

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met meerdere oplopende doses om de veiligheid, PK en de immunosuppressieve effecten van p38 MAPK-remmer POLB 001 op de intradermale en intraveneuze LPS-challenge-respons bij gezonde vrijwilligers te evalueren.

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

- Om het effect van POLB 001 op ontstekingsreacties te evalueren na een intradermale LPS-challenge bij gezonde vrijwilligers
- Om het effect van POLB 001 op ontstekingsreacties te evalueren na een intraveneuze LPS-challenge bij gezonde vrijwilligers

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van p38 MAPK-remmer POLB 001 op in vivo LPS-challenges

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

inflammatie challenge studie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ORPH Pharma IP Company Limited

Overige ondersteuning: ORPH Pharma IP Company Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LPS challenge, p38 MAPK inhibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Huidreactie door beeldvorming
 - o Perfusie door laser spikkel contrast beeldvorming
 - o Erytheem door multispectrale beeldvorming
 - o Klinische score
- Blisterexsudaatanalyse
 - o Flowcytometrie (neutrofielen, monocytensubsets, T-cellen, B-cellen, NK-cellen en dendritische cellen)
 - o Cytokinen (IL-6, IL-8, TNF, IL-1 β)
- Huidponsbiopsie (3 mm)
 - o Exploratieve analyse van MK2-, HSP-27- en p38 MAPK-expressie door qPCR)
- Veiligheid en verdraagbaarheid
 - o Vitale functies (HR, temperatuur)
 - o Behandeling-opkomende bijwerkingen
 - o Elektrocardiografie
 - o Bloedpanelen voor hematologie en chemie

- Bloed
 - o Cytokinen (IL-6, IL-8, IL-10, TNF, IL-1 β)
 - o Leukocyten differentieel
 - o Vasculaire markers (VCAM, ICAM, P-selectine, E-selectine, door 4-plex MSD)
 - o CRP
 - o P38 MAPK fosforylering levels
- Veiligheid en verdraagbaarheid
 - o Vitale functies (HR, temperatuur)
 - o Behandeling-opkomende bijwerkingen
 - o Elektrocardiografie
 - o Bloedpanelen voor hematologie en chemie

PK serumconcentratieanalyse van POLB 001

Ex vivo LPS-respons (baseline versus pre-IV LPS-challenge; IL-6 en TNF)

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Activatie van de p38 mitogeen geactiveerde proteïne kinase (MAPK) pathway stuurt verschillende pro-inflammatoire reacties aan. Remming van de p38 pathway wordt aanbevolen als een therapeutische strategie voor chronische en acute ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en sepsis. De synthetische verbinding POLB 001 is een krachtige en zeer selectieve orale p38alpha/beta MAP kinase remmer. Poolbeg Pharma heeft deze verbinding, nu bekend onder de code POLB 001, gelicentieerd voor verdere klinische evaluatie. POLB 001 werd eerder geëvalueerd in een fase 1-studie met enkelvoudige en meervoudige oplopende

doses. De enkelvoudige doses die werden toegediend lagen tussen 0,15 mg en 600 mg en de meervoudige doses lagen tussen 30 mg en 150 mg tweemaal per dag gedurende 6 dagen. Er werden geen veiligheidsproblemen gemeld bij alle geëvalueerde doses. De ex-vivo LPS-test toonde een dosisafhankelijke remming van TNF-afgifte na toediening. In de huidige studie zullen de doses niet hoger zijn dan de dosisniveaus die in de eerder uitgevoerde MAD-studie werden gegeven. De huidige studie zal uiterst belangrijke gegevens opleveren die een aanvulling vormen op de bestaande informatie uit de vorige fase 1-studie. In tegenstelling tot de vorige studie zullen vrijwilligers een lokale (intradermale-LPS) en systemische (intraveneuze LPS) ontstekingschallenge ondergaan, waardoor de potentiële effecten van POLB 001 in vivo zullen kunnen worden geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

- Om het effect van POLB 001 op ontstekingsreacties te evalueren na een intradermale LPS-challenge bij gezonde vrijwilligers
- Om het effect van POLB 001 op ontstekingsreacties te evalueren na een intraveneuze LPS-challenge bij gezonde vrijwilligers

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, meervoudige dosis, inflammatoire challenge-studie bij gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

POLB 001 of een overeenkomende placebo wordt oraal toegediend, tweemaal daags, gedurende 7 opeenvolgende dagen.

Inschatting van belasting en risico

Studiedeelnemers hebben geen gezondheidsvoordeel van studiedeelname. Deze klinische studie zal belangrijk zijn ter ondersteuning van verdere klinische evaluatie van POLB 001 als therapeutische modaliteit voor ernstige acute inflammatoire aandoeningen. De studie zal niet alleen gegevens opleveren over de veiligheid/verdraagbaarheid van toediening van POLB 001, maar ook inzicht verschaffen in de proximale farmacologische activiteiten van de verbinding en mogelijke dosis- en tijdafhankelijke effecten. Deze informatie is van cruciaal belang voor rationele dosisselectie voor toekomstige klinische onderzoeken met POLB 001.

Contactpersonen

Publiek

ORPH Pharma IP Company Limited

New Road 42
London E1 2AX
GB

Wetenschappelijk

ORPH Pharma IP Company Limited

New Road 42
London E1 2AX
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde mannelijke vrijwilligers van 18 t/m 55 jaar. Gezondheidsstatus wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-leads ECG, hematologie, bloedchemie, coagulatie, en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of door de onderzoeker worden beoordeeld als klinisch irrelevant voor gezonde proefpersonen.

2. BMI in het bereik van 18 tot 32 kg/m², een minimum lichaamsgewicht van 50 kg.
3. Fitzpatrick huidtype I-III.
4. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid om te voldoen aan alle studiegerelateerde procedures.
5. Kan goed in de Nederlandse taal communiceren met de onderzoeker en is bereid zich aan de studiebeperkingen te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. (Een voorgeschiedenis van) enige klinisch significante medische aandoening of afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
2. Geschiedenis van sepsis, hart- en vaatziekten of maligniteit.
3. Geschiedenis van trauma waarbij waarschijnlijk schade aan de milt is ontstaan of operatie aan de milt.
4. Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.
5. Elke klinisch significante ziekte met koorts 30 dagen voorafgaand aan studiedag 1.
6. Geschiedenis van ernstige bloedingen.
7. Klinisch bewijs van significante of onstabiele medische ziekte, waaronder neurologische, hematologische, cardiovasculaire (inclusief klinisch significante aritmie), lever-, long-, metabolische, gastro-intestinale, renale, psychiatrische, endocriene of infectieziekten of maligniteiten. Proefpersonen die splenectomie hebben gehad.
8. Eerdere deelname aan een systemische (i.v./geïnhaleerde) LPS challenge trial binnen een jaar voor de eerste studiedag.
9. Een huidige en/of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening hebben op de onderarmen (d.w.z. atopische dermatitis), inclusief tatoeages.
10. Antibioticagebruik, operatie of ingreep door chirurg/tandarts binnen één maand voor de eerste studiedag.
11. Proefpersonen die voorgeschreven of niet-voorgeschreven systemische of topische medicatie (inclusief kruidengeneesmiddelen) hebben gebruikt binnen 7 dagen na de eerste toediening van de dosis, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is), en tijdens het onderzoek (uitgezonderd voor vitamine-/mineralensupplementen), tenzij, naar het oordeel van de onderzoeker, de medicatie de studieprocedures niet verstoort of de veiligheid in gevaar brengt.
12. Proefpersonen die medicijnen hebben gekregen, waaronder sint-janskruid, waarvan bekend is dat ze de absorptie- of eliminatieprocessen van geneesmiddelen chronisch veranderen binnen 30 dagen na de eerste toediening van de dosis, tenzij, naar de mening van de onderzoeker, de medicatie de onderzoeksprocedures niet verstoort of veiligheid in gevaar brengen.
13. Elke actieve ontstekings- of infectieziekte (bijv. parodontitis).
14. Bekende immunodeficiëntie.

15. Positieve testresultaten voor Hepatitis B, Hepatitis C, HIV-antilichaam.
16. Proefpersonen die gemiddeld meer dan 3 eenheden alcohol per dag consumeren (één alcoholeenheid = 1 bier [12 oz] = 1 wijn [5 oz] = 1 sterke drank [1,5 oz]) of zich niet kunnen onthouden van het gebruik van alcohol tijdens de studie.
17. Proefpersonen met een positief urinetestresultaat voor drugs/alcoholtest bij screening of eerste opname of een voorgeschiedenis van middelenmisbruik in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek.
18. Proefpersonen die meer dan 6 sigaretten of het equivalent in tabak per dag roken en niet willen stoppen met roken tijdens de onderzoeksperiode (van screening tot EOS).
19. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan screening.
20. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen voor onderzoek binnen 3 maanden, of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is, tussen de laatste dosering in het vorige onderzoek en de eerste dosering in het huidige onderzoek of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar.
21. Elke vaccinatie in de laatste 3 maanden; COVID19-vaccinatie (of tijdstip van infectie) is toegestaan tot 2 weken voorafgaand aan de eerste POLB 001 /placebo-dosering.
22. Voornemen om enige vaccinatie(s) te krijgen vóór de laatste dag van de follow-up (met uitzondering van vaccinaties aanbevolen voor COVID19 zoals gedefinieerd door vaccinatierichtlijnen van de overheid).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-08-2022
Aantal proefpersonen:	36

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2022

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2022-001458-48-NL
CCMO	NL81214.056.22