

een open label onderzoek met eenmalige dosis om de farmacokinetiek te bepalen van een microdosis recombinant humaan placentair alkalisch fosfatase (hRESCAP, deel 1) gevolgd door een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, parallel, First-in-Human studie met een eenmalige toenemende dosis om de veiligheid en verdraagbaarheid van hRESCAP te bestuderen (deel 2) in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 07-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Deel 1: -Het bepalen van de PK van een eenmalige microdosis (

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38993

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK, veiligheid en verdraagbaarheid van hRESCAP in gezonde mannen

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

ontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Alloksys Life Sciences bv,TNO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alkalisch fosfatase, First-in-Human, Microdosis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaat veiligheid en verdraagbaarheid

-Evaluatie van bijwerkingen, locale verdraagbaarheid, vitale functies,

klinische chemie en hematologie parameters

Uitkomstmaten farmacokinetiek

-Evaluatie van PK na toediening van een microdosis van 53 µg [14C]-hRESCAP;

-Bepaling van de halfwaardetijd van [14C]-hRESCAP binnen farmacologisch

relevante dosis range (414-5300 µg).

Uitkomstmaten farmacodynamiek

-Evaluatie van de totale alkalisch fosfatase activiteit met behulp van een

standaard essay.

-Bepaling van placentair alkalisch fosfatase activiteit met behulp van een assay specifiek voor placentair alkalisch fosfatase.

Secundaire uitkomstmaten

NvT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alkalisch fosfatase (AP) is een endogeen enzym dat aanwezig is in veel cellen en/of organen in het menselijk lichaam (bv darmen, placenta, lever, bot, nieren en neutrofiele granulocyten). Ondanks dat de rol van dit enzym nog niet volledig is vastgesteld, is er steeds meer bewijs dat AP een significante rol speelt in de afweer van gastheer en aangeboren immuniteit, met name tegen ontstekingsreacties als gevolg van vijrgifte van endotoxine en andere gefosforyleerde pro-inflammatoire substraten (bijv extracellulaire nucleotiden). Er bestaan verschillende soorten AP. Bovine AP afkomstig uit de darm (BIAP) is ontwikkeld met de intentie om acute ischemie-reperfusie gemedieerde inflammatie te voorkomen. Uit alle studies die in dieren en mensen zijn uitgevoerd kon geconcludeerd worden dat BIAP goed verdragen werd in soorten die tolerant zijn voor dit bovine eiwit. Voor chronische inflammatoire ziekten heeft Alloksys een recombinant placentair alkalisch fosfatase ontwikkeld met gunstigere plasma kinetiek (bv een langere halfwaardetijd), compatibel met therapeutische toepassingen die in routine worden gebruikt. Therapeutische doelen zijn patiënten die lijden aan ziekten zoals Reumatoïde Arthritis (RA), astma, Multipole Sclerose (MS) die of resistent zijn voor klassieke DMARDS, farmaceutische producten als methotrexaat (MTX) of tolerant zijn voor biologische TNF- α blokkers. Door het andere werkingsmechanisme wordt hRESCAP gezien als een alternatief voor deze TNF- α blokkers. Toepassing van hRESCAP als op zichzelf staand therapeutikum wordt verwacht, ofschoon er door het verschillende werkingsmechanisme ook combinatie behandeling met klassieke farmaceutica of TNF- α blokkers mogelijk is. hRESCAP zou ook in acute situaties gebruikt kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

-Het bepalen van de PK van een eenmalige microdosis (≤ 30 nmol) van recombinant humaan placentair alkslish fosfatase (hRESCAP)

3 - een open label onderzoek met eenmalige dosis om de farmacokinetiek te bepalen va ... 30-06-2025

-Het bestuderen van microdosering als een geschikte techniek om de PK van een recombinant eiwit te voorspellen met behulp van hRESCAP als een model in mensen bij farmacologisch relevante doseringen (in combinatie met de resultaten verkregen in deel 2);

-Deel 2: Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmalige iv dosis van hRESCAP in doseringen tot 5300 µg in gezonde vrijwilligers;

-Het vaststellen van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van van toenemende iv doseringen van hRESCAP in gezonde vrijwilligers binnen een farmacologisch relevante dosis range en het vergelijken van deze met BIAP farmacokinetiek met de nadruk op de halfwaardetijd ($t_{1/2}$).

Onderzoeksopzet

Deel 1: een open label studie met een eenmalige dosis van hRESCAP intraveneus toegediend aan gezonde mannelijke vrijwilligers

Deel 2: een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, parallel, first-in-human studie met eenmalige toenemende doses van hRESCAP intraveneus toegediend aan gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 Groep 1: 53 µg¹⁴C-hRESCAP Deel 2 Groep 2: 414 µg ¹⁴C-hRESCAP / matching placebo
Groep 3: 2480 µg ¹⁴C-hRESCAP / matching placebo Groep 4: 5300 µg ¹⁴C-hRESCAP / matching placebo

Inschatting van belasting en risico

Van onderzoeksmiddelen die nog niet eerder aan mensen zijn toegediend zoals hRESCAP zijn nog niet alle bijwerkingen bekend en onverwachte bijwerkingen kunnen optreden zoals overgevoelighedsreacties.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333 CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333 CL
NL

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. Gezonde mannelijke vrijwilligers, 18 t/m 45 jaar oud. Gezond wordt hierbij gedefinieerd als het ontbreken van bewijs voor actieve of chronische ziekten voortkomend uit een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een compleet lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-lead ECG, hematologie, bloed chemie en urine onderzoek.
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m² (inclusief)
3. In de mogelijkheid om goed met de onderzoeker te communiceren in de nederlandse taal
4. In de mogelijkheid om deel te nemen aan de studie en bereid om schriftelijke toestemming te geven en de studie restricties na te leven.
5. Veneuze toegang is voldoende om de bloed afnames volgens protocol uit te kunnen voeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Iedere klinisch significante afwijking bepaald door het afnemen van medische geschiedenis en lichamelijk onderzoek uitgevoerd tijdens de keuring die in de ogen van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de doelstellingen van de studie en veiligheid van de

proefpersoon in gevaar zou kunnen brengen;

2. Een chirurgische ingreep in het verleden dat een significant effect kan hebben op de uitkomst van de studie;

3. Een geschiedenis van allergie of andere inflammatoire indicaties;

4. Een geschiedenis van astma of andere inflammatoire ziekten;

5. Het gebruik van voorgeschreven medicatie binnen 3 weken voor toediening van het onderzoeksmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden, welke langer is, en tijdens de gehele duur van de studie;

6. Alkalisch fosfatase niveaus in plasma van < 30 IU/L of > 115 IU/L;

7. Klinisch relevante afwijkingen in laboratorium uitslagen, ECG, vitale functies, of lichamelijke bevindingen tijdens de keuring die in de ogen van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de doelstellingen van de studie en veiligheid van de proefpersoon in gevaar zou kunnen brengen;

8. Deelname aan een onderzoeksmiddel onderzoek binnen 3 maanden voorafgaande aan de keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;

9. Iedere fysiologische conditie die in de ogen van de onderzoeker een ongewenst risico kan opleveren voor de proefpersoon of zou kunnen interfereren met de mogelijkheid voor de vrijwilliger om het protocol na te leven;

10. Verleden van alcohol of drugs misbruik (alcohol misbruik wordt gedefinieerd als alcohol consumptie > 28 eenheden per week);

11. Gerapporteerd onverklaarbaar gewichtsverlies of gewichtstoename van > 2 kg in de maand voorafgaand aan de keuring;

12. Positieve test uitslagen voor Hepatitis B, Hepatitis C of HIV;

13. Bloed donatie binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan de keuring;

14. Het hebben van geen huisarts;

15. Niet bereid zijn te accepteren dat informatie zal worden gewisseld met betrekking tot deelname aan het onderzoek of gezondheid zoals laboratorium uitslagen, bevindingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek en uiteindelijke bijwerkingen naar en van de huisarts;

16. Niet bereid zijn toestemming te geven voor het informeren van de huisarts met betrekking tot studiedeelname;

17. Eerdere deelname aan deel 1 voor vrijwilligers die deelnemen aan deel 2 van de studie;

18. Niet bereid zijn effectieve (dubbele barriere) contraceptie te gebruiken tot 3 maanden na toediening van het onderzoeksmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-06-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	recombinant humaan placentair alkalisch fosfatase (gelabeld met 14C)
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

7 - een open label onderzoek met eenmalige dosis om de farmacokinetiek te bepalen va ... 30-06-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-001814-13-NL
CCMO	NL44653.056.13