

# First-in-human, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met eenmalige oplopende dosering om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische effecten van Apta-1 te onderzoeken.

Gepubliceerd: 29-09-2022 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Deel A Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige en gesplitste intraveneuze doses Apta-1 in gezonde vrijwilligers. Deel B Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van gesplitste intraveneuze doses Apta-1 na LPS-infusie in...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd             |
| <b>Type aandoening</b>      | Immuunstoornissen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51837

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

First in human onderzoek van Apta-1

### Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

### Synoniemen aandoening

bloed vergiftiging, Sepsis

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Aptahem AB

**Overige ondersteuning:** Biotechnology company Aptahem AB

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Aptamer, FIH, LPS, Sepsis

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Delen A+B

- Behandelingsgerelateerde (ernstige) ongewenste voorvallen ([S]AE's).
- Gelijktijdige medicatie.
- Vitale functies: Systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg), hartslag (bpm), ademhalingsfrequentie (bpm), lichaamstemperatuur (°C).
- Klinisch laboratoriumonderzoek: hematologie, stolling, bloedchemie en urineonderzoek zoals vermeld in rubriek 6.1.5.
- Elektrocardiogram (ECG) parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF).

### **Secundaire uitkomstmaten**

Deel A

Toediening van één intraveneuze dosis (cohort 1):

- o AUCinf, AUCinf(%extrap), AUClast, AUC0-1h, CL, Cmax, t1/2, tmax, tlast, Vz.
- o Dosis-genormaliseerde PK parameters: AUCinf, AUClast, Cmax.

Eenmalige intraveneuze dosis met gesplitste (twee gelijke doses) toediening

(cohort 2-6):

- o AUC0-1h, AUCinf, AUCinf(%extrap), AUClast, CL, Cmax-dose1, Cmax-dose2, t1/2, tmax, tlast, Vz.
- o Dosis-genormaliseerde PK-parameters op totale dosis: Cmax, AUCinf, AUClast
- o Dosis-genormaliseerde PK parameters voor afzonderlijke doses: AUC0-1h, Cmax-dosis1, Cmax-dosis2

## Deel B

Eenmalige intraveneuze dosis met gesplitste (twee gelijke doses) toediening:

- o AUC0-1h, AUCinf, AUCinf(%extrap), AUClast, CL, Cmax-dose1, Cmax-dose2, t1/2, tmax, tlast, Vz.
- o Dosis-genormaliseerde PK-parameters op totale dosis: AUCinf, AUClast
- o Dosis-genormaliseerde PK parameters voor afzonderlijke doses: AUC0-1h, Cmax-dosis1, Cmax-dosis2

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Sepsis, inclusief septische shock, is een ontregelde immunologische gastheerreactie op infectie die leidt tot levensbedreigende orgaanstoornissen. Het is wereldwijd een belangrijke oorzaak van levensbedreigende ziekte en sterfte en, met zijn stijgende incidentie, een belangrijk probleem voor de volksgezondheid, goed voor meer dan \$20 miljard (5,2%) van de totale ziekenhuiskosten in de Verenigde Staten in 2011. Ondanks tientallen jaren klinische ervaring en onderzoek, beschikken we nog steeds niet over goedgekeurde behandelingen die specifiek gericht zijn op sepsis of septische shock. Deze aandoening blijft een belangrijke uitdaging omdat ze vaak resulteert in een hoge morbiditeit en mortaliteit. De momenteel toegepaste behandelingen bestaan uit ondersteunende zorg, bijvoorbeeld vloeistof resuscitatie, antibiotica, vasopressoren, en orgaanvervangings therapie. Apta-1, een aptameer dat een mengsel is van enkelstrengs ribonucleïnezuur (RNA)-oligonucleotiden, wordt voorgesteld als een nieuwe behandeling voor

sepsis en septische shock. Deze eerste studie in de mens zal in de eerste plaats de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamische activiteit van Apta-1 bij gezonde vrijwilligers nagaan. Als bijkomend doel zullen de effecten op systemische LPS challenge, resulterend in een systemische ontstekingsreactie, geëvalueerd worden.

## **Doel van het onderzoek**

### **Deel A**

Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige en gesplitste intraveneuze doses Apta-1 in gezonde vrijwilligers.

### **Deel B**

Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van gesplitste intraveneuze doses Apta-1 na LPS-infusie in gezonde vrijwilligers.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een eerste toediening in mensen studie, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, eenmalige en gesplitste oplopende doseringsstudie, bestaande uit twee delen (deel A en deel B).

Deel A - Veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamische effecten van een enkele dosis Apta-1

Deel B - Onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamische effecten van een eenmalige dosis Apta-1 met LPS als challenge-agent.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Apta-1 of placebo

## **Inschatting van belasting en risico**

Dit is een studie met gezonde vrijwilligers, dus wordt er geen direct voordeel voor de deelnemers verwacht. Voor een gestructureerde risicoanalyse, zie sectie 10 van het protocol. Voor deze studie worden gezonde mannen en vrouwen, (vrouwen met vruchtbare leeftijd (WOCBP) en vrouwen zonder vruchtbare leeftijd (WONCBP)) vrijwilligers gerekruteerd, die een geschikte populatie worden geacht voor deze first-in-human studie. De in- en exclusiecriteria (zie punt 4.2 en 4.3 van het protocol) zijn vastgesteld om de daarmee gepaard gaande risico's voor het werkingsmechanisme van het onderzoeksmiddel en/of de studieprocedures tot een minimum te beperken.

## Contactpersonen

### Publiek

Aptahem AB

Norra Vallgatan 58  
Malmo 211 22  
SE

### Wetenschappelijk

Aptahem AB

Norra Vallgatan 58  
Malmo 211 22  
SE

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat zijn om goed te communiceren met de Onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid en in staat zijn om te voldoen aan alle studie procedures/eisen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan elke studie procedure.
2. Gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 55 jaar, inclusief, bij screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m<sup>2</sup> en met een gewicht tussen 50 en 100 kg, beide inclusief, bij screening.

4. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden en mannelijke proefpersonen die geslachtsgemeenschap hebben met een vrouw die zwanger kan worden, moeten bereid zijn om tijdens het onderzoek doeltreffende anticonceptie toe te passen (zie punt 4.5.1.) en bereid en in staat zijn om gedurende ten minste 180 dagen voor vrouwen en 90 dagen voor mannen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel anticonceptie te gebruiken.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, tenzij zij aan een van de volgende voorwaarden voldoen:

- Postmenopauzaal: 12 maanden van natuurlijke (spontane) amenorroe of 6 weken na chirurgische bilaterale oophorectomie met of zonder hysterectomie;
- Post-hysterectomie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Aanwijzingen van een actieve of chronische ziekte of aandoening (bv. voorgeschiedenis van sepsis, hart- en vaatziekten, syncope of maligniteit) die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvan de behandeling de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren, of die naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren (na een gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Geringe afwijkingen van het normale bereik kunnen worden aanvaard, indien de onderzoeker van oordeel is dat zij geen klinische relevantie hebben.

2. Klinisch significante afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker, in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen of de proefpersoon in aanmerking komt of klinisch irrelevant wordt geacht voor gezonde proefpersonen.

3. Hemorragische diathese (bv. neusbloedingen, slijmvliesbloedingen, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, gastro-intestinale bloedingen, menorrhagie), naar het oordeel van de onderzoeker.

4. Gebruik van geneesmiddelen op recept of OTC-geneesmiddelen, antibiotica, NSAID's (zoals ibuprofen), aspirine, anti-plaatjestherapie, anti-coagulatietherapie, profylactische en therapeutische LMWH of ongefractioneerde heparine binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) voorafgaand aan de eerste toediening van het IMP. Uitzondering voor receptplichtige anticonceptiva.

5. Een actieve of voortdurende chronische ontstekings- of infectieziekte, met inbegrip van parodontitis, met uitzondering van gewone virale of schimmelinfecties van de huid, zoals plantaire wratten of voetschimmel.

Aanvullende criteria voor deel B:

1. Eerdere deelname aan een systemische (i.v./geïnhaleerde) LPS challenge trial of eerdere blootstelling aan systemische endotoxine binnen een jaar voor toediening van LPS in deze studie.
2. Significant risico op of voorgeschiedenis van hartfalen, overvulling en/of het ontwikkelen van oedeem.
3. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van  $<90\text{mL/min/1,73m}^2$ .

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 01-12-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 72                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Soort:          | Geneesmiddel   |
| Merknaam:       | Apta-1         |
| Generieke naam: | Not applicable |

## Ethische beoordeling

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 29-09-2022 |

|                        |                                                                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:                 | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie:    | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 10-11-2022                                                       |
| Soort:                 | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie:    | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 19-07-2023                                                       |
| 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  | EUCTR2022-002473-28-NL |
| CCMO     | NL81960.056.22         |

## Resultaten

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:     | 04-03-2024 |
| Datum resultaten gemeld: | 09-07-2024 |

### Samenvatting resultaten



Trial ended prematurely

**Datum eerste publicatie onderzoek**

08-07-2024

**URL result**

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

**Internal documents**

File