

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde enkelvoudige en meervoudige oplopende dosisstudie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van NT-0167 bij gezonde vrijwilligers te testen.

Gepubliceerd: 08-01-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair:- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van NT-0167 bij gezonde vrijwilligers te evalueren
Secundair:- Om het farmacokinetisch (PK) profiel van NT-0167 te evalueren bij gezonde vrijwilligers na toediening van enkele stijgende (SAD) en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49667

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAD en MAD van NT-0167 in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

ontstekingsstoornissen; neurodegeneratieve ziektes

Aandoening

inflammatory disorders and neurodegenerative diseases

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NodThera

Overige ondersteuning: Nodthera

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, NT-0167, Ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie / veiligheidseindpunten

* Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S) AE's)

* Klinische laboratoriumtests

o Hematologie

o Chemistry

o urineonderzoek

o Coagulatie

o Schildklierfunctietests

* Vitale tekenen

o Pulsfrequentie (bpm)

o Systolische bloeddruk (mmHg)

o Diastolische bloeddruk (mmHg)

o Ademhalingssnelheid (ademhalingen / min)

* Elektrocardiogram (ECG)

- o Hartslag (HR) (hsm), PR-, QRS- en QTcF-intervallen

- o Morfologische afwijkingen

- * Holter ECG (niet in Food cohort)

- * Fysiek onderzoek

- * Gewicht (alleen tijdens MAD-cohorten)

Farmacokinetische eindpunten

- AUCinf, AUClast, CL / F, Cmax, t1 / 2, tlag, tmax, Vz / F

Farmacodynamische eindpunten

- Inflammasoom-aangedreven cytokines in volbloed challenge-test:

- o IL-1*

- o IL-18

- o IL-6

- o TNF

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammasomen zijn grote multiproteïne-complexen die een sleutelrol spelen bij de aangeboren immuniteit door bij te dragen aan de productie van de pro-inflammatoire cytokines interleukin-1* (IL-1*) en IL-18 [Guo et al, 2016]. Deze cytokines veroorzaken een breed scala aan biologische effecten geassocieerd met infectie, ontsteking en auto-immuunprocessen. Ze worden beide geproduceerd als inactieve voorlopers, pro-IL-1* en pro-IL-18. pro-IL-1* en pro-IL-18 worden omgezet in IL-1* en IL-18 door caspase-1. Caspase-1 zelf wordt gesynthetiseerd als een zymogeen, pro-caspase-1, dat een autokatalytische

verwerking ondergaat die resulteert in twee subeenheden die de actieve caspase-1 vormen. Activering van caspase-1 vindt plaats binnen de inflammasomen na aanpassing.

Het best gekarakteriseerde inflammasoom is het NLRP3 (NOD-, LRR- en pyrinedomein dat eiwit 3 bevat; ook bekend als NALP3 en cryopyrin) inflammasoom. Het omvat het NLR-eiwit NLRP3, de adapter ASC (apoptose-gerelateerd vlekachtig eiwit) en pro-caspase-1. De algemene consensus is dat rijping en afgifte van IL-1* twee verschillende signalen vereist: het eerste signaal leidt tot synthese van pro-IL-1* en andere componenten van het inflammasoom, zoals NLRP3 zelf; het tweede signaal resulteert in de assemblage van het NLRP3-inflammasoom, activering van caspase-1 en rijping en secretie van IL-1*.

Activering van het NLRP3-inflammasoom kan worden veroorzaakt door tal van stimuli die chemisch en structureel heel verschillend kunnen zijn. Triggerende moleculen (pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen, PAMP's), zoals bacteriële lipopolysaccharide en schimmelzymosan, kunnen het NLRP3-inflammasoom activeren en IL-1*-secretie induceren in aanwezigheid van adenosinetrifosfaat (ATP) [Guo et al, 2016]. Naast PAMP's kan het NLRP3-inflammasoom worden geactiveerd door moleculen die zijn geassocieerd met stress of gevaar, waaronder kristallijne en deeltjesvormige stof (gevaar-geassocieerde moleculaire patronen of DAMP's).

NLRP3 ontstekingsremmers voor activering van het immuunsysteem worden ontwikkeld voor de behandeling van een reeks ontstekingsaandoeningen, waaronder CAPS, NASH, inflammatoire darmaandoeningen en neurodegeneratieve aandoeningen (bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson). Klinisch bewijs door IL-1*-modulatie, NLRP3-gain-of-function-mutatiegedreven ziekten en niet-klinisch bewijs door genetische manipulatie en farmacologische remming suggereert dat werkzaamheid kan worden bereikt over een reeks chronische ziekten door remming van NLRP3-ontsteking. CP-456.773 [Dostert et al, 2009], een prototypemolecuul dat oorspronkelijk door Pfizer in de jaren negentig is ontdekt en waarvan vervolgens is aangetoond dat het in 2015 een NLRP3-ontstekingsremmer is [Primiano et al, 2016] biedt aanvullend klinisch proof of concept naarmate dit molecuul vorderde in een fase II-onderzoek naar reumatoïde artritis en toonde bewijs van een farmacodynamische respons. Nodthera ontwikkelt een kleine molecuulremmer van NLRP3, die de assemblage van het inflammasoom voorkomt. Deze verbinding, NT-0167, is een gedifferentieerd molecuul van de Pfizer-verbinding CP-456.773. NT-0167 is een krachtige en selectieve NLRP3-ontstekingsremmer in door LPS / ATP gestimuleerde mononucleaire cellen van menselijk perifeer bloed en menselijk bloed, vergeleken met CP-456.773, NT-0167 vertoont een aanzienlijke verbetering van de activiteit van menselijk bloed door verminderde plasma-eiwitbinding. Het toont de werkzaamheid in een acuut LPS / ATP-muismodel met een enkele dosis en in een MSU-gemedieerd luchtzakontstekingsmodel bij muizen die een afname in IL-1* induceren in vergelijking met controle, hetgeen duidt op remming van het

inflammasoom. Om de menselijke doelwitdekking voor NT-0167 te beschrijven, werd een PK / PD-model gebouwd op basis van de beschikbare muis- en menselijke PK / PD-gegevens met CP-456.773. Volgens dit model is de dosis waarvan wordt voorspeld dat deze 80% doeldekking van NT-0167 bij dal geeft, 200 mg QD of 100 mg BID, die naar verwachting een C_{max} van 4584 ng / ml (9,96 μM totaal; 158 ng / ml (0.69 μM vrij) en AUC_t van 71429 ng.h / ml (155.3 μM.h totaal; 4929 ng.h / mL (10.7 μM.h vrij). NT-0167 had geen effect op hemodynamische of ECG-parameters of lichaamstemperatuur, vergeleken met vehikel gecontroleerde behandelingen in een bewust minipig-onderzoek bij doses tot 300 mg / kg. NT-0167 had geen meetbare invloed op gedrags- of fysiologische parameters in het Irwin-rattenonderzoek tot 1000 mg / kg. In een bewust onderzoek bij ratten naar ademhaling, NT-0167 niet veranderingen in het testartikel veroorzaken in een van de ademhalingsparameters gemeten tot 1000 mg / kg NT-0167 toonde geen aansprakelijkheid voor QT-verlenging in een GLP-conform hERG-onderzoek met 3% remming bij 30 μM. In de GLP-conforme 28- dag rattenonderzoek na dosering van NT-0167, het niveau van geen waargenomen bijwerkingen (NOAEL) was 1000 mg / kg / dag, het gemiddelde gecombineerd (mannelijk en vrouwelijk) C_{max}-waarde op dag 22 was 459 μg / ml en de AUC_{0-t}-waarde was 3490 μg / u / ml (hetgeen een 48-voudige veiligheidsmarge ten opzichte van de geprojecteerde AUC_t bij 200 mg QD vertegenwoordigt). In het GLP-conforme 28-daagse minipigonderzoek na dosering van NT-0167 was het geen waargenomen bijwerkingenniveau (NOAEL) 1000 mg / kg / dag, de gemiddelde gecombineerde (mannelijke en vrouwelijke) C_{max}-waarde op dag 22 was 122 μg / ml en de AUC_{0-t}-waarde was 605 μg / u / ml (hetgeen een 8,5-voudige veiligheidsmarge ten opzichte van de geprojecteerde AUC_t bij 200 mg QD vertegenwoordigt).

De huidige eerste studie bij mensen zal de veiligheid / verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van enkelvoudige en meervoudige stijgende doses NT-0167 bij gezonde vrijwilligers evalueren.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van NT-0167 bij gezonde vrijwilligers te evalueren

Secundair:

- Om het farmacokinetisch (PK) profiel van NT-0167 te evalueren bij gezonde vrijwilligers na toediening van enkele stijgende (SAD) en meervoudige stijgende doses (MAD);
- Om de farmacodynamische (PD) eigenschappen van NT-0167 te evalueren bij gezonde vrijwilligers na enkele stijgende en meerdere stijgende doses op basis van ex vivo inflammatoire challenges;
- Om het effect van voedsel op het PK-profiel en de verdraagbaarheid van NT-0167 na toediening van een enkele dosis te evalueren.

Onderzoeksoopzet

Deze studie omvat maximaal 6 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, SAD cohorten en maximaal 4 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, MAD cohorten. Elk cohort bestaat uit 8 proefpersonen: 2 proefpersonen krijgen placebo en 6 krijgen de actieve stof NT-0167. Voordat met de MAD-cohorten wordt gestart, zal een beoordeling van het effect van voedselinname op de PK van het IMP worden bestudeerd bij proefpersonen in een van de SAD-cohorten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NT-0167 SAD: 10 - 2000 mg Food cohort: 300 /1000/2000 mg MAD: 100 mg - 200 mg

Inschatting van belasting en risico

Het farmacologische en toxicologische profiel van NT-0167 waargenomen in pre-klinische onderzoeken suggereert dat toediening aan mensen in een zorgvuldig gecontroleerd onderzoek aanvaardbaar is. Zoals bij elk nieuw onderzoeksproduct, kan de toediening van NT-0167 gepaard gaan met onvoorziene en ernstige risico's. Daarom zal intensieve klinische monitoring worden gebruikt om de veiligheid van de proefpersoon te waarborgen. Daarnaast worden risico's voor deelnemende vrijwilligers geminimaliseerd door de strikte naleving van inclusie- en uitsluitingscriteria, geleidelijke dosisescalatie en de implementatie van regels voor het pauzeren van de studie en dosisescalatie die kunnen leiden tot het stoppen van de studie.

Het onderzoeksontwerp is eerder gebruikt in veel entry-into-man studies en wordt geaccepteerd door wetenschappers en regelgevende instanties. Alle toedieningen van onderzoeksgeneesmiddelen worden in de kliniek onder medisch toezicht uitgevoerd. De proefpersonen die een onderzoeksgeneesmiddel krijgen, blijven na elke toediening van het onderzoeksgeneesmiddel nog minstens 48 uur in de kliniek. Zo kunnen de proefpersonen tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd op eventuele nadelige symptomen. Daarom wordt, mits het protocol wordt nageleefd, zorgvuldige observatie en medisch beheer het bijbehorende risico in dit onderzoek geminimaliseerd.

Contactpersonen

Publiek

NodThera

Mansion House, Chesterford Research Park, Little Chesterford Suite 8

Saffron Walden CB10 1XL
GB

Wetenschappelijk

NodThera

Mansion House, Chesterford Research Park, Little Chesterford Suite 8
Saffron Walden CB10 1XL
GB

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)

In aanmerking komende proefpersonen moeten bij screening voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming en bereid en in staat om te voldoen aan het studieprotocol;
2. Gezonde mannen of vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (WONCBP), 18 tot 55 jaar oud (inclusief) bij screening. De gezondheidstoestand wordt geverifieerd door het ontbreken van bewijs van enige klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte na een gedetailleerde medische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, laboratoriummetingen en 12-leads ECG;
3. Vrouwelijke proefpersonen moeten niet-vruchtbaar zijn volgens een van de volgende definities:
 - * Chirurgisch steriel (door hysterectomie en / of bilaterale oophorectomie en / of bilaterale salpingectomie) zoals gedocumenteerd door een chirurgisch rapport of door echografie, of
 - * Postmenopauzaal (leeftijdgeschikte spontane amenorroe voor * 12 maanden en

- follikelstimulerend hormoon (FSH) * 40 IE / ml samen met de afwezigheid van
oraal anticonceptiemiddel gedurende > 12 maanden);
4. Mannelijke vrijwilligers komen overeen barrièrebescherming te gebruiken
wanneer zij seksuele relaties aangaan met vrouwen die zwanger kunnen worden
(WOCBP) of vrouwen die borstvoeding geven gedurende de duur van hun deelname
aan het onderzoek en tot 90 dagen na EOS.
 5. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg / m², inclusief, en met een
minimaal lichaamsgewicht van 50 kg;
 6. Heeft de mogelijkheid om goed te communiceren met de onderzoeker in de
Nederlandse taal en is bereid om te voldoen aan de studiebeperkingen.
 7. De intentie hebben om gedurende de hele studieperiode bereikbaar te zijn via
mobiele telefoon of e-mail.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende personen mogen bij screening of pre-dosis niet aan een
van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Vrouwen die borstvoeding geven;
2. Vrouwelijke vrijwilligers met een positieve zwangerschapstest bij screening
of baseline voorafgaand aan IMP-toediening;
3. Bewijs (inclusief symptomen, fysieke tekenen en / of laboratoriumwaarden)
van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het
onderzoek zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling zou kunnen
interfereren, of die een onaanvaardbaar karakter zou hebben risico voor de
proefpersoon naar de mening van de onderzoeker;
4. Elke bevestigde of vermoede ziekte of aandoening geassocieerd met aantasting
van het immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, HIV, asplenie of
terugkerende ernstige infecties.
5. Gebruik van chronisch (meer dan 14 dagen) immunosuppressiva of
immunomodulerende geneesmiddelen binnen de 6 maanden voorafgaand aan
IMP-toediening, of geïsoleerd (niet-chronisch) gebruik binnen 30 dagen
voorafgaand aan IMP-toediening;
6. Elke geschiedenis van ernstige allergische reactie(s);
7. Alle bevestigde significante overgevoelighedsreacties van geneesmiddelen
(waaronder huidreacties of anafylaxie), of bekende allergieën (niet-actieve
hooikoorts is acceptabel);
8. Voorgeschiedenis van klinisch significante systemische aandoeningen,
waaronder hematologische, nier-, endocriene, gastro-intestinale, lever-,
cardiovasculaire, pulmonale, dermatologische en neurologische aandoeningen, of
andere aandoeningen die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen
verstoren of de gezondheid van de vrijwilligers in gevaar kunnen brengen;
9. Een geschiedenis van psychiatrische aandoeningen die de deelname aan het
onderzoek kan beïnvloeden of de naleving van het protocol kan verhinderen;
25. Ontvangst van een vaccinatie met 3 maanden IMP-toediening.

26. Deelname aan een onderzoek naar een geneesmiddel, vaccin of hulpmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering of is van plan om deel te nemen aan ander onderzoek naar geneesmiddelen, vaccin of hulpmiddel tijdens de onderzoeksperiode.

27. Eerdere deelname aan een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of -instrument waarbij binnen een jaar voorafgaand aan screening een biologisch gericht op een immuunroute wordt gedoseerd;

38. Elke andere bekende factor, aandoening of ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, de therapietrouw, het onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten kan verstoren of de veiligheid van vrijwilligers in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-01-2020
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NT-0167
Generieke naam:	N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2020

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

ID: 23660

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004228-39-NL
CCMO	NL72337.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-09-2020

Datum resultaten gemeld: 12-04-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900