

Gerandomiseerd, dubbel blind, placebo- en actieve controle, 3-weg crossover studie in gezonde vrijwilligers met als doel de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intra-veneus toegediende ENX-201.

Gepubliceerd: 27-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

PK van MPHS (methylprednisolone hemisuccinate) en van MP (methylprednisolone)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46131

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek studie met ENX-201.

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multiple Sclerose (MS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EnhanX Biopharm Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Liposoom, Methylprednisolon, Multiple Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De plasma concentratie van MPHs en van MP, de PK karakteristieken van MPHs vergelijken met die van MP (active comparator) (AUC0 Cmax * als primaire maat).

Secundaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen die door de behandeling optreden (Treatment-emergent adverse events TEAEs), infusie reacties, veiligheidswaardes, vitale functies, ECG, lichaamsgewicht, gelijktijdige medicatie, lichamelijk onderzoek.
- Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)-scores bij ENX-201 in vergelijking met de LSEQ-scores van MPs en van de placebo.
- Veranderingen in ACTH concentraties bij ENX-201 in vergelijking met de veranderingen in de ACTH concentratie bij behandeling met MPs en placebo.
- Veranderingen in aantal lymfocyten + differentiatie bij ENX-201 in vergelijking met de verandering gezien na MPs en de placebo toediening.
- Complement (AP50, C3d en MBL) en ontstekingsparameters (C-reactive protein [CRP], erythrocyte sedimentation rate [ESR]).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Gerandomiseerd, dubbel blind, placebo- en actieve controle, 3-weg crossover stud ... 30-06-2025

Methylprednisolon hemisuccinaat (MPhs) wordt aan RRMS (relapse-remitting multiple sclerosis) patiënten gegeven bij een acute terugval. MPhs wordt intraveneus in een hoge dosering toegediend (500-1000 mg per dag gedurende 3 tot 5 dagen; om therapeutische doses in het CZS te bereiken, de medicatie moet over de bloed-hersenbarrière). De hoge dosering vereist een lange infusie die als ongemakkelijk ervaren kan worden door de patiënt. Daarnaast kan een hoger dosering mogelijk zorgen voor bijwerkingen zoals slapeloosheid, depressie en prikkelbaarheid.

ENX-201 wordt ontwikkeld om de afgifte van methylprednisolon in het CZS te vergemakkelijken. Om dit mogelijk te maken is de in water-oplosbare prodrug van methylprednisolon, MPhs, verpakt in een glutathion (GSH) gePEGyleerde liposoom (G-Technology®). De verbeterde transport van geneesmiddelen naar de hersenen wordt gemedieerd door glutathione-transporters in de BBB, die het glutathiongepegyleerde liposoom via deze barrière transporteert. De nieuwe formulering van ENX-201 met glutathion (GSH) gePEGyleerd liposoom heeft naar verwachting een langere halfwaardetijd, een lagere Cmax en dus een beter veiligheidsprofiel en farmacodynamische effecten die langer duren in vergelijking met methylprednisolon. Deze studie onderzoekt onder andere het PK-profiel van ENX-201.

Doel van het onderzoek

PK van MPhs (methylprednisolone hemisuccinate) en van MP (methylprednisolone)

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, placebo en actieve comparator- controlled, 3-way cross-over studie met 3 verschillende behandelingen in 6 sequenties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ENX-201 en Solu-medrol.

Inschatting van belasting en risico

Dosering van methylprednisolon: kortdurend gebruik van MP kan aan natriumretentie gerelateerde gewichtstoename en vochtophoping, hyperglykemie en glucose-intolerantie veroorzaken, gastro-intestinale bijwerkingen (voornamelijk met oraal gebruik) en stemmingswisselingen, zoals slapeloosheid en angst, cognitieve bijwerkingen zoals verminderde geheugen en soms zelfs psychose. Bovendien kan langdurig gebruik leiden tot verminderde botdichtheid, het dunner worden van de huid, cataract, diabetes en gevoeligheid voor infectieziekten vanwege het immuunonderdrukkende werking.

ENX-201 dosering: ENX-201 is een glutathione gePEGyleerde liposomale

methylprednisolon formulering ontworpen om de afgifte van methylprednisolon (MP) aan de hersenen te verbeteren. De verschillende aspecten van deze formulering zijn al uitgebreid onderzocht, waaronder methylprednisolon, glutathion, gePEGyleerde liposomen en glutathion gePEGyleerde liposomen. Tijdens de CHDR1312, een studie met 2B3-201, een zeer vergelijkbare middel, waren er infusie gerelateerde reacties opgetreden tijdens het start van de infusie; zoals dyspnoe, tachypnea, pijn op de borst en rugpijn. Alle bijwerkingen waren mild en tijdelijk, ook waren de bijwerkingen na het aanpassen van de infusiesnelheid snel voorbij. De waargenomen infusiereacties kwamen goed overeen met symptomen van complementactivatie-gerelateerde pseudo-allergie (CARPA). De relatie tussen afgifte van liposomale geneesmiddelen en CARPA is goed bekend en de waargenomen symptomen in deze studie komen overeen met die eerder beschreven door anderen.

Vena punctie: het inbrengen van een cannula voor het toedienen van het onderzoeksmiddel en voor het afnemen van bloed kan pijnlijk en ongemakkelijk zijn, ook kan deze leiden tot bloeden, blauwe plekken, duizeligheid, flauw vallen, ontstekingen van de ader en infectie.

Contactpersonen

Publiek

EnhanX Biopharm Inc.

Xingshan Road, Neihu District 3F, No 124
Taipei City 11503
TW

Wetenschappelijk

EnhanX Biopharm Inc.

Xingshan Road, Neihu District 3F, No 124
Taipei City 11503
TW

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)

Fitzpatrick huid type 1-4 (inclusief).

Leeftijd tussen 18 en 60 jaar (inclusief).

Goede algemene gezondheid.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Rokers die meer dan 10 sigaretten of equivalente tabaksproducten per dag roken.
- Meer dan matig alcoholgebruik. Gedefinieerd als gemiddeld 21 eenheden per week of meer dan 3 eenheden per dag voor mannen, en gemiddeld 14 eenheden per week of meer dan 2 eenheden per dag voor vrouwen.
- Gebruik van medicijnen (op recept of over de toonbank), behalve anticonceptie, vitamines, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 21 dagen voor de eerste dosering.
- Geschiedenis van overgevoeligheid voor medicijnen, astma, urticaria, allergie voor 1 of meer geneesmiddelen, momenteel last van hooikoorts; hooikoorts is aanvaardbaar als vrijwilliger op dit moment geen last heeft hiervan.
- Positief testen voor antilichamen tegen het humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B-virus-oppervlakte-antigeen of antilichamen tegen hepatitis-C-virussen.
- Positief testen voor tuberculose.
- Vruchtbare vrouwen die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Mannelijke proefpersonen, die niet steriel zijn, en gemeenschap hebben met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, moeten gedurende de studie betrouwbare anticonceptie gebruiken.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-10-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ENX-201 300mg intraveneus
Generieke naam:	Methylprednisolon 300mg
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	placebo:5% dextrose in water solutie intraveneus
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solu-medrol 300mg intraveneus
Generieke naam:	Methylprednisolon 300mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2018
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	EUCTR2018-000854-24-NL
CCMO	NL67468.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-11-2019

Datum resultaten gemeld: 09-10-2020

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

30-09-2020