

Onderzoek naar verschillende formuleringen en doses van FP187 vergeleken met Tecfidera® in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 26-04-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling is het onderzoeken van de PK van de MMF - de belangrijkste metaboliet van DMF - na toediening van een vertraagde en langzame afgifte formulering (FP187-GC) en de geregistreerde maagsapresistente...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42906

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK vergelijking van DMF als FP187 en Tecfidera® in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Forward Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Forward Pharma GmbH (Leipzig;Germany)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FP187, MS, PK, Tecfidera

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK uitkomstmaten

De plasma PK parameters voor MMF in plasma worden verkregen door niet-compartmentele analyse van de plasmaconcentratie-tijdprofielen, evenals de PK parameters voor de hoeveelheid DMF en MMF metabolieten bepaald in plasma, totaal bloed en urine.

De te bepalen farmacokinetische parameters zijn:

- * Plasma PK parameters van AUC_{0-*}, AUC_{0-t}, en C_{max} van MMF na eenmalige toediening
- * Plasma PK parameters van AUC_{ext}%, t_{max}, t_{lag}, t*, Az, C_{max} / AUC (AI), en de gemiddelde verblijftijd van MMF na eenmalige toediening. Verkennende analyses van AUC₈₋₂₄, AUC₁₀₋₂₄ en AUC₁₂₋₂₄.
- * Verkennende analyses van volledige bloed PK parameters van AUC_{0-*}, AUC_{0-t}, en C_{max} van de DMF en MMF metabolieten na eenmalige toediening
- * Verkennende analyses van volledige bloed PK parameters van AUC_{ext}%, t_{max}, t_{lag} en C_{max} / AUC (AI) van de DMF en MMF metabolieten na eenmalige toediening
- * Verkennende analyses van urine PK parameters van A_e (0-t) en F_e (0-t) DMF en MMF metabolieten na eenmalige toediening.

Aanvullende verkennende analyses van DMF en MMF metabolieten in plasma kunnen

worden uitgevoerd in een later stadium.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids- en verdraagbaarheidsuitkomstmaten:

- Tijdens behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AES) .

- Gelijktijdig toegediende medicatie

- Klinische laboratoriumtests

 - o Hematologie

 - o Chemie

 - o Urineonderzoek

- Vitale functies

 - o Pulse Rate (bpm)

 - o De systolische bloeddruk (mmHg)

 - o diastolische bloeddruk mmHg)

- Elektrocardiogram (ECG)

 - o Hartslag (HR) (bpm) , PR, QRS , QT , QTcF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het klinisch gebruik van fumaarzuuresters (FAE) was aanvankelijk gebaseerd op empirische gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Klinisch onderzoek toonde reeds in 1990 aan dat dimethylfumaraat (DMF) alleen kan worden gebruikt voor de behandeling in plaats van een mengsel van FAE en vanaf 2006 werd aangetoond dat een DMF ook effectief was in relapsing-remitting multiple sclerose. Hoewel het exacte werkingsmechanisme van DMF als geneesmiddel niet volledig wordt begrepen, wordt aangenomen dat ten minste een deel van de therapeutische werking uitgeoefend wordt door modulatie

van het immuunsysteem via redox-gevoelige routes. Van een deel van de ingenomen DMF wordt gedacht dat het wordt gemetaboliseerd door esterasen (enzymen alomtegenwoordig in de gastro-intestinale (GI) kanaal) om monomethyl fumaraat (MMF) te produceren. In tegenstelling tot DMF, kan MMF worden gemeten in de systemische circulatie, maar de mate waarin het kan bijdragen aan de klinische werkzaamheid is momenteel onduidelijk.

De belangrijkste thema's voor DMF behandeling zijn de eerste bijwerkingen (meest uitgesproken in de eerste acht weken) die ervoor zorgen dat patiënten stoppen met de behandeling. De verdraagbaarheids kwesties bestaan **uit sterk blozen- en GI effecten, bijv. diarree, buikpijn en misselijkheid. Er wordt aangenomen dat de GI bijwerkingen tenminste gedeeltelijk kunnen worden verklaard door de hoge lokale concentratie van het geneesmiddel in de darmen aangezien DMF een irriterend vermogen op het slijmvlies heeft. Sterk blozen is mogelijk gerelateerd aan de directe vrijgifte eigenschap van de formulering, wat leidt tot hoge piekniveaus van de eerste metaboliet MMF die reageert met nicotinezuur receptoren. Naast het ongemak aan het begin is de veiligheid van een DMF behandeling positief. Er moet echter aandacht worden besteed aan de lymfocyten aangezien er in het algemeen een afname van het aantal lymfocyten is in het eerste jaar en voor ongeveer 6% een sterke afname is.

Forward Pharma heeft verschillende formuleringen van FP187 getest in verschillende Fase I en een enkele Fase II psoriasis studie om het farmaceutische en verdraagbaarheids profiel te beschrijven en de veiligheid en werkzaamheid te demonstreren. De verdraagbaarheid van het geneesmiddel lijkt afhankelijk van het vrijgifteprofiel. Vooral de correlatie tussen het gerapporteerde verminderde blozen en de verminderde C_{max} waarden van de MMF zijn aangetoond met andere formuleringen van FP187 versus Tecfidera® en Fumaderm®. Tijdens de ontwikkeling is het productieproces geoptimaliseerd. Dientengevolge heeft Forward Pharma de vertraagde en langzame afgifte door matrix erosie formulering ontwikkeld, die uitsluitend DMF als het actieve bestanddeel bevat, met als doel een optimale FAE formulering die werkzaamheid demonstreert en daarbij sommige van de bijwerkingen van de vertraagde en directe afgifte formuleringen adresseert. De onderzochte samenstellingen bevatten dezelfde bestanddelen als zodanig, maar in verschillende verhoudingen, wat leidt tot verschillende uitgebreide afgifteprofielen. Deze studie heeft de intentie de farmacokinetiek (PK) van MMF te onderzoeken, de relatieve biologische beschikbaarheid en aanverwante bijwerkingenprofiel van een vertraagde en langzame afgifte formulering DMF (FP187-GC) met het geregistreerde product Tecfidera® te vergelijken en de dosis-lineariteit van FP187-GC te evalueren ten opzichte van de MMF plasma parameters.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is het onderzoeken van de PK van de MMF - de belangrijkste metaboliet van DMF - na toediening van een vertraagde en langzame afgifte formulering (FP187-GC) en de geregistreerde maagsapresistente vertraagde afgifte formulering Tecfidera® na eenmalige toediening in nuchtere toestand.

Secundaire Doelstellingen

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van de relatieve biologische beschikbaarheid van MMF na toediening van een vertraagde en langzame afgifte DMF formulering (FP187-GC) met drie verschillende dosis niveaus in vergelijking met Tecfidera® na eenmalige toediening in nuchtere toestand;
- Monitoren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een vertraagde en langzame afgifte DMF formulering (FP187-GC) en Tecfidera® op basis van klinisch onderzoek, bijwerkingen rapportage en van laboratorium veiligheidsonderzoek.
- Het Onderzoeken van dosis-lineariteit van de toegediende doses van FP187-GC.

Exploratieve doelstellingen

De verkennende doelstellingen zijn het onderzoeken van de DMF en MMF metabolieten in plasma, totaal bloed en urine.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal worden uitgevoerd als een gerandomiseerde, open-label , vierzijdig cross-over, enkelvoudige dosis studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen. Tijdens het onderzoek worden PK gegevens van MMF verzameld gedurende 24 uren na toediening, en veiligheidsgegevens worden geobserveerd tot een dag na de laatste toediening. Tussen elke toediening zal er een wash-out periode zijn van ongeveer zeven dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

A. 120 mg DMF, 1 tablet van 120 mg FP187-GC. B. 240 mg DMF, 2 tabletten van 120 mg FP187-GC. C. 480 mg DMF, 4 tabletten van 120 mg FP187-GC. T. 240 mg DMF, 1 capsule van 240 mg Tecfidera®.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie vereist een lichamelijk onderzoek, vitale functies meten en verkrijgen van bloed en urinemonsters . De belasting voor de proefpersoon met betrekking tot de onderzoeksprocedures is beperkt. Alle afnames zullen worden uitgevoerd in een state-of-the-art klinische unit en wordt medisch begeleid door gekwalificeerd medisch personeel.

De meest voorkomende bijwerkingen van Tecfidera® zijn:

Zeer vaak (> 10%): sterk blozen (flushing: roodheid, een prikkelend en jeukend gevoel, en een warm gevoel in het gezicht) maag-darmbijwerkingen (diarree, misselijkheid, buikpijn/pijn boven in de buik), ketonen in urine.

Vaak (1-10%): maag-darm ontsteking, verlaagd aantal afweercellen (lymfopenie, leukopenie), brandend gevoel, opvlieger, braken, dyspepsie, gastritis, maag-darmstoornis, jeuk, uitslag, rode huid, eiwit in de urine, warm aanvoelen, verhoogde leverwaarden.

Soms (0,1-1%): overgevoeligheid.

Verder gemeld: ernstige ontsteking van het centraal zenuw stelsel (hersenen en ruggenmerg) (progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)).

Omdat FP187 dezelfde werkzame stof bevat als Tecfidera®, zijn vergelijkbare bijwerkingen te verwachten. In klinische studies waarin FP187 werd getest, bestonden de gerapporteerde bijwerkingen uit sterk blozen en maag-darm klachten. Van nieuwe middelen zoals FP187 zijn nog niet alle bijwerkingen bekend en dus kunnen er onverwachte bijwerkingen optreden.

Contactpersonen

Publiek

Forward Pharma GmbH

Deutscher Platz 5a
Leipzig DE-04103
DE

Wetenschappelijk

Forward Pharma GmbH

Deutscher Platz 5a
Leipzig DE-04103
DE

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)

Proefpersonen die in aanmerking komen moeten aan alle van de volgende criteria voldoen bij de keuring:

1. Is geïnformeerd en heeft voldoende tijd en gelegenheid gehad om na te denken over participatie en heeft zijn/haar geïnformeerde toestemming schriftelijk gegeven.
2. Is een gezonde blanke man of vrouw tussen 18 en 55 jaar (inclusief) bij de keuring.
3. Verkeert in goede algemene gezondheid naar het oordeel van de onderzoeker, zoals bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur), 12-lead elektrocardiogram (ECG), en klinische laboratoriumwaarden (hematologie, bloedchemie, en urineonderzoek). Kleine afwijkingen van de laboratoriumwaarden van het normale bereik kunnen worden aanvaard, als ze geen klinische relevantie hebben naar het oordeel van de onderzoeker.
4. Is een vrouw met een vruchtbare leeftijd en is ofwel chirurgisch steriel (hysterectomie of afbinden van de eileiders) of maakt gebruik van een zeer effectieve (misluktingsratio <1%) medisch geaccepteerde anticonceptiemethode gedurende de onderzoeksperiode, evenals 90 dagen nadat de studie afgerond is, zoals:
 - o Systemisch anticonceptiemiddel (implantaat injectie),
 - o spiraaltje geplaatst voor ten minste een maand voorafgaand aan de deelname aan de studie,
 - o Seksuele onthouding of gevasectomiseerde partner;
- OF
5. Is een mannelijke proefpersoon die ermee instemt om een **condoom te gebruiken of zich te onthouden van geslachtsgemeenschap gedurende de studie (met inbegrip van uitspoelingsintervallen tussen behandelingsperiodes) tot 90 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie in de laatste onderzoeksperiode.
- EN
- Gaat ermee akkoord geen sperma te doneren tijdens deelname aan de studie en tot 90 dagen na de nakeuring.
- OF
- Is chirurgisch gesteriliseerd voordat inclusie heeft plaatsgevonden.
6. Heeft een lichaamsgewicht van ten minste 50 kg en een BMI tussen 18,5-30,0 kg * m² (inclusief) bij de keuring.
7. Is niet-roker of rookt tot tien sigaretten per dag (of equivalent) en is bereid om zich te onthouden van roken tijdens de kliniekperiode.
8. Heeft negatieve alcohol ademtest en drugs urinetest uitslagen.
9. Kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid om te voldoen aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die in aanmerking komen mogen aan geen enkele van de volgende uitsluitingscriteria bij de keuring voldoen:

1. Is juridisch onbekwaam of heeft het onvermogen om te begrijpen of te voldoen aan de eisen van de studie.
2. Heeft klinisch significante afwijkingen tijdens lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-lead ECG, of klinische laboratorium parameters (in het bijzonder voor leukocyten en leukocyten differentiatie, leverenzymen, en serum creatinine) al naar gelang naar het oordeel van de onderzoeker. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests uitgevoerd tijdens keuring nog een keer worden herhaald voor de randomisatie om geschiktheid te bevestigen of om te beoordelen dat de resultaten klinisch niet relevant zijn voor gezonde personen.
3. Heeft leukopenie (leukocyten $<3,5 \times 10^9 /L$) of eosinofilie (aantal $> 0,75 \times 10^9 /L$) of lymfocytopenie (aantal $<1,02 \times 10^9 /L$) bij de keuring en Dag -1 van periode 1.
4. Heeft een creatinine waarde die buiten het normale bereik valt (vrouwelijk: <90 micromol/l; mannelijk: <110 micromol/l) en een geschatte creatinineklaring (Modification of Diet in Renal Disease) <90 ml/min bij keuring en Dag - 1 van periode 1.
5. Heeft standaard leverfunctietests zoals alanine aminotransferase (ALAT), aspartaat aminotransferase (ASAT), gamma-glutamyl transferase (*-GT) die de bovengrens van het normale voor het lokale laboratorium overschrijden tijdens keuring en Dag -1 van periode 1. Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden aanvaard, indien deze geen klinische relevantie hebben als zodanig beoordeeld door de onderzoeker .
6. Heeft een geschiedenis of symptomen van klinisch significante neurologische, gastro-intestinale (waaronder chirurgische (buik) interventies die waarschijnlijk medicatie absorptie beïnvloeden), nier-, lever-, hart- en vaatziekten, psychische, long-, metabolische, endocriene, hematologische of andere belangrijke aandoeningen.
7. Heeft een liggende bloeddruk bij keuring, nadat men tenminste 5 min heeft gerust: systolische bloeddruk > 139 of <90 mmHg of diastolische bloeddruk > 89 en <55 mmHg.
8. Heeft liggende hartslag bij de keuring, nadat men tenminste 5 min heeft gerust, buiten het bereik van <45 of > 90 slagen/min.
9. Heeft Hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), anti-Hepatitis B kern antistoffen (anti-Hbcore), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of een humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de keuring.
10. Heeft significante allergische reacties (urticaria, huiduitslag, of anafylaxie) tegen een geneesmiddel, of meervoudige medicatieallergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).
11. Heeft een geschiedenis van chronisch alcohol- (regelmatige inname van meer dan drie eenheden per dag) of drugsmisbruik in de laatste zes maanden voorafgaand aan de eerste toediening of bewijs van dergelijk misbruik, zoals aangegeven door het laboratorium profiel uitgevoerd tijdens de keuring. Alcoholgebruik is tijdens het verblijf in de kliniek verboden en ten minste 24 uur voor de keuring, vóór de dosering, en voor elk gepland bezoek.
12. Toont overmatig gebruik van xanthine aan (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag).
13. Maakt gebruik van medicijnen (recept of over-the-counter (OTC)) binnen 21 dagen van de toediening van de studiemedicatie, of minder dan vijf halfwaardetijden (welke van de twee langer is). Uitzondering is paracetamol (tot 4000 mg/dag). Andere uitzonderingen zullen alleen worden toegelaten als de rationale met de Principal Investigator wordt besproken en duidelijk wordt gedocumenteerd.
14. Ontvangt eventuele behandelingsmiddelen waarvan bekend is dat ze de belangrijkste

organen of systemen aantasten binnen een maand vóór de eerste toediening (bijvoorbeeld barbituraten, fenothiazinen, cimetidine, etc.).

15. Heeft deelgenomen aan een medicijn- of apparaat studie binnen drie maanden voorafgaand aan de keuring.

16. Is/heeft meer dan 500mL bloed verloren/gedoneerd binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen voorafgaand aan keuring).

17. Is vrouw en heeft een positieve zwangerschapstest, is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan zwanger te worden in de loop van de studie.

18. Is man en is van plan om de vader te worden in de loop van de studie

19. Heeft een gelijktijdige ziekte of aandoening die de studie zou kunnen dwarsbomen, of waarvoor de behandeling van de uitvoering van het onderzoek zou kunnen dwarsbomen, of dat naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou kunnen vormen voor de proefpersoon in deze studie .

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-05-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FP187-GC
Generieke naam:	Dimethyl fumaraat
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Tecfidera
Generieke naam:	Dimethyl fumaraat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2016
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	EUCTR2016-001670-14-NL
CCMO	NL57276.056.16