

Een gerandomiseerd, first-in-human, dubbelblind, placebo en actieve comparator -gecontroleerd 3-wegs crossover onderzoek in gezonde mannelijke proefpersonen (deel 1), gevolgd door een parallel open-label onderzoek in gezonden mannelijke en vrouwelijke proefpersonen en MS patienten (deel 2) om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van 2B3-201 te onderzoeken.

Gepubliceerd: 18-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van 2B3-201, en in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo
Secundaire doelen: • Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op werking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40606

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek onderzoek met 2B3-201

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multipale sclerose, zenuwziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: to-BBB technologies BV

Overige ondersteuning: to-BBB technologies BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacologie, liposoom, methylprednisolon, Multipale sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid parameters en uitkomstmaten: Veiligheid zal bepaald worden door het evalueren van: bijwerkingen, gelijktijdig gebruik van andere medicijnen, klinisch lab (standaard serum chemie en hematologie), urineonderzoek, lichamelijk onderzoek, vitale parameters, ECG.

Farmacokinetische variabelen: Area under the curve (AUC) voor plasmaconcentratie-tijd curve, maximale geobserveerde plasma concentratie van het middel (C_{max}), tijd tot maximum bereikte plasmaconcentratie (t_{max}), halfwaardetijd (t_{1/2}), verdelingsvolume (V_d), klaring.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische variabelen: NeuroCart testen (cohorten 1-3): farmaco-EEG, Maze Learning test, Visual Verbal Learning Test, Stroop test, Adaptive

tracking, VAS Bond & Lader en VAS Bowdle, Sleep questionnaire, Face Recognition test, Saccadic en smooth pursuit oogbewegingen.

Andere farmacodynamische uitkomstmaten zijn: Serum cortisol concentratie, serum ACTH concentratie, serum osteocalcine concentratie, bloed lymfocyten aantal, nuchtere serum glucose concentratie, complement factoren, Ig-E.

Cohorten 8 en 9: ook EDSS, MSFC, sleep questionnaire, MP-AEQ vragenlijst en neurologisch onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glucocorticoiden behoren tot de klasse steroidhormonen die een ontstekingsremmende en immuuncomprimerende werking heeft. Het zijn een van de meest voorgeschreven geneesmiddelen voor de behandeling van autoimmuun ziektes zoals multiple sclerose en neuro-inflammatoire aandoeningen zoals CNS lupus, kinderepilepsie, virale encefalitis en bacteriele meningitis.

Een nieuw middel, glucocorticoid methylprednisolon verpakt in een GSH-PEG liposoom, is ontwikkeld. Naar verwachting zal dit middel de opname door de bloed-hersen barriere verbeteren, en perifere bijwerkingen verminderen.

Doel van het onderzoek

Primair doel: bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van 2B3-201, en in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo

Secundaire doelen:

- Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op werking van het centraal zenuwstelsel, in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo
- Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op de HPA-as, in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo
- Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op nuchtere bloedglucose-waardes, in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo
- Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op osteocalcine, in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo

- Het bepalen van de farmacodynamische effecten van 2B3-201 op hoeveelheden lymfocyten, in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinaat en placebo
- Het bepalen van de invloed op de activatie van complementfactoren en ontstekingsparameters gedurende de infusie van 2B3-201, en ook in vergelijking met vrij methylprednisolon hemisuccinate en placebo.
- Het bepalen en vergelijken van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van 2B3-201 tussen de verschillende groepen: gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers, en MS patienten.
- Het bepalen en vergelijken van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van 2B3-201 met en zonder hydroxypropyl β -cyclodextrines in de infusievloeistof in gezonde mannelijke vrijwilligers
- Het optimaliseren van het infusie schema voor 2B3-201 met of zonder toevoeging van een antihistaminicum om de kans op een allergische infusiereactie te minimaliseren.
- Het bepalen van de verandering in klinische uitkomst 1, 2, 4 en 8 weken na een enkele toediening van 2B3-201 in MS patienten met een recente acute exacerbatie voor doseren.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is gerandomiseerd, first-in-human, dubbelblind, placebo- en actieve comparator gecontroleerd onderzoek in gezonde mannelijke vrijwilligers, gevolgd door een open label, eenmalige toediening in gezonde mannelijk en vrouwelijk vrijwilligers en MS patienten.

Totaal 54 vrijwilligers zullen verdeeld worden over 9 cohorten met een oplopende dosis in cohorten 1-3, en een dosering van 300 (cohort 5) of 450 mg (cohorten 4, 6 en 8). De dosering van cohort 7 wordt of 300 mg, of 450 mg (gebaseerd op resultaten uit cohorten 4-6). De dosering van cohort 9 zal worden bepaald aan de hand van resultaten uit cohorten 1-8, en niet hoger zijn dan 450 mg. Veiligheid en PK-data van cohort 1 zal geanalyseerd worden voordat de hogere dosis in cohort 2 wordt bepaald.

Cohorten 1-3 zijn een 3-wegs cross-over met 7 dagen tussen de studieperiodes. Een keuring en training van de CNS-testen zal tot 21 dagen voor de start van de eerste periode worden gepland.

De proefpersonen zullen bij elke studieperiode aankomen op het CHDR op dag -1 (rond 21:00), een dag voor de toediening. Studiemedicatie zal worden toegediend op de ochtend van dag 0. De proefpersonen zullen dan na dosering 27 uur blijven, en het CHDR de ochtend (dag 1) erna (rond 12:00) verlaten. Totale opname in het CHDR is 45 uur. De ochtenden hierna (dag 2 en dag 3) komen ze terug naar het CHDR voor bloedafnames.

Een nakeuring is gepland ongeveer 7 dagen na de laatste toediening.

De totale studieduur van keuring tot nakeuring is maximaal 11 weken.

Cohorten 4-6 krijgen open label, een eenmalige dosering.

Een keuring zal tot 21 dagen voor de start van de studie periode worden gepland.

De proefpersonen zullen aankomen op het CHDR op dag -1 (rond 21:00), een dag

voor de toediening. Studiemedicatie zal worden toegediend op de ochtend van dag 0, mogelijk met clemastine als premedicatie. De proefpersonen zullen in totaal ongeveer 45 uur blijven, en het CHDR op dag 1 erna (rond 17:00) verlaten. De ochtenden hierna (dag 2 en dag 3, voor cohort 4 en 5 ook dagen 4, 5 en 6) komen ze terug naar het CHDR voor bloedafnames.

Een nakeuring is gepland ongeveer 7 dagen na de toediening.

De totale studieduur van keuring tot nakeuring is maximaal 5 weken.

Cohort 7 is een open label, tweewegs cross over cohort met 2B3-201 en methylprednisolon.

Een keuring zal tot 21 dagen voor de start van de eerste studie periode worden gepland.

De proefpersonen zullen aankomen op het CHDR op dag -1 (rond 21:00), een dag voor de toediening. Studiemedicatie (2B3-201 of methylprednisolon) zal worden toegediend op de ochtend van dag 0, mogelijk met clemastine als premedicatie voorafgaand aan 2B3-201 dosering. De proefpersonen zullen in totaal ongeveer 45 uur blijven, en het CHDR de ochtend (dag 1) erna (rond 17:00) verlaten. De ochtenden hierna (dagen 2, 3, 4, 5 en 6) komen ze terug naar het CHDR voor bloedafnames. Na een washout van 14 dagen zal nogmaals zo een studieperiode plaatsvinden.

Een nakeuring is gepland ongeveer 7 dagen na de laatste toediening.

De totale studieduur van keuring tot nakeuring is maximaal 8 weken.

Cohorten 8 en 9 hebben een eenmalige dosering van 2B3-201.

De proefpersonen (MS patienten) zullen aankomen op de CRU in de ochtend op dag 0 (rond 08:00) en hebben een keuring vlak voor de toediening. Studiemedicatie zal worden toegediend, mogelijk met clemastine premedicatie. De proefpersonen zullen in totaal ongeveer 10 uur blijven, en de CRU rond 18:00 verlaten. De middagen op dagen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 en 11 krijgen ze een huisbezoek voor bloedafnames.

Drie terugkombezoeken zijn gepland 1, 2, 4 en 8 weken na de toediening.

De totale studieduur van keuring tot nakeuring is maximaal 9 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 8: 2B3-201 met 450 mg methylprednisolon. Cohort 9: dosering wordt bepaald a.h.v. resultaten uit cohorten 1-8.

Inschatting van belasting en risico

Toedienen van methylprednisolon: korte termijn gebruik kan de volgende klachten veroorzaken: natrium-retentie geralteerde gewichtstoename en vocht vasthouden, hyperglycemie en glucose intolerantie, gastrointestinale bijwerkingen, humeurveranderingen (zoals slapeloosheid, angst, cognitieve bijwerkingen met verminderd geheugen en soms zelfs psychose). Chronisch gebruik kan leiden tot verminderde botdichtheid, dunnere huid, cataract, diabetes en verhoogde

vatbaarheid voor infecties.

Toedienen van 2B3-201: de risico's geassocieerd met het toedienen van 2B3-201 aan mensen is nog niet bepaald, omdat het middel nog niet bestudeerd is bij mensen.

2B3-201 is een glutathion gePEGyleerd liposoom met methylprednisolon, ontworpen om langdurig methylprednisolon aan de hersenen te leveren. De verschillende onderdelen van het middel zijn uitgebreid bestudeerd, inclusief glutathion, gePEGyleerde liposomen en glutathion gePEGyleerde liposomen.

Het actieve bestandsdeel van 2B3-201, methylprednisolon, is een bekend glucocorticoid met ontstekingsremmende en immuuncomprimerende eigenschappen, en regelmatig voorgeschreven bij de acute behandeling van autoimmuun ziektes zoals multipale sclerose. De bijwerkingen van methylprednisolon staan hierboven beschreven.

Clemastine: hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid, slapeloosheid, duizeligheid, droge mond, gastralgie, misselijkheid, diarree en obstipatie.

Venapuntie: een katheter in een bloedvat plaatsen voor de toediening van studiemiddelen en voor het afnemen van bloed kan zorgen voor pijn en klachten als bloeding, blauwe plekken, duizeligheid, flauwvallen, ontsteking van de ader en infectie.

Naar verwachting is er geen voordeel voor de proefpersonen te behalen in deze studie. De ontwikkeling van 2B3-201 kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische mogelijkheden voor behandeling van autoimmuun ziektes in de hersenen.

Contactpersonen

Publiek

to-BBB technologies BV

J.H. Oortweg 19
Leiden 2333 CH
NL

Wetenschappelijk

to-BBB technologies BV

J.H. Oortweg 19

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)

Gezonde vrijwilligers (cohorten 1-7):

1. Gezonde mannelijke (cohorten 1-6) en vrouwelijke (cohort 7) vrijwilliger, 18 tot 45 jaar. Gezond is gedefinieerd door de afwezigheid van een actieve of chronische ziekte, bepaald door een gedetailleerde medische en chirurgische voorgeschiedenis, volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale waarden, 12-leads ECG, hematologie, bloedchemie en urine-onderzoek.

2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², met een minimumgewicht van 50 kg.

3. De proefpersoon kan meedoen en is bereid schriftelijke toestemming te geven, en te voldoen aan de voorwaarden van de studie.;MS patiënten (cohorten 8 en 9)

1. Leeftijd: 18 tot 65 jaar oud, zowel vrouwen als mannen

2. Patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), gedefinieerd als hieronder, met een acute exacerbatie, die naar oordeel van de behandelend arts, met een 3-5 dagen kuur met een hoge dosis methylprednisolon zouden moeten worden behandeld

o Patiënten met Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS).

o Patiënten met Secundaire Progressieve Multiple Sclerosis (SPMS) en hier bovenop relapses.

o Patiënten met klinisch geïsoleerde syndromen (CIS) die volgens de 2010 McDonald criteria op de MRI scan uitzaaiing van laesies in tijd en oppervlak laten zien op de MRI scan.

3. De proefpersoon kan meedoen en is bereid schriftelijke toestemming te geven, en te voldoen aan de voorwaarden van de studie. De proefpersoon begrijpt dat testen tijdens keuring en evaluaties niet onderdeel zijn van routine zorg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers:

1. Proefpersoon die niet bereid is anticonceptie te gebruiken gedurende het onderzoek, en tot 3 maanden na de laatste toediening in het onderzoek.
2. Proefpersonen met een positieve drugtest bij screening of voor toediening.
3. Proefpersoon met een voorgeschiedenis (tot 3 maanden voor de screening) van alcoholconsumptie van gemiddeld meer dan 2 standaard drankjes (1 standaard drankje is 10 gram alcohol). Alcoholconsumptie is verboden tijdens de uitvoer van studie, en 2 dagen voor de screening en doseringsdagen.
4. Proefpersoon heeft klachten of een voorgeschiedenis van een significante ziekte inclusief (maar niet beperkt tot) neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastrointestinale, lever- of nier-aandoening.
5. Proefpersoon heeft een positieve test voor Hepatitis B surface antigen (HBsAg), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of human immunodeficiency virus antilichaam (HIV Ab) bij screening.
6. Proefpersoon heeft een systolische bloeddruk hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, en/of een diastolische bloeddruk hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg.
7. Proefpersoon gebruikt medicijnen (voorgeschreven of over-the-counter [OTC]), vitamines, mineralen, kruiden, en voedingssupplements binnen 21 dagen voor toedienen van het onderzoeksmiddel. Uitzondering is paracetamol (tot 4 g/dag).
8. Het gebruik van CYP3A4-remmende producten, inclusief quininehoudende dranken (bitter lemon en tonic water) binnen 21 dagen voor toediening van studiemedicatie.
9. Het gebruik van grapefruit, grapefruitsap, grapefruit-houdende producten, Seville sinasappelen, of pomelo-houdende producten, binnen 14 dagen voor dag -1.
10. Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumuitslagen (inclusief lever en nierwaarden, volledig bloedbeeld, chemie en urineonderzoek), als zodanig beoordeeld door de onderzoeker. In het geval van onduidelijke of twijfelachtige resultaten zullen testen die bij de screening zijn gedaan worden herhaald voor randomisatie om geschiktheid te bevestigen, of als klinisch irrelevant beoordeeld worden.
11. Medewerking in een onderzoek met een middel binnen 3 maanden voor de screening.
12. Bloeddonatie van 500 mL binnen 3 maanden voor de screening.
13. Gelijktijdige bestaan van een ziekte of aandoening die invloed kan hebben, of waar de behandeling van invloed kan hebben op de uitvoer van de studie, of dat het naar de mening van de onderzoeker een onacceptabel risico kan hebben op de proefpersoon.
14. Proefpersoon rookt meer dan 10 sigaretten per dag, of een ander tabaksproduct met het equivalent van 10 sigaretten per dag, voor de screening.
15. Klinisch significant abnormaal ECG, als zodanig beoordeeld door de onderzoeker.
16. Huidige of recente (binnen 1 maand voor de keuring) infectie of ontsteking.
17. Recente (binnen 3 maanden voor de keuring) vaccinatie
18. Een positieve Mantouxtest van 5 mm of groter.
19. Elke bevestigde significante allergische reactie (urticaria of anafylactische shock) op (genees)middelen, of meerdere allergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).
20. Onbereidheid of onmogelijkheid om te voldoen aan het protocol.
21. Elke proefpersoon die zwanger is of borstvoeding geeft. Een urine test wordt gedaan bij alle fertile vrouwelijke vrijwilligers (gedefinieerd als < 2 jaar na laatste menstruatie en niet

chirurgisch steriel) voor start van het onderzoek.

22. Voor vruchtbare vrouwelijke vrijwilligers en mannelijke vrijwilligers die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of met vruchtbare vrouwelijke partners is de afwezigheid van effectieve, non-hormonale anticonceptiemethodes (intrauterine anticonceptie, barriere methode met een spermicide) zal een contraindicatie zijn. ;MS patients (cohorten 8 en 9)

1. Eerdere acute exacerbaties en/of corticosteroid behandeling of ACTH < 1 maand voor de huidige exacerbatie.

2. Hypersensitiviteit voor methylprednisolon.

3. Eerder gebruik van immunosuppressieve behandelingen of ziekte beïnvloedende middelen anders dan interferon-beta, glatiramer acetaat, fingolimod, dimethylfumaraat of teriflunomide binnen 12 maanden van de index episode. Subjects mogen hun huidige behandeling met interferon, glatiramer acetaat, fingolimod, of teriflunomide continueren tijdens de studie.

4. Non-steroid ontstekingsremmende middelen, zoals salicylzuur, moeten worden vermeden tijdens de toediening van de steroidbehandeling. Als het absoluut nodig is, zijn ze toegestaan om interferon bijwerkingen te behandelen, als de patient niet op acetaminofen/paracetamol reageert.

5. Huidige of recente (binnen 30 dagen van de studiebehandeling) behandeling met een ander experimenteel middel of in een andere experimentele studie

6. Een psychiatrische aandoening

7. Voorgeschiedenis van significante cardiale, gastrointestinale, pulmonale, lever- of nietaandoening, of actieve immuuncomprimerende ziekte.

8. immuun deficiente of een nadere medische aandoening die corticosteroid behandeling contraindiceerd.

9. Elke proefpersoon die zwanger is of borstvoeding geeft. Een urine test wordt gedaan bij alle fertile vrouwelijke vrijwilligers (gedefinieerd als < 2 jaar na laatste menstruatie en niet chirurgisch steriel) voor start van het onderzoek.

10. Voor vruchtbare vrouwelijke vrijwilligers en mannelijke vrijwilligers die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of met vruchtbare vrouwelijke partners is de afwezigheid van effectieve, non-hormonale anticonceptiemethodes (intrauterine anticonceptie, barriere methode met een spermicide)

11. Lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen die invloed hebben op de geplande behandeling, effect heeft op de bereidheid van de patient, of die de patient een verhoogd risico zou kunnen geven op behandeling-gerelateerde complicaties.

12. Bekende hypersensitiviteit voor (onderdelen van) 2B3-201 (bijvoorbeeld PEG, Cholesterol, HSPC of GSH).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Anders

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-11-2013
Aantal proefpersonen:	54
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	2B3-201
Generieke naam:	2B3-201
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solu-medrol
Generieke naam:	methyprednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tavegyl
Generieke naam:	clemastine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2014
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	EUCTR2013-004077-28-NL
CCMO	NL46479.056.13