

Een fase 1 onderzoek om de veiligheid, verdraagzaamheid, pharmacokinetiek en het effect van voedsel te bepalen op een enkelvoudige- en meervoudige dosering van oraal toegediende HM71224, in gezonde mannelijke vrijwilligers

Gepubliceerd: 01-11-2012 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primair: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid en het bepalen van de maximale verdragen hoeveelheid van HM71224 na een enkelvoudige en meervoudige dosering in gezonde vrijwilligers. Secondary: om de farmacokinetiek (PK) van HM71224 te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40064

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HM71224 SAD/FE/MAD onderzoek

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Reuma, Rheumatoide arthritis

Aandoening

Reumatoide Arthritis/Chronisch Inflammatoire aandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hanmi Pharmaceutical Co. Ltd.

Overige ondersteuning: Pharmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Effect van voedsel, Enkelvoudige oplopende dosering, HM71224, Meervoudige oplopende dosering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:: AEs, vitale functies, 12-lead ECG's, klinische labtesten,

lichamelijk onderzoek; en Deel C alleen: DLCO, SpO2, Long auscultatie en Sp-D.

Secundaire uitkomstmaten

PK: plasma en urine urine HM71224 concentraties: plasma en urine PK parameters.

Exploratieve PD: BTK bezetting, CD63+(Deel C alleen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HM71224 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van reumatoïde artritis (reuma, RA). HM71224 blokkeert een enzym (Bruton's tyrosine kinase [BTK]) dat in een bepaald soort witte bloedcellen (B-cellen) aanwezig is. Deze B-cellen kunnen bij patiënten met auto-immuunziekten zoals RA antilichamen vormen tegen het eigen lichaam. Door de gevoeligheid van deze cellen te onderdrukken kan de reactie tegen het eigen lichaam onderdrukt worden. Dit is de eerste keer dat de onderzoeksmedicatie aan de mens wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid en het bepalen van de maximale verdragen hoeveelheid van HM71224 na een enkelvoudige en meervoudige dosering in gezonde vrijwilligers.

Secondary:

om de farmacokinetiek (PK) van HM71224 te bepalen en zijn metabolieten (M1 en M2) na een enkelvoudige- en meervoudige orale toediening van HM71224.

om te beoordelen of de farmacokinetiek (PK) van HM71224 wordt beïnvloed door voedsel.

om de BTK bezetting te beoordelen door HM71224 na meervoudige orale toedieningen van HM71224.

Onderzoeksopzet

Een dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, bestaande uit een eenmalige oplopende doses (SAD), een deel naar het effect van voedsel (FE) en een meervoudige oplopende doses (MAD) deel van HM71224 als oraal in te nemen tablet.

In Deel A SAD zullen 2 groepen met 9 personen (6 proefpersonen op actieve en 3 in de placebogroep) worden behandeld met oplopende doseringen in een wisselende panel-ontwerp met een wash-out van ten minste 7 dagen tussen de doseringen.

In Groep 1, zullen voor risicobeperkende doeleinden, in eerste instantie 2 vrijwilligers (een actieve, een placebo) worden gedoseerd en na een 24-uurs toezicht op de veiligheid, zal de rest van Groep1 worden gedoseerd.

In Deel B FE zal 1 groep van 8 vrijwilligers (8 vrijwilligers op actieve) worden gedoseerd met enkelvoudige dosering van HM71224 in een open label cross-over design waarbij ze eenmalig gedoseerd worden in nuchtere staat en eenmalig gedoseerd worden in gevoede staat.

In Deel C MAD zullen 7 groepen van 8 vrijwilligers (6 vrijwilligers op actieve en 2 bij placebo) worden gedoseerd met oplopende doseringen van HM71224. Dit betekent dat er 2 additionele groepen van 8 vrijwilligers is toegevoegd aan de 5 MAD groepen.

Procedures en handelingen:

Screening en nakeuring:

demografie, klinische labtesten (incl. klinische chemie, hematologie, prothrombine time [PT], geactiveerde partial thromboplastin time [aPTT], vetten

en urineanalyses), volledig lichamelijk onderzoek (incl. lengte en gewicht), vitale functies (incl. supine systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie en lichaamstemperatuur), 12-lead electrocardiogram (ECG), eerder gebruikte medicatie, medische historie, test naar verdovende middelen en urine alcohol test, Hepatitis B oppervlakte Antigeen (HBsAg), anti Hepatitis C Virus (HCV) en anti- Human Immunodeficiency Virus 1 en 2 (HIV 1/2): Deel C: Long functietesten en High Resolution CT Scan en X thorax scan. Tijdens follow-up van Deel C zal er mocht het nodig zijn een extra CT scan worden gemaakt. Fecale occult bloed (vanaf 6 Groep).

Iedere binnenkomst: test naar verdovende middelen en alcohol test, AE's en vorige en huidige medicatie bepaling

Observatieperiode:

Part A SAD: 3 perioden in de kliniek van Dag -1 t/m 48 uren na de laatste dosering

Part B FE: 2 perioden in de kliniek van Dag -1 t/m 48 uren na de laatste dosering

Part C MAD: 1 periode in de kliniek van Dag -3 t/m 48 uren na de laatste dosering

Bloedonderzoek:

voor PK: iedere periode voor dosering en 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 en 48 uren na dosering.

Groep 9 en 10: Voor dosering, 1, 2, 8 en 24 uur na de eerste dosering op dag 1, voorafgaand aan dosering op dag 7, en voorafgaand aan dosering, 2 en 24 uur na dosering op dag 14.

Deel C: PD: BTK bezetting en CD63+ op Dag 1 voorafgaand aan dosering en 4 en 24 uren na dosering, Dag 14 voorafgaand aan dosering en op Dag 22 (tijdens follow-up): Alleen voor Groep 8: additionele CD63+ bloedafname op Dag 7 voorafgaand aan dosering, en op Dag 14 op 4 uren en 24 uren na dosering.

Groep 9 en 10: Extra BTK Monsters op dag 1 op 1, 2 en 12 uren na dosering. Dag 3 voorafgaand aan dosering en 2 uur na dosering en dag 15, 17, 21. Geen 24 uren monster na de eerste dosering op dag 1 en voorafgaand aan dosering op dag 14.

Urine-onderzoek:

voor PK, iedere periode voor dosering en 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, en 36-48 uren na dosering

Veiligheid:

AEs: gedurende het gehele onderzoek, vitale functies: iedere periode van voor dosering en 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 36 en 48 uren na dosering; 12-lead ECG:

iedere periode van voor dosering en 2, 4, 6, 8, 24 en 48 uren na dosering;

klinische labtesten: iedere periode van voor dosering en 24 uren na dosering;

Lichamelijk onderzoek: iedere periode 48 uren na dosering.

De volgende veiligheids assessments zijn toegevoegd aan Deel C: DLCO,

Longfunctietesten, SpO2, long auscultatie (beluisteren van de longen) en extra klinische chemie (CRP, WBC en Sp-D)

De volgende veiligheids assessments zijn toegevoegd aan Groep 8:

Lichaamstemperatuur: 's middags op Dag -2, Dag 1, Dag 2 t/m 6, Dag 8 t/m 13, Dag 15 en op dag van vertrek; Huid inspectie: een maal daags vanaf Dag -2 t/m vertrek op Dag 16.

Bioanalyse: door PRA: analyse van plasma monsters voor HM71224 door gebruik van een gevalideerde LC-MS methode, analyse van Sp-D door gebruik van een gevalideerde FACS assay. Door ABL: analyse van de BTK bezetting gebruik makende van een gevalideerde 2-staps ELISA methode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A SAD: Groep Periode Behandeling Aantal tabletten Hoe vaak 1 1 10 mg HM71224 of placebo 2 x 5 mg Enkele dosering 2 40 mg HM71224 of placebo 2 x 20 mg Enkele dosering 3 160 mg HM71224 of placebo 8 x 20 mg Enkele dosering 2 1 20 mg HM71224 of placebo 1 x 20 mg Enkele dosering 2 80 mg HM71224 of placebo 4 x 20 mg Enkele dosering 3 210 mg HM71224 of placebo 10 x 20 mg + 2 x 5 mg Enkele dosering Deel B FE: Voedsel status Behandeling Hoe vaak Gevast 60 mg HM71224 Enkele dosering Na ontbijt 60 mg HM71224 Enkele dosering Deel C MAD: Groep Dag behandeling Ontbijt Hoe vaak per dag 4 1 10 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 2 -13 10mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 14 10mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 5 1 20 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 2 -13 20 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 14 20 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 6 1 40 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 2 -13 40 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 14 40 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 7 1 80 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 2 -13 80 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 14 80 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 8 1 120 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 2 -13 120 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 14 120 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 9 1 40 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 3 up to 13 40 mg HM71224 of placebo Nee* Tweemaal 14 40 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 10 1 60 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal 3 up to 13 60 mg HM71224 of placebo Nee* Tweemaal 14 60 mg HM71224 of placebo Nee Eenmaal * Ontbijt wordt 1 uur na inname geserveerd.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek worden diverse onderzoeken uitgevoerd die als meer of minder belastend kunnen worden ervaren.

Bloedafname, verblijfscanule:

Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen. Er wordt voor elke periode 1 keer (2 maal een canule voor MAD) een canule ingebracht en een aantal keren bloed afgenomen door een ader aan te prikken. Het inbrengen van de canule kan gepaard gaan met pijn, lichte bloeding, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Verzamelen urine: Urine wordt verzameld tot 48 uur na toediening van HM71224

(dus tot Dag 3).

Hartfilmpjes (ECG*s); Er worden regelmatig ECG*s gemaakt: voornamelijk op Dag 1 van iedere periode.

Omdat HM71224 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens werd toegediend is er op dit moment nog niet veel informatie over bijwerkingen bij mensen. In Deel A en B van dit onderzoek werden de volgende bijwerkingen gemeld: misselijkheid, dunne ontlasting, rommelende maag en hoofdpijn. In één van de groepen van Deel C van dit onderzoek werd bij 1 deelnemer uitslag en jeuk over het gehele lichaam (met als diagnose serumziekte-achtig syndroom) geconstateerd. Deze klachten waren na behandeling met medicatie verdwenen. HM71224 is wel in dieren bestudeerd. Uit de studies in dieren en de te verwachten activiteit van HM71224, kunnen de volgende bijwerkingen worden verwacht: verhoogd risico op infecties, bijwerkingen in de lever en het maag-darmkanaal zoals buikpijn, opgezetten buik en constipatie en in de luchtwegen symptomen zoals benauwdheid (dyspnoe), versnelde ademhaling (tachypneu), pijn op de borst en tenslotte huiduitslag. Bij de in dit onderzoek te gebruiken dosering(en) worden geen ernstige bijwerkingen verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Hanmi Pharmaceutical Co. Ltd.

Bangi-dong, Songpa-gu 45
Seoul 138-724
KR

Wetenschappelijk

Hanmi Pharmaceutical Co. Ltd.

Bangi-dong, Songpa-gu 45
Seoul 138-724
KR

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)

Geslacht: Mannelijk

Leeftijd: 18 - 65 jaar, inclusief

BMI: 18.5 - 30.0 kg/m², inclusief

Niet rokend minimaal 60 dagen: (Deel A en B) of 2 jaar (Deel C).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan : hepatitis B, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 29-01-2013
Aantal proefpersonen: 82
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2014
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	EUCTR2012-004353-92-NL
CCMO	NL42361.056.12