

Voor het eerst in de mens, open label, placebo-gecontroleerd onderzoek met oplopende dosis om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van een enkele intratympanische injectie van AC102 bij gezonde vrijwilligers te beoordelen

Gepubliceerd: 02-06-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel van deze studie is:* Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van enkelvoudige oplopende hoeveelheden placebo, evenals volumes en doses AC102-suspensie door intratympanische injectie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet van toepassing

Aandoening

- Gehoorstoornissen

Synoniemen aandoening

gehoorproblemen, nu gezonde vrijwilligers, oorsuizingen (voor latere toepassing)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AudioCure Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gezonde vrijwilligers, Onderzoeksmiddel dat bedoeld is om later te gebruiken voor de behandeling van mensen met gehoorverlies, Voor het eerst in de mens

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Safety Endpoints:

- * Treatment-emergent (serious) adverse events (TE(S)AEs)
- * Treatment emergent adverse events of special interest (AESIs):
 - o Permanent sensorineuraal gehoorverlies
 - o Aanhoudend conductief gehoorverlies
 - o Aanhoudende tinnitus
 - o Aanhoudend vestibulaire duizeligheid
 - o Aanhoudende trommelvlies perforatie
 - o Infecties van het uitwendige oor, het middenoor of het binnenoor
- * medicatie die tegelijkertijd wordt ingenomen
- * Klinische laboratorium tests:
 - o Hematologie
 - o Biochemie
 - o Urine onderzoek
- * Vitale functies:

- o Pols (bpm)
- o Systolische en diastolische bloeddruk (mmHg)
- o Temperatuur
- * ECG:
- o Hartslag (HR) (beats per minute [bpm]), QTcF

Pharmacokinetische eindpunten:

Onderstaande eindpunten zullen worden bepaald voor AC102 door

non-compartementale analyse van de plasma concentratie-tijd data:

- * Het gebied onder de plasma concentratie-tijd curve van nul naar oneindig (AUC_{0-inf})
- * De maximale plasma concentratie (C_{max})
- * Het gebied onder de plasma concentratie-tijd curve van nul tot t van de laatst gemeten concentratie boven de limiet van quantificatie (AUC_{0-last})
- * De tijd om de maximale plasma concentratie te bereiken (t_{max})
- * De terminale dispositie rate constante (λ) met de respectievelijke halfwaardetijd (t_{1/2})
- * Andere parameters, incl. schijnbaar volume van distributie (V_d/F), schijnbare total body clearance (CL/F), en andere parameters waar passend en mogelijk, evenals aangepaste dosis parameters, kunnen worden bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AudioCure Pharma GmbH ontwikkelt AC102 (6-fluor-9-methyl-9H-pyrido [3,4-b]-indool) als nieuwe farmaceutische therapie voor de preventie en behandeling van een aantal gehoorstoornissen waar op dit moment nog geen therapie voor is. Dit zal het eerste klinische onderzoek zijn met dit nieuwe chemische middel en zal worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers om mogelijke nadelige effecten op te sporen die mogelijk worden gemaskeerd door ziektespecifieke symptomen bij patiënten.

De huidige focus van AudioCure's ontwikkelingsprogramma voor AC102 ligt op acuut gehoorverlies. Ondanks talrijke inspanningen zijn er tot op heden geen goedgekeurde farmacotherapieën beschikbaar voor de behandeling van Sudden Sensorineural Hearing Loss (SSNHL). De behandeling van gehoorverlies met systemische glucocorticoïden, die ontstekingsremmende en immunosuppressieve eigenschappen hebben, wordt in veel landen aanbevolen. Er is echter geen duidelijk bewijs voor significant gunstige effecten van behandeling met glucocorticoïden. Bovendien is een dergelijke behandeling mogelijk niet gerechtvaardigd vanwege de talrijke mogelijke bijwerkingen (bijv. hypertensie, osteoporose, gedragsstoornissen, diabetes).

Het kenmerkende pathologische kenmerk van SSNHL is schade aan de haarcellen, de sensorische cellen van het slakkenhuis (in het binnenoor) en / of de spiraalvormige ganglionneuronen (SGN's) die de gehoorzenuw vormen. Binnenste en buitenste haarcellen zijn verantwoordelijk voor signaalversterking en de omzetting van de akoestische stimulus in een neuronaal signaal dat door de afferente SGN's wordt overgedragen naar het centrale auditieve systeem. Haarcellen zijn de meest kwetsbare elementen in het slakkenhuis. Een cruciaal aspect van SSNHL is dat noch de haarcellen, noch de SGN's kunnen worden vervangen als ze eenmaal verloren zijn. Daarom vereist een effectieve behandeling van SSNHL een snelle en doelgerichte interventie om te voorkomen dat het acute gehoorverlies een permanente aandoening wordt (Raphael et al., 2002).

Het binnenoor en de SGN's zijn goed beschermde gebieden in het lichaam en kunnen niet gemakkelijk worden bereikt door systemisch toegediende medicatie omdat het de bloed-binnenoorbarrière en de bloed-hersenbarrière zou moeten passeren. Deze barrières voorkomen dat systemisch ingenomen geneesmiddelen (bijvoorbeeld oraal) het binnenoor bereiken in concentraties die voldoende zijn om een **therapeutisch effect te hebben. Systemische verhoging van de dosis om voldoende blootstelling aan het binnenoor te bereiken, kan systemische bijwerkingen veroorzaken of versterken. Om dit te voorkomen, moeten medicijnen lokaal in het middenoor worden afgeleverd door b.v. intratympanische (via het trommelvlies) injectie. Vanuit het middenoor kan het medicijn zich via het ronde raammembraan in het binnenoor verspreiden. Intratympanische injecties vormen een routinematige poliklinische procedure voor otolaryngologen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is:

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van enkelvoudige oplopende hoeveelheden placebo, evenals volumes en doses AC102-suspensie door intratympanische injectie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- * Bepaling van de farmacokinetiek van een enkele dosis van intratympanisch geïnjecteerde AC102 bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open label, placebogecontroleerd, escalerend onderzoek met enkele dosis.

Elk cohort krijgt een oplopende dosis placebo of AC102-suspensie in oplopende volgorde.

Het verhogen van het volume en / of de dosis vindt pas plaats na een bevredigende beoordeling van alle beschikbare veiligheidsgegevens.

Er zijn ongeveer zestien cohorten met een enkele dosis gepland (C1 tot C12, n = 3 proefpersonen per cohort). Voor het eerste (C1) en het vijfde (C5) cohort met een enkele dosis zal de proefdosering van 1 proefpersoon ongeveer 2 weken vóór de dosering van de overige 2 proefpersonen plaatsvinden.

De verschillende cohorten kunnen elkaar overlappen, maar een volume wordt altijd eerst beoordeeld met alleen placebo. Het kan nodig zijn om de escalatie te onderbreken of om een **ander cohort toe te voegen om veiligheids- / verdraagbaarheidsgegevens te controleren. Het laatste cohort zal worden gebruikt om het optimale volume (= geselecteerd volume) en de geselecteerde dosis te herhalen en te bevestigen op basis van de evaluatie van alle voorgaande cohorten (veiligheid / verdraagbaarheid en uitvoerbaarheid van toediening). Escalatiestappen en aanpassingen aan het voorgestelde doseringsregime worden ter goedkeuring voorgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige injectie voor het toedienen van de studiemedicatie in het trommelvlies

Inschatting van belasting en risico

Maximaal 6 visites waarvan 1x2 dagen verblijf in het ziekenhuis, bloedtesten, gehoortesten, een injectie in 1 oor, restricties in levensstijl

De injectie zelf kan soms iets pijnlijk zijn (ondanks de gebruikte lokale verdoving). De pijn trekt daarna snel weg.

- * Er kan een tijdelijk drukgevoel ontstaan in het oor na de injectie.

- * Door het volume van het medicijn kan een tijdelijk beperkt gehoorverlies ontstaan.

- * Een lichte duizeligheid kan ontstaan na de injectie, dit trekt meestal snel bij.

- * Een klein litteken kan in het trommelvlies ontstaan waarbij de verwachting is dat dit niet leidt tot een belemmering van het gehoor.
- * Na de injectie is er een zeer kleine kans op een blijvende perforatie in het trommelvlies
- * Na de injectie is er een zeer kleine kans op permanent gehoorschade
- * Na de injectie is er een zeer kleine kans op beschadiging van de zenuw die de smaak beïnvloedt

Contactpersonen

Publiek

AudioCure Pharma GmbH

Schlegelstraße 9
Berlin 10115
DE

Wetenschappelijk

AudioCure Pharma GmbH

Schlegelstraße 9
Berlin 10115
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. Ondertekend toestemmingsformulier dat goed gekeurd is door de Ethische Commissie
2. Bereidheid om voor de studie visites naar het ziekenhuis te komen
3. In staat om de studie documenten te lezen en de begrijpen en om de instructies van de onderzoeker en het studie personeel op te volgen, inclusief de gehoortesten
4. Is vrouw of man
5. Leeftijd ≥ 18 jaar en ≤ 40 jaar op de dag van screening
6. Body mass index (BMI) $18.0 - 30.0 \text{ kg/m}^2$, inclusief, de BMI (kg/m^2) = body weight (kg) / height²(m²) tijdens de screening visite
7. Gezond verklaard door de verantwoordelijke arts zonder klinisch afwijkingen in het medisch onderzoek, labwaarden, 12-lead ECG, vitale functies of lichamelijk onderzoek
8. Normaal, gehoor in beide oren volgens de DIN EN ISO 8253-1 en DIN 7029:2017 normen per voor de leeftijdsgroep
9. Bereid en in staat om adequate gehoorbescherming te gebruiken en zich te onthouden van activiteiten of werkzaamheden met blootstelling aan hard geluid waar onvoldoende gehoorbescherming niet mogelijk is gedurende de gehele deelname aan de studie.
10. Bereid om de gehoorgang en het middenoor te beschermen tegen blootstelling aan water zolang het trommelvlies niet volledig gesloten is.
11. Vrouwelijke vrijwilligers moeten voldoen aan een van de volgende criteria:
 - * In de vruchtbare leeftijd * stemt toe om accepteerde anticonceptie te gebruiken, ten minste 28 dagen voor en tenminste 30 dagen na studie medicatie toediening. Toegestane methodes van anticonceptie zijn tenminste een van de onderstaande:
 - a. Onthouding van heterosexuele geslachtsgemeenschap
 - b. Gecombineerde hormonale anticonceptie (bevat estrogeen en progesteron)
 - c. Alleen met progesteron (oraal, per injectie of implantaat)
 - d. Intrauterine middel
 - e. Spiraaltje
 - f. Beiderzijds eileiders afgebonden
 - g. Gesteriliseerde partner
 - * indien niet vruchtbaar * is gesteriliseerd(bijv. heeft volledige hysterectomie ondergaan, beiderzijdse ovariectomie of afbinden van de eileiders) of is in de menopauze (tenminste 1 jaar geen menstruatie meer bij screening)
12. Mannelijke vrijwilligers met partner die zwanger zijn, mogelijk zwanger zijn of die zwanger kunnen worden moeten aan de onderstaande criteria voldoen:
 - * Subject is niet in staat om zwangerschap te bewerkstelligen, hij is gesteriliseerd(bijv. heeft een vasectomie ondergaan tenminste 6 maanden voor de screening)
 - * Subject stemt toe om een van de toegestane anticonceptie methodes te

gebruiken tot 90 dagen na de toediening van de studie medicatie. Toegestane methodes van anticonceptie zijn:

- a. Onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap
- b. Condoom with spermicide.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acut gehoorverlies door geluidsschade, barotrauma or hoofd trauma in een van beide oren in het verleden
2. Idiopathisch acut sensorineuraal gehoorverlies in de afgelopen 2 jaar
3. Aangeboren gehoorverlies
4. Chronische (> 6 maande) blootstelling aan lawaai (voor vrijetijd of werk)
5. Chronische of acute tinnitus in een of beide oren
6. Bestaande duizeligheid/eerdere evenwichts- of vestibulaire aandoeningen
7. Elke klinisch significante uitwendige of middenoor pathologie aangetoond tijdens otoscopische onderzoeken of tympanometrie (b.v. verminderde mobiliteit van het trommelvlies)
8. Elke klinisch significante abnormaliteit van het trommelvlies of het uitwendige gehoorkanaal in het geselecteerde oor dat intratympanisch toediening uitsluit
9. Afwezigheid van aantoonbare OAE*s in de frequentieband met een gelijktijdige klinisch significante verhoging van de gehoordrempels overeenkomstig DIN EN ISO 8253-1 en DIN 7029:2017
10. Familiegeschiedenis van gehoorproblemen, anders dan gerelateerd aan leeftijd
11. Bekend met autoimmuun gehoorverlies, door bestraling veroorzaakt gehoorverlies, fluctuerend gehoor, endolymphatische hydrops of de ziekte van Menière*s in een of beide oren
12. Bekend met chronische ontsteking, pusafscheidende oorziekten of chronische middenoorontsteking
13. Huidig bewijs van voorgeschiedenis met acoustisch neuroma of andere retrocochliare schade
14. Bekend met otosclerose
15. Verdacht van perilymfe fistel of membraanscheuring in een van beide oren
16. Middenoorontsteking of otitis externa op moment van screening of tot op 30 dagen voor toediening dan de studie medicatie of die een aantal keren per jaar voorkomt.
17. Bestraling van het hoofdhalsg gebied
18. Alle als ototoxisch bekende staande therapieën (b.v. aminoglycosiden [systemisch of ototopisch] ,cisplatine, lis diuretica,, quinine etc.)
19. Chronisch gebruik van antistollings medicatie (DOAC (b.v. Apixaban®), vitamine K antagonisten (b.v. Marcumar®), thrombocyten aggregatie blokkers (b.v. Aspirin®) chronisch of of Aperine als pijnbestrijding acut binnen een week voor de behandeling

20. Bekend met drugs- of alcoholmisbruik in de afgelopen 2 jaar of huidige misbruik
21. Positieve urine test voor drugs (als niet gerelateerd aan huidige medicatie, b.v. benzodiazepines gebruikt als hypnotica) of positieve alcohol blaastest tijdens screening Dag -1
22. Alcoholgebruik binnen 48 uur voor de toediening van de studie medicatie en gedurende het ziekenhuisverblijf. Buiten de ziekenhuisopname, is 2 units alcohol voor mannen en 1 unit voor vrouwen per dag (1 unit is 250 mL bier, 75 mL of wijn or 25 mL sterke drank) toegestaan
23. Huidige rokers
24. Overvloedig xanthine gebruik (meer dan 5 koppen koffie/dag or gelijkwaardig)
25. Deelnemers met gediagnostiseerde angststoornissen, psychoses, depressie, schizofrenie, poging tot zelfdoding of andere significante psychiatrische aandoeningen die het meedoen aan en opvolgen van het studie protocol kunnen beïnvloeden
26. Alle klinisch relevante auto-immuun, respiratoire, cardiovasculaire, hepatische, gastro-intestinale, renale, dermatologische, neurologische, psychiatrische aandoening of operatie of andere afwijkingen die volgens de onderzoeker een veiligheidsrisico kunnen vormen voor de deelnemer in deze studie, die de beoordeling van de veiligheid in de problemen zou kunnen brengen, of die de studiedeelname of de evaluatie van de studiebehandeling kunnen belemmeren
27. Bekend met HIV, hepatitis B of hepatitis C infectie
28. Heeft een actieve infectie met SARS-CoV-2
29. Abnormale en klinisch relevante laboratorium uitslagen
30. Systemisch steroidengebruik in de afgelopen 3 maanden, (steroïden voor uitwendig gebruik zoals neusspray of crèmes zijn toegestaan)
31. Polsslag in zittende positie minder dan 45 slagen per minuut (bpm) of hoger dan 100 bpm tijdens screening en Dag -1
32. Bloeddruk in zittende positie lager dan 95/55 mmHg tijdens screening en Dag -1
33. Bloeddruk in zittende positie hoger dan 150/90 mmHg tijdens screening en Dag -1 (de meeting mag herhaald worden na 15 minuten als de eerste meeting atypisch geacht wordt voor de deelnemer)
34. Bekend met congenitaal verlengd QT syndroom or of gecorrigeerd QT interval (QTc) bij Fridericia correction (QTcF) tijdens screening (QTcF > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen) of andere klinisch significante ECG afwijkingen
35. Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek of deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van de onderzoeksmedicatie (uitgaande van de langst durende) voor de screening visite
36. Donatie of verlies van meer dan 450 mL bloed in de 3 maanden voor de start van de screening
37. Vrouwen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden gedurende de studie of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die die geen effectieve methode van anticonceptie willen of kunnen gebruiken
38. Deelnemers die onderdeel zijn van de organisatie van het klinische

onderzoek of die op welke manier dan ook afhankelijk zijn van de onderzoeker of de sponsor

39. Zware operatie binnen 8 weken voor screening of geplande operatie tijdens de duur van de studie

40. Wilsonbekwaam of beperkt wilsonbekwaam.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-07-2020
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AC102
Generieke naam:	AC102

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

10 - Voor het eerst in de mens, open label, placebo-gecontroleerd onderzoek met oplop ... 15-06-2025

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2021
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	EUCTR2019-004969-40-NL
CCMO	NL72516.056.20