

Een fase I, open-label, gerandomiseerd, 4-weg crossover studie bij patiënten met chronische hepatitis B-virus infectie om de farmacokinetiek (nuchter / gevoed), de veiligheid, de tolerantie en farmacodynamiek van enkele orale dosering van farnesoid X receptor agonist EYP001a te beoordelen.

Gepubliceerd: 04-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in hoeverre EYP001a in het lichaam wordt opgenomen, verdeeld en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) wanneer EYP001a wordt toegediend met en zonder voedsel. Ook zal worden...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45541

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EYP001 bij patiënten met chronische hepatitis B-virus (HBV) infectie

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hepatitis B, virale infectie van de lever

Aandoening

Hepatitis B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ENYO Pharma SA

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EYP001a, HBV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek:

- Plasma EYP001a concentraties
- Plasma PK parameters geschat met behulp van niet-compartmentele analyse, in voorkomend geval: C_{max}, t_{max}, t_{lag}, k_{el}, t^{*}, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} en t_{last}

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- Bijwerkingen (AES), klinisch laboratorium, vitale functies, 12-lead elektrocardiogram (ECG), leverechografie

Farmacodynamiek:

Gal stofwisseling gerelateerd: plasma niveaus van de totale galzuren;

chenodeoxycholinezuur (CDCA), deoxycholinezuur (DCA) en lithocholinezuur (LCA);
primaire en secundaire galzuren; galzuur precursor C4 (7 α
hydroxy-4-cholesten-3-on) en gal regulerende fibroblastgroeifactor 19 (FGF-19);
plasmaspiegels van FXR mRNA profiel

HBV verwant virologie: Kwantitatieve niveaus van hepatitis B
oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-antigeen (HBeAg), HBV DNA en HBV-RNA;
niveaus van hepatitis antilichaam (anti HBe) en hepatitis
B-oppervlakte-antilichamen (anti-HBs)

Glucose en vetstofwisseling gerelateerde: homeostatic model beoordeling van
insulineresistentie (HOMA-IR), β -celfunctie (HOMA-% B) en de gevoeligheid voor
insuline (HOMA-% S); lipide-panel: cholesterol, triglyceriden, high density
lipoproteïne (HDL) cholesterol, low density lipoproteïne (LDL) cholesterol,
apolipoproteïne (Apo) A1 en ApoB

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EYP001a is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van chronische hepatitis B. Hepatitis B is een wereldwijd veel voorkomende infectie van de lever veroorzaakt door een virus. Als het infectie na 6 maanden niet spontaan is genezen is er sprake van een chronische hepatitis B virusinfectie. Voor de genezing van een chronische hepatitis B-virusinfectie bestaat op dit moment geen behandeling. Wel kan met de huidige verkrijgbare medicijnen het virus onderdrukt worden.

EYP001a is een zogenaamde *Farnesoid X receptor* (FXR) agonist (stimulator). De FXR receptor is een eiwit op de celkern in voornamelijk levercellen. De functie

van de FXR receptor wordt door galzuren beïnvloed. De FXR receptor speelt een rol bij de aanmaak van galzuren en cholesterol en bij diverse stofwisselingsprocessen waaronder de vet- en koolhydraatstofwisseling. Het hepatitis B virus is voor zijn vermenigvuldiging afhankelijk van de werking van deze FXR receptor: wanneer de FXR receptor wordt gestimuleerd wordt het hepatitis B virus geremd. Het middel richt zich dus niet direct op het virus maar op een bepaalde functie van de gastheer waar het virus van afhankelijk is. Mogelijk kan in de toekomst de combinatie van een FXR agonist (stimulator) met middelen die het virus direct remmen een chronische hepatitis B-virusinfectie genezen.

EYP001a is niet geregistreerd als geneesmiddel maar is al eerder aan gezonde vrijwilligers toegediend in een klinisch onderzoek bij PRA. Er zijn meerdere FXR-agonisten in ontwikkeling voor andere, niet virale, leveraandoeningen waaronder niet-alcoholische leververvetting. Het gebruik van een FXR agonist als mogelijk middel bij de behandeling van hepatitis B is echter nieuw. Tot op heden is één FXR agonist geregistreerd: Ocaliva®.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in hoeverre EYP001a in het lichaam wordt opgenomen, verdeeld en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) wanneer EYP001a wordt toegediend met en zonder voedsel. Ook zal worden onderzocht hoe veilig EYP001a is en hoe EYP001a wordt verdragen. Tevens wordt er naar het effect van het middel op bepaalde bloedwaarden gekeken, waaronder de virusconcentratie; dit wordt farmacodynamiek genoemd. Omdat galzuren onderhevig zijn aan een duidelijke variatie over de dag wordt het onderzoeksmiddel zowel 's ochtends als 's avonds gegeven, zowel met en zonder voedsel.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd bij maximaal 14 proefpersonen met een chronische hepatitis B virusinfectie.

Onderzoeksofzet

De voorkeuring vindt plaats in het AMC, het UMCG of bij PRA. De nakering vindt plaats in het AMC voor proefpersonen die zijn gescreend in het AMC en bij PRA voor proefpersonen die zijn gescreend in het UMCG of bij PRA. Voor alle proefpersonen zal het onderzoek zelf plaatsvinden in het klinisch onderzoekscentrum van PRA in Groningen.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 2 periodes; de vrijwilliger zal het klinisch onderzoekscentrum niet verlaten tussen de 2 periodes. De vrijwilliger verblijft gedurende 13 dagen (12 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum: dit zal zijn van de middag van Dag -1 (1 dag voor de eerste toediening van het onderzoeksmiddel; ook wel binnenkomst genoemd) tot de ochtend van Dag 12.

Periode 1 zal beginnen bij binnenkomst op Dag -1 en zal eindigen vlak voor de eerste dosering op Dag 8 in Periode 2. Periode 2 zal beginnen vlak voor de eerste dosering op Dag 8 in Periode 2 en zal eindigen bij vertrek uit het klinisch onderzoekscentrum op Dag 12.

Elke dosering van 300 mg EYP001a zal worden gegeven als capsules die via de mond zullen worden ingenomen met 240 milliliter kraanwater.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger in elke periode 2 enkelvoudige doseringen van 300 milligram (mg) EYP001a krijgt toegediend. De vrijwilliger krijgt dus in totaal 4 enkelvoudige doseringen van elk 300 mg EYP001a. EYP001a zal worden gegeven als capsules die via de mond zullen worden ingenomen; per dosering moeten 3 capsules met elk 100 mg EYP001a worden ingeslikt.

Inschatting van belasting en risico

Alle potentiële geneesmiddelen veroorzaken bijwerkingen; de mate waarin dit gebeurt verschilt. EYP001a is in dieren bestudeerd. Bij dierproeven bij ratten en honden werd EYP001a goed verdragen en werden weinig bijwerkingen gezien: in honden werd speekselvloed (sterk verhoogde productie van speeksel) en braken gezien. Er werden geen effecten vastgesteld op het zenuwstelsel, de longfunctie en de hartfunctie. Enkele lichte veranderingen werden gezien in bloedwaarden die meestal snel normaliseerden.

EYP001a is ook eerder toegediend aan gezonde mannen in een klinisch onderzoek dat momenteel loopt bij PRA. Bij enkelvoudige doseringen van 30, 60, 120 en 250 mg EYP001a werden geen klachten gemeld waarvan gedacht wordt dat ze gerelateerd waren aan het onderzoeksmiddel. Bij een enkelvoudige dosering van 500 en 800 mg EYP001a meldden meerdere vrijwilligers kortdurende lichte misselijkheid of een *opgeblazen* gevoel en bij een enkelvoudige dosering van 800 mg EYP001a meldde 1 vrijwilliger diarree; deze bijwerkingen traden op vlak na toediening.

Er is beperkte informatie over andere FXR agonisten die in ontwikkeling zijn: daarvan is bekend dat ze over het algemeen tot op heden veilig zijn gebleken. Het optreden van jeuk is echter gezien bij het al eerder genoemde en geregistreerde middel Ocaliva®.

Procedures: pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Contactpersonen

Publiek

ENYO Pharma SA

Avenue Jean Jaurès 321
Lyon 69007
FR

Wetenschappelijk

ENYO Pharma SA

Avenue Jean Jaurès 321
Lyon 69007
FR

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)

- Heeft gedocumenteerde chronische HBV-infectie
- Geslacht: mannelijk of vrouwelijk
- Leeftijd: 18-65 jaar, inclusief, bij de screening
- Body mass index (BMI): 17,0-35,0 kg / m² inclusief, bij de screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Eerdere deelname in de huidige studie.

Indien gedurende de 60 dagen voor de start van dit onderzoek meer dan 100 milliliter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2018
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2017
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	EUCTR2016-004713-27-NL
CCMO	NL60228.056.16