

Gerandomiseerd dubbel blind placebo-gecontroleerd klinisch veiligheid, tolerantie, farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek naar het effect van continue intraveneuze doses van EA-230 op het aangeboren immuunsysteem tijdens experimentele humane endotoxinemie

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Deel 1: het vaststellen van de veiligheid, tolerantie en farmacokinetische en dynamische respons van een constante toediening van EA-230 in gezonde proefpersonen. Deel 2: het vaststellen van de dosis en plasma gerelateerde relatie van een constante...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40791

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacokinetiek en dynamiek van EA230 tijdens endotoxinemie

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

inflammatoire respons

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exponential Biotherapies inc.

Overige ondersteuning: EBI Anti Sepsis B.V

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute nierschade, EA-230, Endotoxinemie, Ontstekingsreactie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel 1: veiligheid en tolerantie van EA-230

Deel 2: Modulatie van EA-230 op de LPS-geïnduceerde acute systemische ontstekingsreactie. Gedefinieerd als de verandering van de oppervalkte onder de curve en de concentratie*tijd curve van TNF- α

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

Pharmacokinetiek van EA-230

-Bloed plasma spiegels en indien mogelijk van de metabolieten, AUC, C_{max}, terminale t_{1/2}, Cl, V.

-Urine excretie profiel van EA-230 en indien mogelijk van de metabolieten.

Vitale parameters

-bloed druk

-hart frequentie

Bijwerkingen

Veiligheidsparameters

- lokale tolerantie bij de intraveneuze infusieplaats.
- Lab waarden: Hb, Ht, Leukocyten, trombocyten, Leukocyten differentiatie, natrium, kalium, creatinine, ureum, AF, ALAT, ASAT, gGT, CK, CRP.
- Hartfilmpje (ECG), bij begin, na IMP toediening en 7 tot 8 uur na IMP toediening

Deel 2:

Modulatie van EA-230 op de LPS-geïnduceerde acute systemische ontstekingsreactie. Gedefinieerd als de verandering van de oppervlakte onder de curve en de concentratie*tijd curve van andere cytokines (IL-6 en IL-10)

Modulatie van EA-230 op de LPS-geïnduceerde leucocyten reactie. Gedefinieerd als het totaal aantal witte bloedcellen, totaal aantal neutrofielen en totaal aantal monoccyten.

Modulatie van EA-230 op markers van ontsteking-geïnduceerde nierschade.

- Urine excretie van NGAL, KIM-1, cystatin C, micralbumine, creatinine en ureum
- Plasma concentratie van creatinine, ureum en NGAL in plasma

Modulatie van EA-230 op de nierfunctie

- GFR gemeten door de klaring van iohexol

Pharmacokinetiek van EA-230

- Bloed plasma spiegels van EA-230 en indien mogelijk van de metabolieten, AUC, Cmax, terminale t_{1/2}, Cl, V.
- Urine excretie profiel van EA-230 en indien mogelijk van de metabolieten.

Vitale parameters

- bloed druk,
- hart frequentie

Bijwerkingen

Veiligheids parameters

- lokale tolerantie bij de intraveneuze infusieplaats.
- Lab waarden: Hb, Ht, Leukocyten, trombocyten, Leukocyten differentië, natrium, kalium, creatinine, ureum, AF, ALAT, ASAT, gGT, CK, CRP.
- Hartfilmpje (ECG), bij begin, na IMP toediening en 7 tot 8 uur na IMP toediening

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EA-230 is een nieuwe farmacologisch bestandsdeel, dat onder ontwikkeling is door een Exponential Biotherapies inc., voor de behandeling van de systemisch inflammatoire respons bij bijvoorbeeld sepsis en grote operatieve ingrepen. De anti-inflammatoire werking van EA-230 in deze toestanden van systemische inflammatoire respons (SIRS) zou beschermend kunnen werken voor de aan SIRS geassocieerde orgaanschade zoals met name acuut nierfalen. Het is een 4 peptide groot eiwit ontwikkeld uit het humane gonadotrope hormoon(HCG, met een halfwaardetijd van minder dan 15 minuten. De anti-inflammatoire werking is aangetoond in eerdere uitgebreide pre-klinische ex-vivo en dier modellen gedurende een acute systemische ontstekingsreactie. In eerder humaan onderzoek is de werking en veiligheid van het middel aangetoond met enkelvoudige doseringen. Gezien de korte halfwaardetijd zou een continue toediening over een langere periode mogelijk effectiever zijn, daarom zullen wij een additionele fase1 studie uitvoeren met 3 verschillende doseringen. Aan de hand van deze gegevens zal de toediening vervolgens getest worden in een LPS-geïnduceerde acuut systemische inflammatoire toestand.

(voor uitgebreidere toelichting zie de engelse versie)

Doel van het onderzoek

Deel 1: het vaststellen van de veiligheid, tolerantie en pharmacokinetische en dynamische repsons van een constante toediening van EA-230 in gezonde proefpersonen.

Deel 2: het vaststellen van de dosis en plasma gerelateerde relatie van een constante toediening van EA-230 op de LPS-geïnduceerde systemische ontstekingsreactie.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit twee gedeelten, beide met een prospectief, monocentrisch, dubbel blind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd karakter. Het eerste gedeelte is een fase 1 trial met een enkele dosering van EA-230 bij gezonde vrijwilligers. In sequentiele groepen zullen oplopende doseringen van het middel worden getest (30, 90 en 180 mg/kg). Elke behandel groep bestaat uit 8 vrijwilligers (6 actieve medicatie, en 2 placebo)

In deel 2 zal deze toediening gecombineerd worden met de intraveneuze toediening van een lage dosis E-Coli endotoxine (LPS) (2ng/kg). Ook hier zullen sequentieel de 3 doseringsgroepen worden getest. Elke behandelgroep bestaat uit 12 vrijwilligers (8 actieve medicatie, 4 placebo)

In totaal zullen dus 60 proefpersonen onderzocht worden in deze twee-delige studie.

Inschatting van belasting en risico

Risico's omtrent farmaceutische bestandsdeel EA-230: In het eerste gedeelte van ons onderzoek zullen we de dosis EA-230 per continu infusie en in drie verschillende oplopende doses toedienen. Ondanks dat hierbij geen hogere berekende plasma concentratie bereikt zal worden als bij een eerdere studie bij gezonde vrijwilligers, zouden voornamelijk onbekende en wellicht dosis gerelateerde bijwerkingen kunnen optreden. Tot nu toe hebben eerdere studies bij gezonde vrijwillers een uitstekend veiligheidsprofiel laten zien en zijn er geen bijwerkingen bekend.

Risico's omtrent endotoxine toediening: Toediening gaat gepaard met symptomen gelijkend aan die van een griep, (koorts, koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn, rugpijn en verminderde eetlust en misselijkheid, verlaging van de bloeddruk en een verhoogde hartslag) met een maximum na 90 minuten en een duur van ongeveer 2 a 3 uur. Vanwege een lichte daling in bloeddruk zou een collaps kunnen optreden.

Risico's omtrent invasieve ingrepen: Bij het inbrengen van een infuus kan een mogelijke bloeditstorting optreden. Tevens met het inbrengen van een arteriele canulle in de pols kan een bloeditstorting ontstaan of een latere bloeding

optreden.

Onze mening is dat de risico's verbonden aan deelname in deze studie laag zijn, we hebben hierbij ons uiterste best gedaan om de risico's zo minimaal mogelijk te houden en om zo adequaat mogelijk in te kunnen grijpen bij mogelijke bijwerkingen. EA-230 is tot nu toe goed getolereerd in gezonde vrijwilligers tot doses van 90 mg/kg*dag. Wij zullen onze toediening met een constante lage infusie snelheid toedienen over 2 uur. Hierbij zal naar berekening een minder hoge maximale plasma concentratie bereikt worden. Het geeft ons ook de mogelijkheid bij eventuele bijwerkingen de infusie te stoppen waarna bijwerkingen meest waarschijnlijk snel zullen verdwijnen vanwege de zeer korte halfwaardetijd van het middel (minder dan 15 minuten). Verder hebben we uitgebreide ervaring met het omgaan en inschatten van mogelijke bijwerkingen van LPS-administratie.

Iohexol en PAH administratie worden beschouwd als veilig, de meest waarschijnlijke bijwerkingen die kan optreden is een allergische reactie waarvoor capabele artsen aanwezig zijn om dit op te vangen. Hierom zijn wij van mening dat de risico's acceptabel zijn en niet opwegen tegen de wetenschappelijke en medische relevantie van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Exponential Biotherapies inc.

Kneuterdijk 2
Den Haag 2514 EN
NL

Wetenschappelijk

Exponential Biotherapies inc.

Kneuterdijk 2
Den Haag 2514 EN
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. Geschreven informed consent om deel te nemen aan de trial vóór elke studie verplichte procedure.
2. proefpersonen met een leeftijd tussen 18 en 35 jaar, voor het tweede gedeelte van de studie alleen mannelijke proefpersonen
3. proefpersonen en hun partners stemmen in met een betrouwbare manier van anti-conceptie gedurende de start van de studie tot 3 maanden na de toediening van studie-medicijn toediening.
4. BMI tussen 18 en 30 kg/m², met een lichaamsgewicht ondergrens van 50kg
5. Gezond verklaard, vastgesteld aan de hand van medische voorgeschiedenis, medisch lichamelijk onderzoek, vitale parameters, 12-afleidings electrocardiogram en klinische lab waarden
6. Negatief testresultaat voor hard drugs gebruik uit de urinescreening tijdens het screeningonderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onbereidheid om zich te onthouden van alle medicatie, recreatieve drugs gebruik, en gebruik van anti-oxidant vitamine supplementen gedurende het beloop van de studie en 7 dagen voor aanvang van de eerste studie dag.
2. Onbereidheid om zich te onthouden van cafeïne, nicotine of alcohol geduren
3. Voorgaande deelname als proefpersoon in een trial waarbij LPS werd toegediend
4. operatie of trauma met significant bloedverlies of bloed donatie 3 maanden voor aanvang van de studie
5. Medische voorgeschiedenis, tekenen of symptomen van cardiovasculaire ziekte, met name:
 - verleden met frequente vaso-vagale collapsen of van orthostatische hypotensie.
 - een pols van ≤ 45 of ≥ 100 slagen/minuut in rust.
 - hypertensie (RR systolisch >160 of RR diastolisch >90)

- hypotensie RR systolisch <100 of RR diastolisch <50)
- geleidingsstoornissen op het ECG bestaande uit een 1ste graads AV-blok of een complex bundeltakblok
- 6. Nierfunctie stoornissen: plasma creatinine >120 µmol/L
- 7. Leverfunctie waardes (alkaline phosphatase, AST, ALT en/of γ-GT) meer dan 2x boven de bovengrens van de normaal waarde

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-01-2015
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	EA-230

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2015
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	EUCTR2014-002481-78-NL
CCMO	NL49674.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	26-06-2015
Totaal aantal deelnemers:	60