

Een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd fase 1 onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek/-dynamiek van eenmalige intraveneus toegediende doseringen ADRECIZUMAB (HAM 8101) bij gezonde mannelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 21-01-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Onderzoeken van de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek/-dynamiek van eenmalige giften Adrecizumab (in 3 groepen met oplopende sterktes: 0,5, 2, 8 mg/kg) bij gezonde mannelijke proefpersonen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43493

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADRECIZUMAB-fase1

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging., Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Adrenomed AG

Overige ondersteuning: Adrenomed AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADRECIZUMAB, Adrenomedulline, Fase I, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Adverse events

Vitale parameters de eerste 8 uur na toediening van Adrecizumab:

- Hartfrequentie (continue gemeten m.b.v. ECG leads)
- Bloeddruk (continue (arteriële lijn))
- Zuurstofsaturatie (continue met pulse-oximetrie)
- Temperatuur (middels oorthermometer)

Lokale verdraagbaarheid (t.p.v. i.v. infusie)

Laboratorium parameters:

- Hb, Ht, leucocyten, trombocyten, leucocyten differentiatie, natrium, kalium, kreatinine, ureum, AF, ALAT, ASAT, GGT, CK, CRP.
- 12-afleiding electrocardiogram (ECG), bij screening en na 1&7-8 uur na toediening van Adrecizumab.

Secundaire uitkomstmaten

- * Pharmacokinetiek van ADRECIZUMAB: AUC, C_{max}, terminal t_{1/2}, Cl, V.
- * Concentraties van adrenomedulline (ADM) in het bloed
- * Ex vivo cytokine productie (stimulatie van bloed met LPS waarna de cytokine

productie gemeten wordt met ELISA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adrenomedulline (ADM) is een natuurlijk voorkomend aminozuur wat met name door endotheel en gladde spiercellen gemaakt wordt. Het komt in verhoogde concentraties voor bij patiënten met sepsis. Hoe ernstiger de sepsis, hoe hoger de concentratie ADM in het bloed. ADM heeft een sleutelrol bij de vasculaire integriteit bij sepsis. Het beïnvloedt de bloeddruk positief bij septische patiënten doordat het de hyperpermeabiliteit van de bloedvaten vermindert. In een proefdiermodel met septische ratten leidde toediening van ADM tot een verminderde endotheliale hyperpermeabiliteit, verbeterde bloeddruk, hartminuutvolume en een verhoogde overleving.

Adrecizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de N-terminus van ADM. Het heeft een inhiberend effect van ongeveer 20% op de functie van ADM. Paradoxaal genoeg, stijgt de concentratie van ADM in het bloed van gezonde proefpersonen na toediening van Adrecizumab (binnen 15 minuten, 3-4 maal hogere spiegels dan normaal bij een therapeutische dosis van 2mg/kg). De ADM spiegel daalt vervolgens weer volgens de halfwaardetijd van IgG antilichamen. Ondanks het inheberend effect van 20%, is er netto dus een significante verhoging van de totale concentratie van actief ADM. De directe verhoging van deze concentratie werd bij meerdere proefdieronderzoeken gezien (zie Investigator's Brochure). Zo werd bij een two hit model van septische endotoxemie bij varkens gezien dat toediening van Adrecizumab leidde tot een snelle stijging van ADM spiegels en leidde dit tot een verbeterde nierfunctie en verminderde ontstekingseiwitten (IL-6) 12 uur na toediening. Overeenkomstige observaties werden ook beschreven bij een muis proefdiermodel waarbij een sepsis werd nagebootst door perforatie van het coecum. Toediening van Adrecizumab leidde tot een verminderde vasopressiebehoefte, sneller herstel van nierfunctie en een betere vochtbalans.

Toediening van Adrecizumab aan knaagdieren en apen wordt zeer goed getolereerd. Eenmalige toediening tot 800mg/kg aan ratten en 100mg/kg aan apen toonden geen bijwerkingen of histopathologische afwijkingen. Toediening tot 400mg/kg/dag gedurende 2 weken bij ratten en 100mg/kg/dag aan apen liet eveneens geen bijwerkingen zien. Er werd geen effect op de bloeddruk gezien bij gezonde, wakkere beagle honden wanneer er tot 50mg/kg Adrecizumab werd toegediend.

Op basis van deze data is de NOAL (none-observed adverse events level) in apen 100mg/kg (max. getest) en in ratten 400mg/kg (max. getest). Op basis van deze bevindingen zou de begin dosering voor mensen 0,5mg/kg Adrecizumab moeten zijn,

als eenmalige toediening over 1 uur. Dit mag vervolgens in sequentiële groepen opgehoogd worden tot 8mg/kg.

Voordat Adrecizumab bij septische patiënten of proefpersonen met een experimentele endotoxemie onderzocht kan worden, moet de veiligheid onderzocht worden bij gezonde proefpersonen.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek/-dynamiek van eenmalige giften Adrecizumab (in 3 groepen met oplopende sterktes: 0,5, 2, 8 mg/kg) bij gezonde mannelijke proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd dubbel-blind placebo-gecontroleerd fase 1 onderzoek waarbij eenmalige giften Adrecizumab (in 3 groepen met oplopende sterktes: 0,5, 2, 8 mg/kg) óf placebo bij gezonde mannelijke proefpersonen intraveneus wordt toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 interventies mogelijk (treatment arms): Adrecizumab 0,5 mg/kg (n=6) Adrecizumab 2,0 mg/kg (n=6) Adrecizumab 8,0 mg/kg (n=6) Placebo (n=6). Proefpersonen uit deze 4 interventie groepen worden op de volgende manier verdeeld over 3 groepen van 8 personen: Group 1: 0.5mg/kg (n=6) + placebo (n=2) Group 2: 2 mg/kg (n=6) + placebo (n=2) Group 3: 8 mg/kg (n=6) + placebo (n=2) De eerste 4 proefpersonen uit iedere doseringsgroep worden 1 voor 1 behandeld op opeenvolgende dagen (en dus niet tegelijkertijd). Samenvatting Adrecizumab: 0.5 mg/kg or 2mg/kg or 8 mg/kg ADRECIZUMAB > Recombinant monoklonaal antilichaam uit Chinese hamster ovarium (CHO) cellen > Hoge mate van humanisatie (bestaat voor 92% uit menselijke eiwitsequenties) > IgG1 kappa > Bindt aan N-terminus van adrenomedulline > Concentratie: 20 mg/mL > Bindmiddel: 20 mM His/HCl, 300 mM Glycin, pH 6.0 > Verdunning met: 0.9% NaCl > Stabiliteit: 12 maanden bij +2 tot +8°C > Batch No.: - Drug Substance: HAM-170315-FiB - Drug Product: HAM-DP-02

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames tijdens de studie zijn minder dan afgenomen word tijdens routine bloeddonatie bij de bloedbank (<500 mL). Dit is niet risicovol. Bloedafnames en het prikken van infusen (1x arterieel in A. radialis en 1x veneus tijdens de opnamedag) kunnen leiden tot een lokaal hematoom, wat vanzelf weer weg zal gaan, mocht dit optreden. Punctie plaatsen worden goed afgedrukt om hematoomvorming zo veel mogelijk te voorkomen. Na verwijdering van de arteriëlijn wordt er een drukverband aangelegd om de pols, met het doel om hematoomvorming te voorkomen. Als er een vasovagale reactie optreedt bij een proefpersoon tijdens een punctie, zal er direct adequaat gehandeld worden.

Toediening van Adrecizumab bij knaagdieren en apen is in proefdierstudies zeer goed getolereerd tot zeer hoge doseringen. Er zijn geen klinische, biochemische of histopathologische bijwerkingen gezien. Adrecizumab is voor een groot deel gehumaniseerd (bestaat voor 92% uit menselijke eiwitsequenties).

Het is onze mening dat het risico om mee te doen aan deze studie erg klein is, en we hebben ons best gedaan om elk risico te minimaliseren. De infusiesnelheid van Adrecizumab is 1 uur, dit geeft ons de mogelijkheid om op elk moment te kunnen stoppen, mochten er bijwerkingen optreden. Tevens nemen we de proefpersonen gedurende 8 uur na toediening van Adrecizumab op, met het oog op veiligheid. Ze liggen op een speciale research unit op de Medium Care van het Radboudumc en er is tijdens het onderzoek continue een arts op de kamer. Volgens de NFU-criteria is het risico verwaarloosbaar en hoeft er geen data safety management board aangesteld te worden. Wij hebben dit wel gedaan als extra veiligheidsmaatregel. Monitoring vindt plaats als ware de studie 'matig risico'.

In onze ogen is het risico aanvaardbaar en weegt het niet op tegen de wetenschappelijke en medische relevantie van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Adrenomed AG

Neuendorfstrasse 15a
Henningsdorf D-16761
DE

Wetenschappelijk

Adrenomed AG

Neuendorfstrasse 15a
Henningsdorf D-16761
DE

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. Informed consent om mee te doen aan deze studie vóór aanvang van studie.
2. Mannelijk, 18 t/m 35 jaar oud.
3. Betrouwbare vorm van anticonceptie gedurende 3 maanden na toediening van geneesmiddel.
4. BMI tussen 13 t/m 30 kg/m². Minimaal lichaamsgewicht van 50kg, maximaal 100 kg.
5. Gezond (na beoordeling van voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale parameters, 12-afleidingen electrocardiogram en laboratorium parameters)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet bereid zijn om medicatie, drugs, anti-oxidanten en vitaminepreparaten gedurende de studie en 7 dagen voor aanvang van de studie te vermijden.
2. Niet bereid zijn om geen alcohol te drinken en niet te roken, vanaf 24 uur voor aanvang van de studie.
3. Significante bloedverlies in de laatste 3 maanden voor aanvang van de studie (bijv. chirurgie, trauma, bloeddonatie).
4. Voorgeschiedenis, symptomen of tekenen van cardiovasculaire ziektes, in het bijzonder:
 - * Vasovagale collaps en/of orthostatische hypotensie.
 - * Hartfrequentie in rust ≥ 45 of ≥ 100 slagen/min.
 - * Hypertensie (RR systolisch >160 of RR diastolisch >90 mmHg).
 - * Hypotensie (RR systolisch <100 of RR diastolisch <50 mmHg)
 - * Geleidingsstoornissen op het ECG bestaande uit een 1e graads AV-blok of complex bundeltak blok.
 - * Chronische arrhythmieën (behoudens PAC's en PVC's)
5. Verminderde nierfunctie: plasma creatinine >120 $\mu\text{mol/L}$
6. Leverfunctiestoornissen (alkaline phosphatase, AST, ALT and/or γ -GT):
 $>2\times$ normale limiet.
7. Astma in de voorgeschiedenis

8. Atopische constitutie
9. CRP >2x normaal, of significante acute ziekte, inclusief infecties, minder dan 2 weken voor toediening van het studiegeneesmiddel.
10. Behandeling met nieuwe geneesmiddelen of proefpersoon zijn geweest in een ander onderzoek binnen 3 maanden voor aanvang van de studie.
11. Verdenking zich niet aan het studie protocol te kunnen houden.
12. Overgevoeligheid voor medicatie of bestanddelen in medicatie.
13. Geen geschreven informed consent kunnen geven (bijv. door verstandelijke beperking of taalbarrière).

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-05-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adrecizumab
Generieke naam:	Adrecizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-005671-24-NL
CCMO	NL56312.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-09-2016

Totaal aantal deelnemers: 24