samen met de geplande straling van de PET tracer in deze studie - de nationale en internationale aanbevelingen te boven gaat.
- E 34. Geen informed consent gegeven voor de PET scans met 18Fflutemetamol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-05-2013
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2013
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	EUCTR2011-002910-35-NL
CCMO	NL44045.056.13