

Een First-In-Human gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en pharmacodynamiek van enkelvoudige oplopende doseringen van STR-324 in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 18-12-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Om de veiligheid, dragelijkheid en effectiviteit van STR-324 infusies in gezonde vrijwilligers te onderzoeken. Primaire doel (deel 1 en 2)- Om de veiligheid en dragelijkheid van STR-324 te onderzoeken en karakteriseren, als toegediend in een 4 uur (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46459

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

First-In-Human PainCart onderzoek naar STR-324

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Pijn

Aandoening

Pain

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stragen France

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gezonde vrijwilligers, pharmacodynamiek, pharmacokinetiek, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dragelijkheid/veiligheid uitkomsten

Behandelingsafhankelijke (serieuze) bijwerkingen (SAEs), zullen worden gedocumenteerd, met het oog op incidentie, aard, ernst van het moment dat de deelnemer het toestemingsformulier ondertekent tot de nakeuring (eind van de studie).

De volgende uitkomsten zullen worden bepaald op de tijdpunten die zijn aangegeven in het schema van testen.

* Klinisch laboratoriumonderzoek

o Hematologie

o Chemie

o stolling

o urineonderzoek

* Vitale functies (liggend en staand)

- o hartfrequentie (bpm)
- o Systolische bloeddruk (mmHg)
- o Diastolische bloeddruk (mmHg)
- o Ademhalingsfrequentie
- o SpO₂
- o Temperatuur
- * ECG
- o hartfrequentie (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF.
- * Continue cardiale Holter monitoring (van 30 min voor doseren tot het eind van toediening van het onderzoeksmiddel).
- o Minimale hartfrequentie
- o Maximum hartfrequentie
- o Gemiddelde hartfrequentie
- o Aantal enkele supraventriculaire ectopische complexen
- o Aantal gekoppelde supraventriculaire ectopische complexen
- o Aantal enkele ventriculaire ectopische complexen
- o Aantal gekoppelde ventriculaire ectopische complexen
- o Langste RR pauze
- o Aantal RRs > 2.0 sec
- * Urine productie (L/24h)
- * Angiotensine 2 in plasma (pg/mL)

Secundaire uitkomstmaten

Pharmacokinetische uitkomsten (plasma en urine)

Pharmacodynamische uitkomsten Part 1

PainCart

Analogue Scale (VAS)

Opioid effecten

- * VAS Bond & Lader (alertheid, kalmte, stemming)
- * VAS Bowdle (interne perceptie, externe perceptie, 'high gevoel')

Pharmacodynamische uitkomsten Part 2

PainCart

- * Thermal Pain (Normal Skin): Pain Detection Threshold (PDT).
- * Electrical pain Stair and Burst (pre-cold pressor): Pain Tolerance Threshold (PTT).
- * Pressure Pain: Pain Tolerance Threshold (PTT).
- * Cold Pressor: Pain Tolerance Threshold (PTT).
- * UVB model Thermal pain (Normal skin): Pain Detection Threshold (PDT)
- * UVB model Thermal pain (Eerythema skin): Pain Detection Threshold (PDT)

NeuroCart

- * Saccadic eye movement
- * Smooth pursuit eye movement
- * Adaptive tracking
- * Body sway

- * N-Back

- * Pharmaco-EEG: power (ogen dicht, ogen gesloten)

Opioid effecten

- * Pupillometrie

- * VAS Bond & Lader (alertheid, kalmte, stemming)

- * VAS Bowdle (interne perceptie, externe perceptie, 'high gevoel')

- * 49-vragen Addiction Center Research Inventory (ARCI)

- * Bowel Function Index [BFI]

Enzyme activiteit

- * Aminopeptidase N (APN) (plasma)

- * Big Endothelin-1 (Big-ET-1) (plasma)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nociceptie is gedefinieerd als het vermogen van een organisme om schadelijke stimuli te detecteren (Wall en Melzack, 2000). Het betreft een neurale proces, voor de analyse van de externe stimuli om gevaarlijke pijnlijke situaties te vermijden die fysieke schade kunnen veroorzaken. Bij gezonde mensen wordt dit neurale proces gereguleerd door endo-morfines, waaronder enkefalines, die een belangrijke rol spelen bij het moduleren van pijn. Deze natuurlijke modulatie is echter van korte duur. Enkephalinen worden intracellulair gesynthetiseerd door enzymatische verwerking van de van het gen afgeleide precursor preproenkephaline (Penk1). Opgeslagen in grote synaptische vesikels, worden enkefalines vrijgegeven door een Ca^{2+} + afhankelijk exocytose mechanisme. Buiten de cellen hebben enkephalines een wisselwerking met opioïde receptoren gedurende een korte tijd, daarna wordt hun werking verstoord door de gelijktijdige werking van twee zinkmetallopeptidasen - NEP en APN - die enkefaline-achtige metabolieten genereren. Deze twee peptidasen splitsen

enkefalines en dragen aldus bij aan de modulatie van de nociceptieve signalering en verwerking. Het verhogen van de biologische beschikbaarheid van enkefalines door het remmen van APN en NEP is een nieuw therapeutisch paradigma bij het behandelen van pijn. Er zijn kleine chemische moleculen beschreven die de mogelijkheid hebben om zowel peptidasen APN als NEP te remmen, genaamd Dual Enkefalinase-remmers of DENKI's. DENKI's hebben het voordeel dat ze alleen actief zijn wanneer enkephalinen worden geproduceerd als reactie op pijnsensatie (Roques et al., 2012).

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid, dragelijkheid en effectiviteit van STR-324 infusies in gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Primaire doel (deel 1 en 2)

- Om de veiligheid en dragelijkheid van STR-324 te onderzoeken en karakteriseren, als toegediend in een 4 uur (Part 1) en 48 uur (part2) durend infuus.

Secundaire doel (deel 1 en 2)

- Om de farmacokinetiek in plasma en urine vast te stellen van STR-324 en de belangrijkste metaboliet
- Om de farmacodynamiek van STR-324 vast te stellen met behulp van pijntesten.
- Om te kijken naar de farmacokinetiek/farmacodynamiek relatie van elk geobserveerd effect van STR-324 op elk meetmoment.
- Om te onderzoeken of er off-target opioïd effecten zijn van STR-324, inclusief standaard cognitieve testen (deel 1 en 2) en een pupilmeting deel 2)

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, first-in-man geneesmiddelenonderzoek (phase 1), dubbelblind, placebo-gecontroleerd, tweedelig, toenemende dosis studie in gezonde vrijwilligers.

Deel 1

Deel een van de studie wordt uitgevoerd als een partiele crossover met een simultaan verlopend doseerschema in 30 gezonde mannelijke vrijwilligers. In totaal worden 8 verschillende doses toegediend via een infuus gedurende 4 uur, verdeeld over twee groepen deelnemers. Elke groep bestaat uit 15 deelnemers die gerandomiseerd zijn in een 12:3 ratio (actief vs placebo). Tussen de groepen wordt een interim analyse van de veiligheid gedaan.

Deel 2

Deel twee van de studie wordt uitgevoerd als een parallele studie in 48 gezonde mannelijke vrijwilligers verdeeld over 3 groepen van 16 deelnemers. Drie doseringen worden toegediend via een infuus gedurende 48 uur, doses worden

gebaseerd op de dragelijkheid en verwachte effect in deel 1 van de studie. Deelnemers worden gerandomiseerd in een 12:4 ratio (actief vs placebo).

In beide studiedelen wordt de eerste toediening van het onderzoeksmiddel gedaan volgens een sentinel procedure: de eerste twee deelnemers worden gerandomiseerd, waarbij 1 placebo en 1 het actieve middel krijgt, met een 24 uren observatie periode voorafgaand aan het doseren van de rest van de deelnemers van de groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel 4 uur durend continu infuus (deel 1) en 48 uur durend continue infuus (deel 2) van STR-324 of placebo. In deel 1, worden 8 verschillende dosis toegediend in 40 mL gedurende 4 uur. In deel twee is een 48 uur durende infusie van 480 mL. Vergelijkend middel Intraveneuze zoutoplossing (NaCl 0.9%) zal worden gebruikt als placebo.

Inschatting van belasting en risico

De risico's die gepaard gaan met de toediening van STR-324 aan mensen zijn nog niet geïdentificeerd, omdat dit de eerste toediening bij de mens zal zijn. Alle geneesmiddeltoedieningen zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. De voorgestelde FIM-studie bestaat uit een toediening van een enkele dosis, met nauwlettend toezicht op de vitale functies van vrijwilligers tijdens en in de 26 uur na toediening. Het bewaken van de vitale functie omvat het bewaken van de ademhalingsfrequentie, ECG, pupilgrootte (deel 2) bloeddruk en hartslag. Aldus zullen de deelnemers nauwlettend worden gevolgd op eventuele bijwerkingen tijdens de verschillende doseringen. Daarom zal zorgvuldige observatie en medische behandeling het eventuele risico in dit onderzoek minimaliseren. Voor beide onderzoeksdelen zullen de eerste toedieningen worden gedoseerd met behulp van een sentinel-benadering: de eerste twee patiënten zullen willekeurig worden ingedeeld om 1 placebo en 1 actief te krijgen en gedoseerd met een observatieperiode van 24 uur voorafgaand aan het doseren van de resterende proefpersonen van het dosisniveau. Voor een onmiddellijke behandeling van opioïde-achtige toxiciteit is naloxon, als specifiek antidotum voor stoffen die zijn gebonden aan μ - (en in mindere mate κ - en δ -) receptoren, ter plaatse beschikbaar.

Contactpersonen

Publiek

Stragen France

52, Rue de la Republique n/a
Lyon FR-69002
FR

Wetenschappelijk

Stragen France

52, Rue de la Republique n/a
Lyon FR-69002
FR

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. Schriftelijke toestemming verleend voor de studiegerelateerde handelingen.
2. Gezonde mannelijke vrijwilligers, leeftijd 18 tot 45 jaar, inclusief bij keuring.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij keuring, en met een minimum gewicht van 50 kg.
4. Alle mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de studie en moeten in staat zijn en bereid zijn deze anticonceptie voor tenminste 90 dagen te continueren na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
5. Kan communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid om de studie restricties te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwijzingen van een actieve of chronische ziekte of aandoening die kan interfereren met, of waarvan de behandeling interfereert met, de uitvoering van de studie, of die een onacceptabel risico voor de deelnemer geeft in de ogen van de onderzoeker [(volgend uit een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, controles (systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie, temperatuur), 12-lead elektrocardiogram (ECG)]. Kleine afwijkingen van de normaalwaarden in het laboratoriumonderzoek kunnen geaccepteerd worden, als de onderzoeker dit niet klinisch relevant vindt.
2. Klinisch significante afwijkingen, beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumonderzoek (inclusief leverwaarden en nierwaarden, compleet bloedbeeld, chemie, stolling en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige uitkomsten, kunnen de keuringsonderzoeken herhaald worden om de geschiktheid te bevestigen voor randomisatie of er de uitlagen kunnen als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde vrijwilligers.
3. Afwijkende nierfunctie (eGFR (MDRD) $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$).
4. Voorgeschiedenis van insulsten of epilepsie.
5. Acute ziekte (zoals misselijkheid, braken, koorts of diarree) binnen 7 dagen voor de eerste studiedag.
6. Positieve hepatitis B antigenen (HBsAg), Hepatitis B antilichamen, Hepatitis C antilichamen (HCV Ab), of humaan immunodeficientie virus antilichaam (HIV Ab) bij keuring.
7. Systolische bloeddruk (SBP) groter dan 140 of kleiner dan 90 mmHg, en diastolische bloeddruk (DBP) groter dan 90 of kleiner dan 50 mmHg gemeten in liggende positie bij keuring.
8. Afwijkende bevindingen in rust ECG bij keuring, gedefinieerd als:
 - QTcF > 450 of < 300 msec
 - Rust bradycardie (HR < 45 bpm) of tachycardie (HR > 100 bpm)
 - Aanwijzingen voor atriumfibrilleren, atriumflutter, compleet bundeltakblok, WPW syndroom, of cardiale pacemaker.
9. Gebruik van medicatie (op recept of van de drogist, binnen 14 dagen voor studiemedicatie toediening, of minder dan 5 keer de halfwaardetijd (als dat langer is). Gelimiteerd gebruik van niet voorgeschreven medicatie waarvan gedacht wordt dat het geen effect heeft op de proefpersoons veiligheid of de resultaten van de studie, worden mogelijk toegestaan nadat ze per casus zijn beoordeeld en bevestigd door de sponsor. Er worden geen uitzonderingen gemaakt voor pijnstillers (zoals paracetamol of ibuprofen).
10. Gebruik van vitamines, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen voor toediening van het onderzoeksmiddel, of minder dan 5 keer de halfwaardetijd (als dat langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de rationale goed gedocumenteerd is door de onderzoeker.
11. Deelname in een studie naar een experimenteel middel of apparaat binnen 3 maanden voor de eerste dosis.
12. Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen), of huidig gebruik van meer dan 21 units alcohol per week, drugsgebruik, of regelmatig gebruik van slaapmiddelen, hypnotica, tranquilizers of andere verslavende stoffen.
13. Positieve drugtest bij keuring of pre-dose.
14. Positieve alcoholblaastest bij keuring of pre-dose. Alcohol is niet toegestaan vanaf ten minste 24 uur voor keuring of pre-dose.
15. Roker van meer dan 5 sigaretten per dag voor keuring of gebruik van tabak producten die gelijk staan of meer zijn dan 5 sigaretten per dag en onvermogen om te stoppen met

roken tijdens het verblijf op de afdeling.

16. Overmatig gebruik van xantine (meer dan 8 koppen koffie of equivalent per dag).

17. Elke significante bevestigde allergische reactie (urticaria of anafylaxie), tegen elk geneesmiddel of meerdere geneesmiddelenallergieën (niet actieve hooikoorts is acceptabel).

18. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed, binnen 3 maanden voor keuring of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren gedurende de studie.

19. Elke factor, aandoening of ziekte die invloed kan hebben op de therapietrouw, studieuitvoer of interpretatie van de resultaten, zoals drugs of alcohol afhankelijkheid of psychiatrische ziekte.

20. Elke huidige klinisch significante bekende medische aandoening, in het bijzonder bestaande aandoeningen die invloed hebben op de gevoeligheid voor kou (zoals atherosclerose, Raynaud, urticaria, hypothyreoidie), of pijn (ziekte die pijn, hypesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie, neuropathie, etc. veroorzaakt).

21. Deelnemers die de pijntesten ondragelijk vinden bij keuring of een tolerantie hebben voor elke pijntest (kou, druk en elektrische test) bij meer dan 80% van de maximum input intensiteit.; Aanvullende exclusiecriteria (deel 2 (groepen 4 en 5))

22. Geschiedenis of aanwezigheid van post-inflammatoire hyperpigmentatie;

23. Donkere huid (Fitzpatrick huidtype IV, V of VI), acne, sproeten, tatoeages of littekens op de rug;

24. Een MED hoger dan 355 mJ / cm² bij screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-02-2018
Aantal proefpersonen:	78
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: STR-324
Generieke naam: n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2018
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	EUCTR2014-002402-21-NL
CCMO	NL63085.056.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 07-11-2018

Datum resultaten gemeld: 12-11-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

16-10-2019