

Een open-label, één sequentie cross-over geneesmiddelenonderzoek om het effect te evalueren van meerdere orale doseringen van itraconazol op de farmacokinetiek van PHA-022121 bij gezonde proefpersonen

Gepubliceerd: 04-02-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken wat het effect is van meervoudige doseringen itraconazol op hoe snel en in hoeverre het nieuwe middel PHA-022121 in het lichaam wordt opgenomen en uit het lichaam wordt uitgescheiden (dit wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49496

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DDI Itraconazol en PHA-022121 bij gezonde proefpersonen

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharvaris BV

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDI, Itraconazol, PHA-022121

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire PK-parameters zijn Cmax, AUClast en AUC* van de PHA-022121. Alle parameters worden op een logaritmische schaal geanalyseerd. AUC* wordt verworpen als primaire parameter voor een behandeling als meer dan de helft van de proefpersonen geen betrouwbare waarde voor die behandeling heeft.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PHA-022121 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden voor de behandeling van erfelijk angio oedeem. Bij deze ziekte ontstaan zwellingen, meestal in de ledematen, het gezicht (lippen en tong), het darmkanaal, het gebied van de buik nabij de urinaire en genitale openingen, en de luchtwegen. Deze zwellingen leiden vaak tot ongemak, pijn, en misselijkheid, en kunnen levensbedreigend worden in geval van luchtwegblokkade. Geschat wordt dat erfelijk angio-oedeem gemiddeld 1 op elke 50.000 mensen treft. PHA 022121 kan een bepaalde receptor, genaamd bradykinine B2, beïnvloeden en heeft daardoor het vermogen om erfelijk angio-oedeem te behandelen.

PHA-022121 wordt afgebroken door bepaalde enzymen, onder andere door CYP3A4. Itraconazol is een sterke remmer van het enzym CYP3A4 en kan dus een invloed hebben op hoe lang PHA-022121 in het lichaam blijft. Onderzoek naar het effect van itraconazol op PHA-022121 is daarom nodig.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken wat het effect is van meervoudige doseringen itraconazol op hoe snel en in hoeverre het nieuwe middel PHA-022121 in het lichaam wordt opgenomen en uit het lichaam wordt uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Ook zal worden onderzocht hoe veilig PHA-022121 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend. PHA-022121 is al eerder aan mensen toegediend. Het is ook eerder in het laboratorium getest en op dieren. Itraconazol is geen nieuw middel; het is al meer dan 30 jaar op de markt verkrijgbaar als antischimmelmiddel.

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in 14 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 10 dagen (9 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. De vrijwilliger komt daarna nog 1 dag terug naar het onderzoekscentrum voor de nakeuring.

Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht, dus op Dag -1. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 9 van het onderzoek.

PHA-022121 wordt tweemaal als een oplossing via de mond toegediend met een injectiespuit. Daarna krijgt de vrijwilliger 240 milliliter (ml) water dat de vrijwilliger dient op te drinken. Itraconazol wordt 7 keer als een oplossing via de mond toegediend, samen met 120 of 240 ml water. De geplande behandelingen voor het onderzoek zijn als volgt:

Dag Behandeling Hoe vaak

1 12 mg PHA-022121 Eénmaal

2 - -

3 200 mg (20 ml) itraconazol Tweemaal

4 tot en met 6 200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal daags

7 12 mg PHA-022121

200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal Eénmaal

8 200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal

Onderzoeksproduct en/of interventie

PHA-022121 wordt tweemaal als een oplossing via de mond toegediend met een injectiespuit. Daarna krijgt de vrijwilliger 240 milliliter (ml) water dat de vrijwilliger dient op te

drinken. Itraconazol wordt 7 keer als een oplossing via de mond toegediend, samen met 120 of 240 ml water. De geplande behandelingen voor het onderzoek zijn als volgt: Dag
Behandeling Hoe vaak 1 12 mg PHA-022121 Eénmaal 2 - - 3 200 mg (20 ml) itraconazol
Tweemaal 4 tot en met 6 200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal daags 7 12 mg PHA-022121
200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal Eénmaal 8 200 mg (20 ml) itraconazol Eénmaal
Wanneer de vrijwilliger zowel PHA-022121 als itraconazol ontvangt (Dag 7), ontvangt de
vrijwilliger eerst itraconazol. Een uur later ontvangt de vrijwilliger een ontbijt. Een half uur na
afloop van het ontbijt, ontvangt de vrijwilliger PHA-022121. Na iedere inname van het
onderzoeksmiddel zal een van de onderzoekers de vrijwilliger zijn/haar handen en mond
inspecteren.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

PHA-022121 is uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren.
PHA-022121 is bovendien aan mensen toegediend in 1 afgeronde klinisch
onderzoek. In totaal hebben 52 vrijwilligers enkelvoudige doseringen tot 22 mg
PHA-022121 gekregen. Over het algemeen was PHA-022121 veilig bevonden en werd
het goed verdragen. In dit onderzoek waren de gemelde bijwerkingen die werden
beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksmiddel: buikkrimp (éénmaal) en
misselijkheid (éénmaal).

Op basis van de manier waarop PHA-022121 werkt, kunnen de volgende bijwerkingen
optreden: verhoogde bloeddruk, verlaagde hartslag, en verslechtering van de
bloedtoevoer. Bijwerkingen van icatibant die mogelijk ook kunnen optreden voor
PHA-022121, zijn onder meer: duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, uitslag,
roodheid van de huid, jeuk, koorts, en verhoogde enzymen die betrokken zijn bij
de productie van aminozuren.

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn. Naast
onbekende bijwerkingen, bestaat er een (kleine) kans dat er een allergische
reactie ontstaat. Dit kan worden veroorzaakt door het onderzoeksmiddel of de
hulpstoffen.

Indien tijdens het onderzoek meer informatie over bijwerkingen bekend wordt die
mogelijk met het onderzoeksmiddel te maken hebben, dan zal de verantwoordelijke
arts de vrijwilliger hierover informeren.

Contactpersonen

Publiek

Pharvaris BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2300 CH
NL

Wetenschappelijk

Pharvaris BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2300 CH
NL

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)

1. De proefpersoon moet bij de screening, een gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersoon zijn, tussen 18 en 60 jaar oud, inclusief extremen.
2. De proefpersoon moet bij de screening, een body mass index tussen 18,0 en 30,0 kg / m², inclusief extremen, en een lichaamsgewicht van minimaal 50,0 kg hebben.
3. De betrokkene moet een ICF ondertekenen die aangeeft dat hij het doel van het onderzoek begrijpt, inclusief de vereiste procedures, en bereid is deel te nemen aan het onderzoek, inclusief dat hij ermee instemt om DNA-monsters voor onderzoek te verstrekken, alvorens met screeningactiviteiten te beginnen.
4. Tijdens het onderzoek en gedurende minimaal 1 spermatogenese cyclus (gedefinieerd als ongeveer 90 dagen) na ontvangst van de laatste dosis

onderzoeksgeneesmiddel, een mannelijk subject: - die seksueel actief is met een vrouw in de vruchtbare leeftijd en nog geen een vasectomie, moet ermee instemmen om een **barrièremethode van anticonceptie te gebruiken (bijv. condoom of partner met occlusieve dop [diafragma of cervicale / gewelfkapjes]). Bovendien moet hun vrouwelijke partner ook een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken (bijvoorbeeld hormonale anticonceptie) voor minstens dezelfde duur. - Wie seksueel actief is met een vrouw die zwanger is, moet een condoom gebruiken. - Moet overeenkomen geen sperma te doneren.

5. Een vrouwelijk subject moet bij de screening niet-vruchtbaar zijn, gedefinieerd als: - Postmenopauzaal. Een postmenopauzale toestand wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak. Een hoog follikelstimulerend hormoonniveau (FSH) bij screening ($> 33,4$ IE / L) in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een **postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken, echter bij afwezigheid van 12 maanden amenorroe, een enkele FSH-meting is onvoldoende. - Permanent steriel. Permanente sterilisatiemethoden omvatten hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale tubale occlusie / ligatieprocedures en bilaterale oophorectomie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van huidige klinisch significante medische aandoeningen, waaronder (maar niet beperkt tot) hartritmestoornissen of andere hartziekten, hematologische aandoeningen, lipidenafwijkingen, significante longaandoeningen, waaronder bronchospastische respiratoire aandoeningen, diabetes mellitus, lever- of nierinsufficiëntie (geschat creatinineklaring < 90 ml / min bij screening, berekend met MDRD-formule), schildklieraandoening, neurologische of psychiatrische ziekte, infectie of enige andere ziekte, die volgens de medische monitor van de onderzoeker en / of de sponsor de proefpersoon zou moeten uitsluiten of dat zou kunnen interfereren met de interpretatie van de onderzoeksresultaten.
2. De proefpersoon heeft een van de volgende laboratoriumafwijkingen bij screening zoals gedefinieerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Toxiciteitsklasse en in overeenstemming met de normale waarden van het klinische laboratorium als er geen gradaties beschikbaar zijn. - Serumcreatinineverhoging graad 1 of hoger ($> 1,1$ x bovengrens van normaal bereik [ULN]) - Hemoglobineverlaging graad 1 of hoger ($\leq 6,5$ mmol; ≤ 109 g / l); - aantal bloedplaatjes onder LLN; - Absoluut aantal neutrofielen dat graad 1 of hoger verlaagt ($\leq 1,5 \cdot 10^9$ /); - Aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $\geq$ ULN; - Totaal bilirubine $\geq$ ULN; - Elke andere toxiciteit klasse 2 of hoger, behalve graad 2 verhogingen voor triglyceriden, lage dichtheid lipoproteïne (LDL) cholesterol en / of cholesterol.
3. Klinisch significante abnormale waarden voor hematologie, klinische chemie

of urinalyse bij screening of bij opname op de klinische locatie op dag -1 zoals door de onderzoeker geschikt geacht.

4. De proefpersoon heeft een positieve test met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) 1 en 2 antilichamen, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-antilichamen.

5. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen, tachycardie in rust of een geschiedenis van risicofactoren voor het Torsade de Pointes-syndroom (bijvoorbeeld hypokaliëmie, familiegeschiedenis van het lange QT-syndroom).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-02-2020
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trisporal
Generieke naam:	Itraconazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
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	EUCTR2019-005001-49-NL
CCMO	NL72719.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-04-2020
Datum resultaten gemeld:	12-02-2021

Datum eerste publicatie onderzoek
08-02-2021