

Een open-label, multi-center geneesmiddel-geneesmiddel interactieonderzoek om de effecten van tralokinumab op de farmacokinetiek van geselecteerde cytochroom P450 (CYP)-substraten bij volwassen proefpersonen met matig tot ernstig atopisch eczeem te onderzoeken

Gepubliceerd: 19-02-2019 Laatste bijgewerkt: 08-02-2024

Hoofddoel Evalueren of tralokinumab na 14 weken behandeling (in steady-state) het metabolisme van substraten van CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- of 3A4-routes verandert bij personen met matig-tot-ernstige atopisch eczeem. **Secundaire...**

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Drug-drug interactie tralokinumab bij matig tot ernstig atopisch eczeem

Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

atopische dermatitis, Constitutioneel eczeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leo Pharma

Overige ondersteuning: Leo Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopisch eczeem, Drug-drug interactie, Farmacokinetiek, Tralokinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ratio van de AUClast in week 15 (na meerdere doses tralokinumab, AUClast, MD)

tot die op dag -7 (bij baseline, AUClast, basis) voor elk van de 5 substraten

- Ratio van de Cmax in week 15 (Cmax, MD) tot die op dag -7 (Cmax, basis) voor

elk van de 5 substraten

Secundaire uitkomstmaten

- Ratio van de AUClast op dag 8 (na een enkele dosis tralokinumab, AUClast, SD)

tot die op dag -7 (AUClast, basis) voor elk van de 5 substraten

- Ratio van de Cmax op dag 8 (Cmax, SD) tot die op dag -7 (Cmax, basis) voor

elk van de 5 substraten

- Ratio van de AUCinf op dag 8 (AUCinf, SD) tot die op dag -7 (AUCinf, basis)

voor elk van de 5 substraten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Omdat AD is geassocieerd met verhoogde pro-inflammatoire cytokines, en omdat

verhoogde niveaus van bepaalde cytokines tijdens chronische ontsteking de vorming van cytochroom P450 (CYP) enzymen kunnen veranderen, kan er potentieel sprake zijn van een drug-drug interactie bij AD.

De huidige concept richtlijn voor geneesmiddel interactiestudies (FDA 2017) beveelt aan om klinische proeven uit te voeren om het effect van een therapeutisch eiwit op CYP-enzymen in de doelpopulatie van de patiënt te bepalen als het therapeutisch onderzoekseiwit een cytokine- of cytokinemodulator is. Dit is het geval met tralokinumab, het geneesmiddel voor onderzoek (IMP) in deze studie.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

Evalueren of tralokinumab na 14 weken behandeling (in steady-state) het metabolisme van substraten van CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- of 3A4-routes verandert bij personen met matig-tot-ernstige atopisch eczeem.

Secundaire doelstellingen

Evalueren of een enkele dosis tralokinumab het metabolisme verandert van substraten van CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- of 3A4-routes bij personen met matig-tot-ernstig atopisch eczeem

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van tralokinumab te evalueren bij personen met matig-tot-ernstig atopisch eczeem

Onderzoeksopzet

De proef zal bestaan **uit een screeningperiode van 2-5 weken (week -6 tot dag -7), een pre-IMP-periode van 1 week (dag -7 tot dag 1), een behandelingsperiode van 16 weken (dag 1 tot en met week 16) en een 14 weken durende veiligheidsopvolgingsperiode (week 16 tot week 30).

In aanmerking komende proefpersonen kunnen meedoen aan de open label, langdurige verlengingsproef (LP0162-1337, ECZTEND) in week 16 of later.

Na de pre-IMP-periode worden alle patiënten op dag 1 gedoseerd met tralokinumab 600 mg (4 ml) en vervolgens elke 2 weken met tralokinumab 300 mg (2 ml). De laatste dosis tralokinumab zal worden toegediend in week 14.

Na toediening van de 5 substraten (cafeïne, warfarine, omeprazol, metoprolol en midazolam [CYP-cocktail]) op dag -7, dag 8 en week 15, zullen plasmamonsters worden verzameld gedurende maximaal 7 dagen na het doseren van de cocktail voor het meten van plasmaconcentraties van de substraten.

Voor elk van de 5 substraten worden de farmacokinetische (PK) parameters op dag -7 (basislijn) vergeleken met de PK-parameters op dag 8 (na een enkele dosis tralokinumab) en in week 15 (na meerdere doses tralokinumab).

Plasmaconcentraties van tralokinumab zullen worden gemeten bij de doseringsbezoeken voor de cocktail op dag 8 en in week 15. Bovendien zullen de plasmaconcentraties van tralokinumab worden gemeten vóór toediening van tralokinumab in week 4 en 14 en twee weken na de laatste toediening van tralokinumab, dat is in week 16.

Alle proefpersonen gebruiken een indifferent middel tweemaal daags (of meer, indien nodig) gedurende ten minste 14 dagen vóór de baseline en zullen deze behandeling gedurende de hele studie (inclusief de periode van veiligheidsopvolging) voortzetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tralokinumab CYP cocktail: - Caffeine - Warfarine - Omeprazol - Metoprolol - Midazolam

Inschatting van belasting en risico

Er is een on vervulde medische behoefte aan nieuwe therapieën voor personen met matige tot ernstige AD, omdat de huidige immunosuppressieve medicatie, zoals cyclosporine, methotrexaat en azathioprine, geassocieerd zijn met toxiciteit op lange termijn. Hoewel dupilumab in klinische onderzoeken in AD een aanvaardbare baten/risicoverhouding vertoont, is de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn met dupilumab momenteel beperkt.

Tralokinumab heeft werkzaamheid aangetoond in matige tot ernstige AD in fase 2-onderzoeken en heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel aangetoond bij AD, astma, colitis ulcerosa, idiopathische pulmonaire fibrose en in onderzoeken bij gezonde proefpersonen. Het besproken bewijs ondersteunt verder de hypothese dat personen met AD kunnen profiteren van behandeling met tralokinumab.

In de klinische studies die tot op heden zijn afgerond, werd tralokinumab goed verdragen. Er zijn een aantal theoretische potentiële risico's geïdentificeerd die worden beschreven in de huidige versie van de Investigator's Brochure, met inbegrip van overgevoeligheidsreacties, immuuncomplexziekte, ernstige infecties, maligniteiten en interferentie met de reproductieve functie.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL

NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8

Leiden 2333CL

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

France, Netherlands, United States of America

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Leeftijd 18 en hoger.
- * Diagnose van AD zoals gedefinieerd door de Hanifin en Rajka 1980 criteria voor AD.
- * Voorgeschiedenis van AD gedurende * 1 jaar.
- * Personen met een recente historie van onvoldoende respons op behandeling met lokale medicatie of voor wie lokale behandelingen medisch gezien niet raadzaam zijn.
- * *10% lichaamsoppervlakte aangedaan door AD bij screening en baseline.
- * Stabiele dosis indifferent middel tweemaal daags (of meer, indien nodig) gedurende ten minste 14 dagen vóór baseline.
- * Bereidheid om zich te onthouden van consumptie van 1 of meer van de volgende producten in de aangegeven perioden:
 - o $\pm$ 7 dagen binnen elk bezoek voor een cocktaildosering (dat wil zeggen, tussen de bezoeken van dag -14 en dag 15 en tussen de bezoeken van week 14 en week 16):
 - voedingsmiddelen / dranken die het CYP-systeem beïnvloeden:
 - Grapefruit of grapefruitsap, Sevilla sinaasappels of sinaasappelsap, sterfruit, granaatappel en cranberry sappen, rode wijn, rode druif extract.
 - Kruisbloemige groenten, inclusief maar niet beperkt tot broccoli, kool, bloemkool, boerenkool, spruitjes, radijs, raap, mierikswortel.

- Vlees bereid op houtskool
- o $\pm$ 48 uur binnen elk bezoek voor een cocktaildosering: cafeïnehoudende dranken, voedingsmiddelen/medicatie die cafeïne bevatten, inclusief koffie, thee (zwart en groen), coca-cola, energiedrankjes en chocolade.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Toediening, binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (welke langer is) voorafgaand aan Dag -7, van elk medicijn dat een bekende inductor of remmer van 1 of meer van de volgende CYP-enzymen is: CYP3A, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 en CYP1A2.
- * Personen met een lage metabolisme voor enzymen CYP2C9-, CYP2C19- of CYP2D6, op basis van genotypering.
- * Elke contra-indicatie voor 1 of meer van de volgende geneesmiddelen, zoals beschreven in de bijsluiter van de middelen: cafeïne, warfarine, omeprazol, metoprolol of midazolam.
- * Gebruik van 1 of meer van de volgende producten in de aangegeven perioden:
 - o Vanaf dag -14 ($\pm$ 7 dagen binnen elk bezoek voor een cocktaildosering): voedingsmiddelen / dranken die het CYP-systeem beïnvloeden:
 - Grapefruit of grapefruitsap, Sevilla sinaasappels of sinaasappelsap, sterfruit, granaatappel en cranberry sappen, rode wijn, rode druif extract.
 - Kruisbloemige groenten, inclusief maar niet beperkt tot broccoli, kool, bloemkool, boerenkool, spruitjes, radijs, raap, mierikswortel.
 - Vlees bereid op houtskool.
 - o Vanaf dag -9 ($\pm$ 48 uur binnen elk bezoek voor een cocktaildosis): cafeïnehoudende dranken, voedingsmiddelen / geneesmiddelen die cafeïne bevatten, waaronder koffie, thee (zwart en groen), coca-cola, energiedrankjes en chocolade.
- * Misselijkheid of diarree 1 week voor dag -7.
- * Actieve huidaandoeningen die de diagnose AD kunnen vertekenen.
- * Gebruik van zonnebanken of fototherapie binnen 5 weken voorafgaand aan dag -7.
- * Behandeling met systemische immunosuppressieve/immunomodulerende geneesmiddelen en/of systemische corticosteroïden binnen 3 weken voorafgaand aan dag -7.
- * Behandeling met lokale corticosteroïden, lokale calcineurineremmers of lokale fosfodiësterase 4-remmers binnen 1 week voorafgaand aan dag -7.
- * Gebruik van elke op de markt verkrijgbare biologische therapie (d.w.z. immunoglobuline of anti-immunoglobuline E) inclusief dupilumab of experimentele biologische middelen:
 - o Celafbrekende middelen, inclusief maar niet beperkt tot rituximab: binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline (dag -7) of tot het aantal lymfocyten weer normaal is, afhankelijk van welke van beide het langst duurt.
 - o Andere biologische geneesmiddelen: binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden, welke langer duurt, voorafgaand aan de baseline (dag -7).
- * Actieve huidinfectie binnen 1 week voorafgaand aan dag -7.
- * Klinisch significante infectie binnen 4 weken voorafgaand aan dag -7.
- * Een parasitaire infectie met helmint binnen 6 maanden voorafgaand aan de datum waarop geïnformeerde toestemming is verkregen.
- * Tuberculose die behandeling vereist binnen de 12 maanden voorafgaand aan de screening.

* Bekende primaire immunodeficiëntie-aandoening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-03-2019

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Coffeine

Generieke naam: Coffeine

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Metoprolol

Generieke naam: Metoprolol Tartraat

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Midazolam

Generieke naam: Midazolam

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Omeprazol

Generieke naam: Omeprazol

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tralokinumab
Generieke naam:	N.A.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
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	2018-000534-35
ClinicalTrials.gov	NCT03556592
CCMO	NL68628.056.18

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 22-07-2021

Datum eerste publicatie onderzoek
22-07-2021