

Een fase 1, open-label, niet-gerandomiseerd onderzoek in 2 perioden met vaste sequentie naar absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding van ¹⁴C-PF-06651600 en om de absolute biologische beschikbaarheid en de geabsorbeerde fractie van PF-06651600 te bepalen bij gezonde mannelijke deelnemers met gebruik van een ¹⁴C-microtracer

Gepubliceerd: 19-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06651600 door het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. In dit onderzoek worden doseringen PF-06651600 gebruikt die gelabeld zijn met een zeer lage dosis radioactief...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48152

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PF-06651600 ADME microtracer onderzoek

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen
- Pigmentatiestoornissen

Synoniemen aandoening

auto-immuun- en ontstekingsziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADME, Microtracer, Open-label, PF06651600

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Massa Balans: Cumulatief herstel (%) van radioactiviteit in urine en ontlasting.

Secundaire uitkomstmaten

- Metabole profilering / metaboliet identificatie in plasma, urine en fecaal monster.

- PK-parameters van PF-06651600 van plasmaconcentratie: C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, t* (halfwaardetijd), CL (IV) & CL / F (oraal), V_{ss} (IV) en V_z / F (oraal).

- PF-06651600 AUC_{inf} van zowel orale PF-06651600 als IV ¹⁴C-PF-06651600 (alleen periode B) plasmagegevens.

-Totaal 14C urinegegevens volgend op beide IV (Periode B) en orale (Periode A) toediening van 14C-PF-06651600 (kwantificatie door AMS).

- Bijwerkingen (AE), lichamelijk onderzoek, klinische laboratorium metingen, vitale functies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-06651600 is een experimenteel middel omdat het nog niet is goedgekeurd voor gebruik als een medicijn. PF-06651600 is een middel dat mogelijk zal kunnen worden gebruikt voor de behandeling van auto-immuun- en ontstekingsziekten. Bij deze ziekten is het immuunsysteem ontregeld en valt het gezonde cellen in het lichaam aan. Dit overactieve immuunsysteem kan ook leiden tot ontsteking.

PF-06651600 is een zogenaamde Januskinase 3 (JAK3) blokker. JAK3 is een eiwit dat betrokken is bij de afweerreactie. Men denkt dat door het onderdrukken van dit kinase PF-06651600 zich specifiek zal richten op de ontstekingsmechanismen die betrokken zijn bij ontstekingsziekten, zoals colitis ulcerosa, alopecia areata, reumatoïde artritis en vitiligo, met behoud van normale afweerreactie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06651600 door het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. In dit onderzoek worden doseringen PF-06651600 gebruikt die gelabeld zijn met een zeer lage dosis radioactief middel (14C). Zodoende is het mogelijk om PF-06651600 te volgen in het bloed, de urine en ontlasting.

In dit onderzoek wordt ook onderzocht hoe veilig het middel PF-06651600 is en hoe goed het wordt verdragen wanneer het wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers. PF-06651600 is al eerder aan mensen toegediend. Verder wordt ook de smaak van het drankje met PF-06651600 beoordeeld.

Onderzoeksopzet

De vrijwilliger zal 1 dag voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel (dag -1) in het onderzoekscentrum worden opgenomen. Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 2 perioden. Tijdens de eerste periode blijft

de vrijwilliger gedurende minimaal 5 dagen (4 nachten) en maximaal 15 dagen (14 nachten) in het onderzoekscentrum. De tweede periode begint 16 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel in de eerste periode, en de vrijwilliger zal voor maximaal 8 dagen (7 nachten) in het onderzoekscentrum blijven.

In periode 1 op dag 1 krijgt de vrijwilliger PF-06651600 met het radioactieve label als een drankje van 240 ml. De vrijwilliger moet een vragenlijst invullen om de smaak te beoordelen onmiddellijk nadat hij de oplossing met het onderzoeksmiddel heeft gedronken, en dan opnieuw na 5, 10 en 20 minuten.

In periode 2 op dag 1 krijgt de vrijwilliger PF-06651600 zonder het radioactieve label als een drankje van 240 ml, net als in periode 1. Ongeveer 30 minuten na het drankje krijgt de vrijwilliger PF-06651600 met het radioactieve label als een intraveneus infuus van 10 ml (oplossing van het middel dat rechtstreeks in een bloedvat wordt toegediend). Het infuus duurt ongeveer 5 minuten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In periode 1 op dag 1 krijgt de vrijwilliger PF-06651600 met het radioactieve label als een drankje van 240 ml. De vrijwilliger moet een vragenlijst invullen om de smaak te beoordelen onmiddellijk nadat hij de oplossing met het onderzoeksmiddel heeft gedronken, en dan opnieuw na 5, 10 en 20 minuten. In periode 2 op dag 1 krijgt de vrijwilliger PF-06651600 zonder het radioactieve label als een drankje van 240 ml, net als in periode 1. Ongeveer 30 minuten na het drankje krijgt de vrijwilliger PF-06651600 met het radioactieve label als een intraveneus infuus van 10 ml (oplossing van het middel dat rechtstreeks in een bloedvat wordt toegediend). Het infuus duurt ongeveer 5 minuten. Periode 1 Uitspoeling Dag -1 Dag 1 Tussen dag 5* en 14 16 dagen tussen dag 1 van periode 1 en dag 1 van periode 2 Opname in het onderzoekscentrum PF-06651600 met label Ontslag (200 mg oraal) Periode 2 Dag -1 Dag 1 Tussen dag 7 Opname in het onderzoekscentrum PF-06651600 zonder label Ontslag (200 mg, oraal) + gelabeld PF-06651600 (60 µg, intraveneus.)

Inschatting van belasting en risico

1. Vaak gemelde bijwerkingen

PF-06651600 werd onderzocht bij gezonde vrijwilligers (in enkelvoudige dosissen tot 800 mg en meervoudige dosissen van maximaal 400 mg per dag), proefpersonen met reumatoïde artritis (ontsteking in gewrichten die pijn, stijfheid, zwelling en soms vernietiging van gewrichten veroorzaakt) (aan een dosis van 200 mg per dag) en proefpersonen met alopecia areata (pleksgewijze kaalheid) (aan een inductiedosis van 200 mg per dag gedurende 4 weken, gevolgd door een onderhoudsdosis van 50 mg per dag). In al deze studies met mensen was PF-06651600 over het algemeen veilig en werd het goed verdragen. Er zijn ook lopende onderzoeken van PF-06651600 bij patiënten met colitis ulcerosa (ontsteking en zweren van de dikke darm en het rectum) en proefpersonen met de ziekte van Crohn. De bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 1 op de 20

proefpersonen met alopecia areata die voor maximaal 24 weken PF-06651600 kregen, waren hoofdpijn, infecties van de opperste luchtwegen, acne, diarree, misselijkheid en huidinfecties.

2. Heractivering van virussen

Bepaalde virussen kunnen in het lichaam opgeslagen worden en kunnen opnieuw worden geactiveerd (wakker worden) en negatieve effecten veroorzaken. In studies naar PF-06651600 en andere gelijkaardige geneesmiddelen heeft heractivering van het waterpokkenvirus (herpes zoster) gordelroos veroorzaakt (een pijnlijke of branderige huidaandoening) en heractivering van het herpes simplex-virus veroorzaakte koortslip of koortsblaren in de mond of genitale zweren. We weten niet of PF-06651600 of andere gelijkaardige geneesmiddelen zouden kunnen leiden tot de heractivering van hepatitisvirussen. De vrijwilliger mag niet deelnemen aan het onderzoek als uit het bloedonderzoek blijkt dat de vrijwilliger hepatitis B- of C-virussen heeft gehad. Tijdens het onderzoek moet de vrijwilliger de onderzoeksarts meteen opbellen als hij denkt dat hij gordelroos, zweren in de genitale zone of koortslip heeft.

3. Ernstige of ongebruikelijke infecties

PF-06651600 is een onderzoeksmiddel dat het immuunstelsel beïnvloedt. Het kan het vermogen verminderen van het lichaam om infecties te bestrijden, wat leidt tot meer ernstige infecties of infecties die gewoonlijk niet voorkomen bij mensen met een normaal immuunstelsel. Sommige mensen hebben ernstige infecties of ongebruikelijke infecties gehad tijdens inname van PF-06651600 of andere gelijkaardige medicatie. DE VRIJWILLIGER mag niet met PF-06651600 beginnen als de vrijwilliger eerder welke infectie heeft. Nadat de vrijwilliger met PF-06651600 begint, moet de vrijwilliger onmiddellijk uw onderzoeksarts opbellen als de vrijwilliger eerder welke symptomen van een infectie heeft. Symptomen van een infectie omvatten mogelijk koorts, gewichtsverlies, overmatige vermoeidheid of andere symptomen specifiek voor de plaats van de infectie, zoals een aanhoudende hoest. PF-06651600 kan het meer waarschijnlijk maken dat de vrijwilliger infecties krijgt of kan een infectie die de vrijwilliger al heeft, erger maken.

4. Kanker

PF-06651600 kan het risico op bepaalde types kanker verhogen door de manier te veranderen waarop het immuunstelsel zich verdedigt tegen kanker. Lymfomen en andere kankers, waaronder huidkankers, werden gemeld bij patiënten die geneesmiddelen innamen die op een gelijkaardige manier werken als PF-06651600. De meeste mensen met een voorgeschiedenis van kanker komen niet in aanmerking voor deze studie, behalve degenen die met succes behandelde huidkankers hebben gehad die niet van het melanoomtype waren, en degenen die met succes behandelde plaatselijke baarmoederhalskanker hadden (het onderste deel van de baarmoeder).

5. Veranderingen in bepaalde laboratoriumtestresultaten

Uw onderzoeksarts zal bloedtests uitvoeren voordat de vrijwilliger begint met inname van PF-06651600 en terwijl de vrijwilliger PF-06651600 neemt. Bepaalde

veranderingen in bloedonderzoeken die voorkwamen tijdens eerdere onderzoeken met PF-06651600, worden hieronder beschreven. De vrijwilliger ondergaat deze bloedtests bij elk bezoek. De vrijwilliger zal uit het onderzoek worden verwijderd als het bloedbeeld daalt tot een niveau dat reden tot bezorgdheid kan geven voor uw verdere deelname aan het onderzoek.

- Een afname van het aantal lymfocyten. Lymfocyten zijn witte bloedcellen die het lichaam helpen bij het bestrijden van infecties. Als de lymfocytentelling laag is, heeft de vrijwilliger een grotere kans om een infectie te krijgen.
- Veranderingen in het aantal neutrofielen. Neutrofielen zijn witte bloedcellen die het lichaam helpen bij het bestrijden van infecties. Als de neutrofielentelling laag is, heeft de vrijwilliger een grotere kans om een infectie te krijgen.
- Een afname in het aantal bloedplaatjes. Bloedplaatjes zijn bloedcellen die helpen bij het klonteren van het bloed. Als het aantal bloedplaatjes laag is, heeft de vrijwilliger een grotere kans op blauwe plekken of bloedingen. Hoewel in eerdere studies naar PF-06651600 geen bloedingen of blauwe plekken in verband met een laag aantal bloedplaatjes zijn waargenomen, bestaat er nog steeds een mogelijk risico dat dit kan gebeuren.
- Veranderingen in andere laboratoriumtests, zoals de niveaus van het bloedcholesterol of hemoglobine (rode bloedcellen), kunnen ook waargenomen worden. Deze en andere tests zullen in de loop van het onderzoek regelmatig gecontroleerd worden.

6. Huideffecten

Voorvallen van huiduitslag en acne werden waargenomen in onderzoeken met PF-06651600. De meerderheid van de voorvallen werden gemeld als licht of matig. Het is niet bekend of PF-06651600 deze huideffecten veroorzaakt. Tijdens het onderzoek moet de vrijwilliger fr onderzoeksarts ervan op de hoogte brengen als de vrijwilliger veranderingen merkt op zijn huid. In sommige gevallen kan de arts een huidbiopsie afnemen (een klein monster van de huid dat is afgesneden en verwijderd) om onderzoek te doen naar huiduitslag. Men kan ook foto's nemen van de uitslag.

7. Andere effecten

Er werden onderzoeken uitgevoerd bij dieren om risico's te identificeren die kunnen optreden bij mensen die PF-06651600 krijgen. In onderzoeken bij honden werden microscopische veranderingen (veranderingen zo klein dat ze enkel met een microscoop gezien kunnen worden) in zenuwen waargenomen na 9 maanden met inname van dosissen van meer dan 14 keer hoger dan de hoogste dosis die langdurig worden gebruikt in dit onderzoek (50 mg per dag). Na 7 maanden hadden een paar honden gehoorverlies aan nog hogere dosissen (meer dan 30 keer hoger dan de dosis van 50 mg). Alle microscopische veranderingen en gehoorverlies werden beter na stopzetting van het onderzoeksmiddel. Omdat de bevindingen bij honden alleen werden waargenomen aan dosissen die veel hoger zijn dan deze die in dit onderzoek wordt gebruikt, is het onwaarschijnlijk dat er gerelateerde menselijke risico's van PF-06651600 zijn aan de dosissen die worden gebruikt in

dit onderzoek. Het gehoor zal echter getest worden in dit onderzoek. Als de vrijwilliger daarnaast last krijgt van enige wijzigingen met betrekking tot het zenuwstelsel, moet de vrijwilliger de onderzoeksarts daarvan op de hoogte brengen. De vrijwilliger kan voor bijkomende evaluatie worden verwezen naar een arts die gespecialiseerd is in aandoeningen van het zenuwstelsel. Er kunnen zeldzame en onbekende bijwerkingen verbonden zijn met het gebruik van PF-06651600. Sommige van deze bijwerkingen kunnen levensbedreigend zijn. Het is belangrijk dat de vrijwilliger alle bijwerkingen die de vrijwilliger ondervindt, meldt zodra ze optreden, ongeacht of de vrijwilliger denkt dat ze al dan niet door het onderzoeksmiddel veroorzaakt zijn.

8. Risico*s bij zwangerschap/Gebruik van anticonceptie

Bij dieren werd PF-06651600 in verband gebracht met veranderingen in botten en een aantal interne organen, en lager foetaal lichaamsgewicht. Het is niet bekend of PF-06651600 invloed kan hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of dat PF-06651600 al dan niet wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de experimentele aard van PF-06651600 mag het niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of vruchtbare vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn om anticonceptie te gebruiken zoals gedefinieerd in het onderzoeksprotocol. PF-06651600 zal waarschijnlijk niet via het sperma aan farmacologisch relevante niveaus overgedragen worden naar een partner. Mannen in het onderzoek moeten echter gebruik maken van anticonceptie.

In dit onderzoek worden radioactieve markers gebruikt. De extra straling waar de vrijwilliger aan wordt blootgesteld in dit onderzoek is ongeveer 0,0104 mSv (Sv = Sievert [eenheid voor het meten van straling]). Deze hoeveelheid is verwaarloosbaar, en minder dan de natuurlijke achtergrondstraling gedurende 1 maand. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,0 mSv per jaar.

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

Contactpersonen

Publiek

Pfizer, Inc.

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer, Inc.

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

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)

- gezonde mannelijke proefpersonen
- 18-55 jaar, inclusief
- BMI: 18,0-30,0 kg / m², inclusief
- totaal lichaamsgewicht > 50 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van geschiedenis van klinisch significante hematologische, renale, endocriene, pulmonaire, gastro-intestinale, cardiovasculaire, hepatische, psychiatrische, neurologische of allergische aandoeningen (inclusief geneesmiddelenallergieën, maar met uitzondering van onbehandelde, asymptomatische, seizoensgebonden allergieën op het moment van toediening).
2. Elke aandoening die mogelijk de geneesmiddelabsorptie beïnvloedt (bijv. Gastrectomie, cholecystectomie, appendectomie).
3. Bekende immunodeficiëntie-aandoening, inclusief positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij screening, of een familielid in de eerste graad met een

erfelijke immunodeficiëntie.

4. Infectie met hepatitis B of hepatitis C-virussen volgens protocolspecifiek testalgoritme.

a. Voor hepatitis B zullen alle deelnemers testen op hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) en hepatitis B-kernantilichaam (HBcAb). Deelnemers die HBsAg-positief zijn komen niet in aanmerking voor deze studie. Deelnemers die HBsAg-negatief zijn maar HBcAb-positief zullen worden op reflex getest voor hepatitis-B-oppervlakte-antilichaam (HBsAb). Raadpleeg appendix 2 voor testalgoritme, reflextesting en volledige selectiecriteria.

b. Voor hepatitis C zullen alle deelnemers tijdens de keuringen getest worden op hepatitis C-antilichaam (HCVAb).

- Deelnemers die HCVAb-positief zijn, zullen op reflex worden getest op hepatitis-C-RNA (HCV-RNA). Deelnemers die HCVAb en HCV-RNA-positief zijn, komen niet in aanmerking voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-04-2019

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2019

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	EUCTR2018-003551-38-NL
CCMO	NL69269.056.19