

FIH gerandomiseerde, subject-geblindeerde, placebo gecontroleerde, enkelvoudige doseringen met oplopende dosis MHS552 om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek te onderzoeken in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 09-09-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De veiligheid, verdraagbaarheid en PK van het MHS552 te onderzoeken

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49201

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIH studie voor de veiligheid, verdraagbaarheid en PK van MHS552

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Teff-gedreven auto-immuunziekten en ontstekingsziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Gezonde vrijwilligers, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Alle veiligheidseindpunten (inclusief bevindingen van lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG-parameters, labresultaten en bijwerkingen)

Secundaire uitkomstmaten

PK-parameters van MHS552 na i.v. en s.c. enkele doses zoals C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{1/2}, V_z, CL en andere PK-parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksmiddel MHS552 bestaat uit (IL-2) moleculen die een single point mutatie (D49A) herbergen in het complement determining region 1 (CDR1) van de zware keten. Dit therapeutische Ab is ontworpen om selectief T-regulerende cellen (Tregs) te expanderen en dus Treg-gemedieerde immuunregulatie van T-effector (Teff) -responsen te herstellen. MHS552 bevindt zich in een vroege klinische ontwikkeling voor de behandeling van door Teff aangedreven auto-immuunziekten en ontstekingsziekten, zoals graft-versus-host disease (GvHD), type 1 diabetes (T1D) en vitiligo. Het doel van deze FIH-studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid, PK, immunogeniteit (IG) en PD te beoordelen van single ascending doses (SAD) van MHS552 gegeven door i.v. infusie en s.c. injectie bij gezonde proefpersonen. De resultaten zijn bedoeld om de verdere klinische ontwikkeling van MHS552 te ondersteunen door de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD te beoordelen in gereguleerde doseringen in toekomstige studies.

Doel van het onderzoek

De veiligheid, verdraagbaarheid en PK van het MHS552 te onderzoeken

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerd, subject-blinde, FIH-studie met gezonde proefpersonen. In de eerste 5 cohorten wordt het onderzoeksmiddel intraveneus toegediend en is er een sentinel groep bij elk cohort. In cohort 6-8 is er sprake van subcutane toediening.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MHS552, 2 verschillende toedieningsroutes; intraveneus en subcutane injectie

Inschatting van belasting en risico

MHS552 is nog niet eerder toegediend aan mensen maar de in vitro en in vivo farmacologie van MHS552 is zorgvuldig gekarakteriseerd in primaire menselijke cellen en muismodellen van T1D en GvHD. De toxicologie en farmacokinetiek werden ook uitgebreid bestudeerd bij ratten en cynomolgus apen, twee soorten die kruisreactief zijn. Gezien de beperkte klinische gegevens over de toediening van Treg-selectieve IL-2-muteïnen met verlenging van de halfwaardetijd voor mensen (AMG592 en RO7049665), worden de potentiële risico's in verband met menselijk gebruik van MHS552 afgeleid uit biologisch begrip van de IL-2-route, relevante niet-klinische bevindingen, de algemene risico's van therapeutische Ab-toediening en uitgebreide historische klinische ervaring met de hoge en lage dosis Proleukin®-behandelingsregimes. Op basis van de gegevens die zijn verkregen in niet-klinische toxicologische onderzoeken, omvatten mogelijke toxiciteiten die in aanmerking moeten worden genomen voor MHS552 omkeerbare hematologische effecten, huiduitslag en lymfatische of gemengde cellulaire infiltraten. Er wordt geen voordeel verwacht voor gezonde proefpersonen die aan dit onderzoek deelnemen. Het risico voor proefpersonen in deze studie wordt geminimaliseerd door naleving van de geschiktheidscriteria, sentinel dosering, nauwgezette klinische monitoring, frequente follow-up, minimale duur van het onderzoek (enkele dosis) en vooraf gespecificeerde stopregels. De afwezigheid bij deze gezonde proefpersonen van comorbide ziekte en gelijktijdige immunosuppressieve behandeling maakt een onpartijdige beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MHS552 mogelijk. Op basis van de klinische ervaring met een lage dosis Proleukin® en uit SAD FIH-onderzoeken van de langlevende IL-2 muteïnen AMG592 en RO7049665 bij gezonde proefpersonen waar geen klasse-specifieke risico's werden gemeld, wordt het risico met enkele lage dosis MHS552 gezien als acceptabel voor gezonde proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

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 vrouwelijke en mannelijke vrijwilligers met een leeftijd tussen de 18 en 45 (inclusief), die gezond zijn, beoordeeld aan de hand van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en lab testen bij de keuring en baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen die zwanger kunnen worden,
- geschiedenis van chronische of terugkerende infectieziekten of aanwijzingen voor tuberculose
- Vaccinaties met levende of geattenueerde pathogenen binnen een periode van 3 maanden vóór de eerste dosis
- Actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte of geschiedenis van auto-immuunziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-10-2019
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MHS552
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2021
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	EUCTR2018-004233-33-NL
CCMO	NL71107.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-07-2021
Datum resultaten gemeld: 18-05-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

18-03-2022