

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, cross-over infusie studie van de respiratoire farmacodynamiek van ENA-001 in combinatie met propofol, hypoxie en hypercapnie

Gepubliceerd: 30-06-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelen:* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van ENA-001 bij gezonde proefpersonen te bepalen na lage en hoge doses ENA-001 onder hypoxische en hypercapnische omstandigheden in combinatie met lage en hoge doses propofol.* Het bepalen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Crossover-onderzoek van de PD van ENA-001 en hypoxie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Ademhalingsstoornissen, Respiratoire insufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Enalare Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ENA-001, Farmacodynamiek, Hypoxie, Propofol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / veiligheidseindpunten

De veiligheid zal worden geëvalueerd op basis van gemelde bijwerkingen,

lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-leads ECG's, klinische

laboratoriumtestresultaten en reacties op de Columbia-Suicide Severity Rating

Scale (C-SSRS).

Andere parameters kunnen worden verzameld of afgeleid met apparatuur die door het studiecentrum wordt gebruikt, maar worden niet vastgelegd in het CRF.

Waarden worden weergegeven met beschrijvende statistieken.

Farmacodynamische eindpunten

Inbegrepen zijn hypoxische gevoeligheid (*Ventilatie/*Verzadiging), ademvolume

(VT), ademhalingsfrequentie (ademhalingen/min), minuutventilatie (VE),

end-tidal CO₂ (mmHg) en transcutane hemoglobineverzadiging (SpO₂ in %) ,

arteriële bloedgassen, BIS en hemodynamische parameters van arteriële

lijnbewaking.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

Inbegrepen zijn hypoxische gevoeligheid (*Ventilatie/*Verzadiging), ademvolume (VT), ademhalingsfrequentie (ademhalingen/min), minuutventilatie (VE), end-tidal CO₂ (mmHg) en transcutane hemoglobineverzadiging (SpO₂ in %) , arteriële bloedgassen, BIS en hemodynamische parameters van arteriële lijnbewaking.

Bloeddruk en hartminuutvolume worden geregistreerd met behulp van arteriële lijnen die zijn aangesloten op continue monitoren en het gemiddelde wordt verkregen op vooraf gespecificeerde tijdstippen. Tijdstippspecifieke en samengevatte resultaten worden weergegeven met beschrijvende statistieken.

Farmacokinetische eindpunten

PK-parameters omvatten, maar zijn niet beperkt tot, C_{max}, C_{ss}, AUC; AUC_{inf} en T_{max}, en indien mogelijk, t* voor ENA-001 en mogelijk propofol.

PK/PD-eindpunten

EC₅₀ en E_{max} voor ENA-001 effecten op ademhalingsmetingen zoals bepaald door PK/PD-modellen kunnen worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Interferentie met normale ademhalingscontrole is een veel voorkomende iatrogene gebeurtenis in de peri-procedurele setting. Interferentie met beademingsregeling kan het gevolg zijn van een procedure (bijv. colonoscopie; chirurgie), medicamenteuze behandeling (bijv. anestheticum, benzodiazepine, opioïde), ziekte (bijv. centrale/slaapapneu) of combinaties van deze factoren. In de postprocedurele setting is het niet mogelijk om het begin, de duur of de

ernst van schadelijke respiratoire gebeurtenissen te voorspellen vanwege een aantal bijdragende factoren, waaronder verschillende gevoeligheid voor geneesmiddelen en farmacokinetiek, occulte pulmonale en centrale zenuwstelsel (CZS) disfunctie, omgevingsactiviteitsniveau en gelijktijdige medicatie.

De ademhaling wordt grotendeels gecontroleerd in de hersenstam met input van de cortex en perifere zenuwen. Chemoreceptoren bestaan **in zowel de hersenstam als de perifere zenuwen die gevoelig zijn voor zuurstofspanning, kooldioxidespanning, pH en andere chemische stimuli. De primaire perifere sensoren voor hypoxie zijn de type I glomuscellen in het halsslagaderlichaam bij de splitsing van de interne en externe halsslagaders. Activering van verschillende ionkanalen (bijv. BK, TASK-1 en TASK-3) in de glomuscellen/carotislichaam leidt tot stimulatie van de respiratoire controleboog (carotislichaam via carotis-sinuszenuw naar hersenstam nucleus tractus solitarius (NTS)). De NTS integreert signalen van de perifere sensoren (bijv. carotis- en aortaliclaam-chemoreceptoren en luchtwegmechanoreceptoren) en zorgt voor een feedbacklusregeling van de centrale ademhalingsaandrijving.

ENA-001 is bedoeld als een eersteklas, snelwerkend en kortdurend intraveneus middel dat gedeeltelijk werkt via de BK(Ca²⁺) (Maxi K-kanalen) in de halsslagader om de ademhaling te stimuleren en de minuutventilatie te verhogen door voornamelijk het teugvolume te vergroten en secundair door kleine verhogingen van de ademhalingsfrequentie. ENA-001 wordt ontwikkeld als een intraveneus therapeutisch middel voor gebruik op korte tot middellange termijn om de ventilatie te stimuleren voor de behandeling van ademhalingsdepressie bij postoperatieve patiënten, terwijl het niet werkt door middel van antagonisme van mu-opioïde receptoren en geen CZS-stimulans is.

Twee veelvoorkomende toepassingen van kortwerkende anesthetica in het ziekenhuis zijn: sedatie die diagnostische of therapeutische procedures faciliteert (bijv. cardioversie, colonoscopie); en chirurgische ingrepen onder algemene anesthesie. Deze studie is bedoeld om het potentieel van ENA-001 op beademing tijdens anesthetica verder te evalueren. Onder de kortwerkende anesthetica wordt propofol veel gebruikt door zowel anesthesiologen als procedurele specialisten. De voordelen van propofol tijdens procedures zijn ongewenste beademingseffecten met verminderde ademhalingsdrift en verminderde neuromusculaire tonus in de bovenste luchtwegen.

Eerdere studies met deze verbinding (Roozekrans, 2014), bevestigden de stimulerende effecten op de ademhalingsfunctie onder hypercapnische beademingscondities en met gelijktijdige toediening van een opioïde. Deze studie heeft tot doel de ademhalingsrespons te evalueren na toediening van ENA-001 onder hypercapnische en hypoxische ademhalingscondities en met gelijktijdige toediening van propofol. Dit ontwerp zal leiden tot kennis over de ademhalingsrespons na toediening van propofol onder verschillende ademhalingscondities.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van ENA-001 bij gezonde proefpersonen te bepalen na lage en hoge doses ENA-001 onder hypoxische en hypercapnische omstandigheden in combinatie met lage en hoge doses propofol.
- * Het bepalen van de ademhalingsrespons (minuutventilatie) van lage en hoge doses ENA-001 onder hypoxische en hypercapnische omstandigheden in combinatie met lage en hoge doses propofol. De hypoxische respons zal worden beoordeeld door de hypoxische beademingsgevoeligheid te berekenen. (*Ventilation/
*Saturation = Hypoxic Sensitivity in L/min per % desaturation).

Secundaire doelstellingen:

- * Het bepalen van de cardiovasculaire respons van lage en hoge doses ENA-001 tijdens hypoxische en hypercapnische aandoeningen in combinatie met lage en hoge doses propofol.
- * Het bepalen van de ademhalingsrespons (minuutventilatie) van lage en hoge doses ENA-001 na eerdere behandeling met lage en hoge doses propofol onder normocapnische en milde hypercapnische omstandigheden tijdens normoxie.
- * Het bepalen van de PK-parameters van ENA-001 en propofol bij gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen zullen in eerste instantie worden gescreend tot 6 weken voorafgaand aan randomisatie. Na een succesvolle eerste medische screening bij CHDR, worden ze ingepland voor het onderzoek en krijgen ze een randomisatienummer.

De proefpersonen ondergaan dan 3 afzonderlijke behandelingsperioden. In elk van deze perioden zullen gedurende een periode van 270 minuten continu lage of hoge doses ENA-001 of placebo worden toegediend. Bovendien zullen proefpersonen verschillende intraveneuze propofoldoseringen of placebo krijgen in een vaste volgorde: placebo * propofol lage dosis * propofol hoge dosis. Elke behandelingssessie met propofol of placebo duurt 70 minuten. Tijdens elke propofolbehandelingssessie worden verschillende beademingscondities toegepast.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ENA-001: Een oplaaddosis zal worden toegediend van 2,0 mg/kg/u gedurende 10 (voor lage dosis) of 20 minuten (voor hoge dosis) voor zowel de lage als de hoge dosis, gevolgd door continue infusie van het volgende gedurende 250-260 minuten, zodat de totale infusietijd is 270 minuten: > De lage dosis is een vaste snelheid van 2 mg/kg/u gedurende 10 minuten gevolgd door 0,4 mg/kg/u gedurende 260 minuten of > Hoge dosis is een vaste snelheid van 2 mg/kg/u gedurende 20 minuten gevolgd door 1,1 mg/kg/u gedurende 250 minuten Propofol wordt toegediend over een periode van 155 minuten per doseringssessie, bestaande uit twee

lage/hoge doseringsschema's van 70 minuten, gescheiden door een overgangsdosis van 15 minuten. Propofol wordt als volgt toegediend via een 10 mg/ml-preparaat: > Lage dosis: 3 min bij 239 mcg/kg/min; 6 minuten bij 0 mcg/kg/min; 61 min bij 24 mcg/kg/min > Overgangsdosis: 15 min bij 47 mcg/kg/min > Hoge dosis: 3 min bij 239 mcg/kg/min; 6 minuten bij 0 mcg/kg/min; 61 min bij 44 mcg/kg/min Beide producten zijn voor IV-injectie en worden door de onderzoeksapotheek als steriel product klaar voor gebruik per proefpersoon, volgens het randomisatieschema. Passende placebo voor ENA-001 zal bestaan uit de oplossing die wordt gebruikt als verdunningsmiddel voor ENA-001. ENA-001-oplossing is kleurloos en de identiteit (vóór verdunning en wanneer gemengd voor injectie) is vergelijkbaar met steriele normale zoutoplossing of Ringer's lactaat.

Inschatting van belasting en risico

Beide onderzoeksmiddelen zijn eerder aan mensen toegediend en er worden geen ernstige bijwerkingen verwacht bij geplande doses in dit onderzoek, gebaseerd op klinische ervaring met propofol en eerdere onderzoeken met ENA-001. De onderzoeksmiddelen zullen onder toezicht worden toegediend op de afdeling anesthesiologie van het LUMC. Om belangrijke veiligheidsparameters adequaat te bewaken, wordt een arteriële lijn geplaatst die op zichzelf gepaard gaat met minimale risico's en onaangenaamheden. Omdat de onderzoeksmiddelen misselijkheid kunnen veroorzaken, zullen alle proefpersonen voorafgaand aan de infusie van de onderzoeksmiddelen ondansetron IV krijgen. Indien nodig kan extra antiemetica worden toegediend voor de behandeling van misselijkheid en braken. Tijdens de infusie van het onderzoeksmiddel worden ademhalingsmetingen uitgevoerd. Hiervoor zullen de proefpersonen door een gezichtsmasker ademen, wat een licht ongemak kan veroorzaken. De toegepaste beademingscondities (hypo- en hyperoxie en hypercapnie) kunnen leiden tot licht ongemak, maar zijn niet geassocieerd met relevante risico's, vooral gezien het feit dat de metingen worden uitgevoerd in een veilige en gecontroleerde omgeving.

Contactpersonen

Publiek

Enalare Therapeutics Inc.

Hodge Road 161
Princeton New Jersey 08540
US

Wetenschappelijk

Enalare Therapeutics Inc.

Hodge Road 161
Princeton New Jersey 08540
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De proefpersoon moet aan ALLE onderstaande criteria voldoen om bij baseline te worden toegelaten:

1. Proefpersonen moeten bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek en zich kunnen houden aan doserings- en bezoekschema's.
2. Man en vrouw, >18 tot *55 jaar.
3. De proefpersoon moet *50 tot *100 kg wegen.
4. De proefpersonen moeten een Body Mass Index [gewicht/lengte² (kg/m²)] hebben tussen 18 en 30 kg/m² (inclusief).
5. Geen klinische of elektrocardiografische tekenen hebben van ischemische hartziekte zoals vastgesteld door de onderzoeker met normale hartintervallen die normaal zijn bij hun gender. De ECG-geleidingsintervallen van 12 afleidingen van screening moeten binnen het geslachtsspecifieke normale bereik liggen (bijv. QTcf female * 450 msec QTcF mannen * 430 msec, PR-interval * 220 msec). ECG's moeten worden beoordeeld door de onderzoeker of subonderzoeker volgens gestandaardiseerde procedures.
6. De klinische laboratoriumtests van de proefpersonen (bloedhematologie, bloedchemie, stolling en urineonderzoek) mogen geen klinisch significante afwijkingen bevatten.
7. Metingen van de vitale functies moeten tijdens de screening en op dag -1 binnen de volgende bereiken vallen: (Individuele waarden buiten (of lager of hoger aangeven) van deze bereiken kunnen worden ingeschreven indien klinisch aanvaardbaar voor de onderzoeker en sponsor.
 - a. lichaamstemperatuur, >35,5°C tot *37,5°C

b. systolische bloeddruk, >90 tot *150 mm Hg

c. diastolische bloeddruk, >40 tot *95 mm Hg

d. hartslag, >40 tot *100 bpm

8. Mannen die geen vasectomie hebben ondergaan, moeten akkoord gaan met het gebruik van een condoom met zaaddodend middel (indien in de handel verkrijgbaar in het land), anticonceptie met dubbele barrière zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap, of uitsluitend één seksuele partner hebben die geen kinderen kan krijgen tijdens de proef en gedurende 3 maanden na het stoppen met de medicatie. Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf het moment van dosering tot 90 dagen na dosering.

9. Vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel of postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan geïnformeerde toestemming) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan inschrijving en moeten akkoord gaan met de volgende anticonceptievereiste vanaf screening tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel:

a. Seksueel inactief zijn (onthouding)

b. Intra-uterine apparaat gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan dosering met een barrièremethode (condoom of diafragma) en zaaddodend middel gedurende het hele onderzoek.

c. Methoden met dubbele barrière (bijv. condoom en diafragma) met zaaddodend middel gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan dosering en tijdens het onderzoek.

d. Chirurgische sterilisatie van de partner (vasectomie ten minste zes maanden voorafgaand aan dosering) met een barrièremethode (bijv. condoom of diafragma) en zaaddodend middel gedurende het hele onderzoek.

e. Vrouwelijke proefpersonen die beweren seksueel inactief te zijn, maar in de loop van het onderzoek seksueel actief worden, moeten ermee instemmen een dubbele barrièremethode (bijv. condoom en diafragma) met zaaddodend middel te gebruiken vanaf het moment van het begin van seksuele activiteit tot het voltooien van het onderzoek.

Bovendien moeten vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, worden geadviseerd om gedurende ten minste 14 dagen na toediening van de onderzoeksmedicatie seksueel inactief te blijven of dezelfde anticonceptiemethode te gebruiken.

Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, moeten ten minste 6 maanden voorafgaand aan de dosering een van de volgende sterilisatieprocedures hebben ondergaan:

f. Hysteroscopische sterilisatie en het gebruik van een barrièremethode (bijv. condoom of diafragma) en zaaddodend middel gedurende het onderzoek.

g. Bilaterale afbinding van de eileiders of bilaterale salpingectomie en gebruik tijdens het onderzoek een barrièremethode (bijv. condoom of diafragma) en zaaddodend middel.

h. Hysterectomie.

i. Bilaterale ovariëctomie.

Vrouwen met amenorroe gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan dosering en die follikelstimulerend hormoon (FSH) serumspiegels hebben die overeenkomen met de postmenopauzale status, worden beschouwd als postmenopauzaal en daarom

niet-vruchtbaar.

10. De proefpersonen moeten vrij zijn van enige klinisch significante ziekte die de evaluaties van het onderzoek zou kunnen verstoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De proefpersoon wordt uitgesloten van deelname als aan EEN van de onderstaande criteria bij baseline wordt voldaan:

1. Huidige diagnose van psychiatrische ziekte waarvoor dagelijkse medicatie nodig is, inclusief gecontroleerde of ongecontroleerde schizofrenie, huidige of recent behandelde depressieve stoornissen, of Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) indicatief voor suïcidale gedachten of gedrag bij screening en dag -1.
2. Voorgeschiedenis van de angststoornis, waaronder paniekaanval, depressie, obsessief-compulsieve stoornis, fobieën die het normale dagelijkse functioneren beperken, sociale angst en paranoia.
3. Geschiedenis van alcoholmisbruik (meer dan gemiddeld 2 drankjes per dag) in de afgelopen 2 jaar.
4. Geschiedenis van drugsmisbruik in de afgelopen 2 jaar.
5. Geschiedenis van regelmatig roken in het afgelopen jaar (>5 per week betekent exclusie).
6. Het niet afnemen of positief testen op de drug of abuse-tests bij screening of check-in.
7. Positief voor HIV of Hepatitis B of C bij screening.
8. Bloeddonatie of bloedverlies binnen 60 dagen na screening of plasmadonatie binnen 7 dagen na screening.
9. Personen met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of coagulopathieën.
10. Geschiedenis van kortademigheid, astma, tuberculose, chronische obstructieve longziekte, slaapapneu of een andere ademhalings-/longziekte.
11. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of deelname aan meer dan vier onderzoeksgeneesmiddelenonderzoeken binnen 1 jaar voorafgaand aan screening.
12. Geschiedenis van matige tot ernstige reisziekte.
13. Proefpersonen die niet bereid zijn om overmatig gezichtshaar te verwijderen, waardoor het occlusieve gezichtsmasker niet afsluit.
14. Proefpersonen die naar het oordeel van de onderzoeker niet optimaal aan het onderzoek kunnen deelnemen.
15. Elke chirurgische of medische aandoening die de distributie, het metabolisme of de uitscheiding van een geneesmiddel aanzienlijk zou kunnen veranderen. De onderzoeker dient zich te laten leiden door bewijs van een van de volgende zaken en moet voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek met de sponsor worden besproken:
 - a. voorgeschiedenis van pancreasletsel of pancreatitis;

- b. geschiedenis of aanwezigheid van leverziekte of leverbeschadiging;
 - c. voorgeschiedenis of aanwezigheid van een verminderde nierfunctie zoals blijkt uit een klinisch significante verhoging van creatinine, BUN/ureum, albumine in de urine of klinisch significante cellulaire bestanddelen in de urine; of
 - d. voorgeschiedenis van urinewegobstructie of moeite met plassen.
16. Proefpersoon met een voorgeschiedenis van een besmettelijke ziekte binnen 4 weken voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel die naar de mening van de onderzoeker van invloed is op het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek.
17. Proefpersonen die deel uitmaken van het studiepersoneel of familieleden van het studiepersoneel.
18. Proefpersonen die allergische reacties hebben vertoond (bijv. voedsel, medicijnen, atopische reacties of astmatische episodes) die, naar de mening van de onderzoeker en sponsor, hun vermogen om deel te nemen aan het onderzoek belemmeren.
19. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van maligniteit en in remissie >2 jaar.
20. Persoonlijke of familiegeschiedenis van kwaadaardige hyperthermie.
21. Persoonlijke of familiegeschiedenis van aritmieën of ECG-geleidingsafwijkingen.
22. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van dagelijkse cafeïneconsumptie van meer dan 6 porties (elk 40 ml) uit dranken (bijv. koffie, thee, frisdranken) en voedingsmiddelen (bijv. chocolade, ijs, koekjes) (elk 45 g) in de maand voorafgaand aan de screening.
23. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van bekende moeilijke toegang tot de luchtwegen, gastro-oesofageale refluxziekte, maagmotiliteitsstoornissen of vertraagde maaglediging, of een aandoening die kan leiden tot vertraagde maaglediging zoals diabetes.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-09-2021
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ENA-001
Generieke naam: NA
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N.A.
Generieke naam: Propofol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-10-2021

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

ID: 24789

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-003013-19-NL
CCMO	NL78153.056.21
OMON	NL-OMON24789