

Een fase 1, niet-gerandomiseerde, vaste volgorde, open-label, geneesmiddelen interactie-studie om het effect van GLPG3970 op de farmacokinetiek van methotrexaat en sulfasalazine bij volwassen, gezonde deelnemers te evalueren

Gepubliceerd: 19-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: Om het effect van GLPG3970 op de farmacokinetiek (PK) van methotrexaat (MTX) en zijn actieve metaboliet 7-hydroxymethotrexaat (7-OH MTX) te evalueren bij gezonde proefpersonen. Om het effect van GLPG3970 op de PK van sulfasalazine en zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49569

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG3970 DDI-studie met methotrexaat en sulfasalazine

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekten, Reumatoïde artritis

Aandoening

chronic inflammatory diseases

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GLPG3970, interactie tussen geneesmiddelen, methotrexaat, sulfasalazine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MTX en 7-OH MTX PK-parameters: maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) en

gebied onder de plasmaconcentratie-tijd curve van tijd nul tot

oneindig (AUC_{0-*})

Sulfasalazine en sulfapyridine PK-parameters:

C_{max} en AUC_{0-*}

AUC-verhouding van sulfapyridine tot sulfasalazine

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid, beoordeeld door de incidentie en ernst van

behandeling optredende bijwerkingen

Veiligheid en verdraagbaarheid, beoordeeld door de incidentie en ernst van

tijdens de behandeling optredende bijwerking

GLPG3970 PK-parameters zoals concentraties (doorstroom), C_{max}, tijdstip van optreden van C_{max} (t_{max}) en AUC_{0-t}

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GLPG3970 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van chronische ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten. GLPG3970 is een onderdrukker van een bepaald stofje, een zogenoemde kinase, dat cytokines reguleert. Cytokines zijn signaalstofjes die de afweerreactie reguleren en deze kinases spelen een belangrijke rol bij de productie en balans van pro ontstekingscytokines en anti-ontstekingscytokines. Het wordt verwacht dat GLPG3970 de balans van deze cytokines verschuift zodat het afweersysteem beter gaat werken en de ontsteking afneemt.

Methotrexaat (MTX) en sulfasalazine zijn veel voorkomende achtergrondtherapieën bij RA en IBD en zullen daarom worden gebruikt in toekomstige klinische onderzoeken met GLPG3970. Deze klinische studie zal daarom het potentieel beoordelen voor een geneesmiddel-geneesmiddel interactie (DDI) na gelijktijdige toediening van GLPG3970 met deze beoogde gelijktijdige medicatie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Om het effect van GLPG3970 op de farmacokinetiek (PK) van methotrexaat (MTX) en zijn actieve metaboliet 7-hydroxymethotrexaat (7-OH MTX) te evalueren bij gezonde proefpersonen.

Om het effect van GLPG3970 op de PK van sulfasalazine en zijn actieve metaboliet sulfapyridine bij gezonde proefpersonen te evalueren

Secundair:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van gelijktijdige toediening van GLPG3970 met MTX bij gezonde personen te evalueren

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van gelijktijdige toediening van GLPG3970 met sulfasalazine bij gezonde personen te evalueren

Om de PK van GLPG3970 te evalueren in aanwezigheid van MTX of sulfasalazine bij gezonde proefpersonen

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerde, open-reeks, open-label, drug-drug interactie

(DDI) studie ontworpen om te beoordelen de impact van gelijktijdige toediening van GLPG3970, een potentieel in vivo eiwit tegen borstkanker (BCRP) -remmer, op de PK van MTX en sulfasalazine, beide BCRP-substraten.

Het onderzoek zal bestaan **uit 2 afzonderlijke beoordelingen uitgevoerd in 2 parallele groepen.

Groep 1 ontvangt alleen een enkele orale dosis MTX (periode 1), gevolgd door een enkele orale dosis MTX in combinatie met herhaalde dosering met GLPG3970 (periode 2).

Groep 2 krijgt alleen een enkele dosis sulfasalazine (periode 1), een enkele dosis sulfasalazine in combinatie met een enkele dosis GLPG3970 (periode 2), gevolgd door een enkele dosis sulfasalazine gegeven 2 uur voorafgaand aan een enkele dosis GLPG3970 (periode 3).

Het onderzoek zal bestaan **uit een screeningperiode van maximaal 6 weken, een open-label studieperiode van 11 dagen voor Groep 1 en 14 dagen voor groep 2, en een follow-up (FU) periode van 2 weken na het laatste onderzoek toediening van geneesmiddelen (IMP).

Patiënten in beide groepen zullen gedurende de gehele behandeling en PK bloedafname op de site worden beperkt periodes.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Dag /Behandeling / Tijdsperiode 1) 7.5 mg methotrexaat als 3 tabletten van 2.5 mg via de mond 5) 350 mg GLP3970 als drankje via de mond 7.5 mg methotrexaat als 3 tabletten 2.5 mg via de mond Maximaal 1 minuut tussen toediening van GLPG3970 en methotrexaat 6-8) 350 mg GLP3970 als drankje via de mond Groep 2: Dag /Behandeling / Tijdsperiode 1) 1000 mg sulfasalazine als 2 tabletten van 500 mg via de mond 5) 350 mg GLP3970 als drankje via de mond 1000 mg sulfasalazine als 2 tabletten van 500 mg via de mond Maximaal 1 minuut tussen toediening van GLPG3970 en sulfasalazine 9) 350 mg GLP3970 als drankje via de mond 1000 mg sulfasalazine als 2 tabletten van 500 mg via de mond Sulfasalazine wordt 2 uur vóór GLPG3970 toegediend

Inschatting van belasting en risico

GLPG3970

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Een klinische studie waarin GLPG3970 voor het eerst is toegediend aan mensen,

is momenteel aan de gang. De resultaten tot nu toe laten zien dat GLPG3970 toegediend als enkelvoudige doseringen van 10 mg tot 500 mg en als meervoudige doseringen van 100 mg tot 400 mg eenmaal daags gedurende 2 weken veilig en goed wordt verdragen.

In dierstudies in ratten en honden, die keken naar de veiligheid zijn bijwerkingen waargenomen in hart, bot, kraakbeen, darmgeassocieerd lymfoïde weefsel en lymfeklieren na toediening van GLPG3970. Deze bijwerkingen in dieren werden alleen gezien na langdurige toediening gedurende 6 weken met hoge doseringen.

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.

Methotrexaat

Methotrexaat wordt gebruikt om psoriasis en andere ontstekingsziekten te behandelen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn (> 10%): ontstekingen en zweren in de slijmvliezen van mond en keel (vooral gedurende de eerste 24-48 uur na toediening), dyspepsie (opgeblazen gevoel), verlies van eetlust, buikpijn, misselijkheid, braken, stijging van leverenzymwaarden.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn (1-10%): diarree (vooral gedurende de eerste 24-48 uur na toediening), huiduitslag, erytheem (roodheid van de huid), jeuk. Hoofdpijn, moeheid, slaperigheid, longontsteking, interstitiële alveolitis/pneumonitis, leukopenie (afname van het aantal witte bloedcellen), anemie (afname van het aantal rode bloedcellen), trombocytopenie (afname van het aantal bloedplaatjes).

Deze bijwerkingen worden waargenomen bij patiënten die methotrexaat gedurende langere tijd hebben gebruikt.

Sulfasalazine

Sulfasalazine kan worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn (> 10%): maagklachten, misselijkheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn (1-10%): leukopenie (afname van het aantal

witte bloedcellen), verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornissen, tinnitus (oorsuizen), hoest, buikklachten, diarree, braken, jeuk, purpura (bloedvlekken of huidbloedingen), artralgie (gewrichtspijn), proteïnurie (toename van eiwitten in urine), koorts.

Deze bijwerkingen worden waargenomen bij patiënten die sulfasalazine gedurende langere tijd hebben gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

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. Man of vrouw Kaukasisch tussen de leeftijd van 18-55 jaar (inclusief extremen), op de datum van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF).
2. Vrouwen moeten niet-vruchtbaar zijn, gedefinieerd als permanent chirurgisch steriel (bilaterale oophorectomie, dwz chirurgische verwijdering van de eierstokken, bilaterale salpingectomie of hysterectomie, dwz chirurgische verwijdering van de baarmoeder), of zonder menstruatie gedurende 12 of meer maanden zonder alternatieve medische oorzaak EN een follikelstimulerend hormoonniveau (FSH) > 35 IE / L. Deze proefpersonen moeten ook een negatieve zwangerschapstest ondergaan. Voor chirurgische sterilisatie wordt een gedocumenteerde bevestiging gevraagd.
3. Een body mass index (BMI) tussen 18 - 30 kg / m², inclusief.
4. Een BCRP c421C / C genotype.
5. Door de onderzoeker in goede gezondheid beoordeeld op basis van de resultaten van een medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) en nuchtere klinische laboratoriumveiligheidstests, beschikbaar bij screening en voorafgaand aan de eerste niet geneesmiddel voor onderzoek (NIMP) toediening. Bilirubine, aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT) mogen niet groter zijn dan 1,5x bovengrens van normaal bereik (ULN). Andere klinische laboratoriumtestresultaten moeten binnen het referentiebereik liggen of testresultaten die buiten het referentiebereik liggen, moeten naar het oordeel van de onderzoeker als niet klinisch significant worden beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor de IMP (GLPG3970), of NIMP's (MTX en sulfasalazine), of sulfa-geneesmiddelen, of hun ingrediënten, of geschiedenis van een significante allergische reactie op IMP- of NIMP's-ingrediënten zoals bepaald door de onderzoeker.
2. Positieve serologie voor oppervlakte-antigeen van het hepatitis B-virus (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV) of voorgeschiedenis van hepatitis door welke oorzaak dan ook, met uitzondering van hepatitis A die ten minste 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering van het NIMP was opgelost.
3. Geschiedenis van of een huidige immunosuppressieve aandoening (bijvoorbeeld humaan immunodeficiëntievirus [HIV] infectie).
4. Het hebben van een ziekte, naar het oordeel van de onderzoeker als klinisch significant, in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering van de NIMP.
5. Aanwezigheid of gevolgen van gastro-intestinaal, lever, nier (creatinineklaring ≤ 80 ml / min met behulp van de Cockcroft-Gault-formule: als

het berekende resultaat ≤ 80 ml / min is, kan er 24 uur per dag urine worden verzameld) of andere aandoeningen waarvan bekend is dat ze de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen verstoren.

6. Proefpersonen met een N-acetyltransferase (NAT) 2 langzaam acetylator genotype (alleen van toepassing op groep 2 sulfasalazine ontvangen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 27-08-2020

Aantal proefpersonen: 27

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: N.v.t.

Generieke naam: Methotrexaat

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: N.v.t.

Generieke naam: sulfasalazine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
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	EUCTR2020-000391-37-NL
CCMO	NL73255.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	08-12-2020
Datum resultaten gemeld:	07-05-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

22-04-2021