

Een fase 1-, open-label, niet-gerandomiseerd, in twee perioden uitgevoerd onderzoek met vaste volgorde voor het onderzoeken van de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie van ¹⁴C-PF-06835919 en voor het vaststellen van de absolute biologische beschikbaarheid en geabsorbeerde fractie van PF-06835919 bij gezonde mannelijke vrijwilligers met gebruikmaking van een ¹⁴C-microtracerbenadering.

Gepubliceerd: 17-08-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van deze studie is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06835919 door het lichaam wordt opgenomen en geëlimineerd. PF-06835919 wordt gelabeld met Carbon-14 (¹⁴C) en is dus radioactief. Op deze manier kan PF-06835919 worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 ADME-studie van 14C-PF-06835919 bij gezonde mannelijke deelnemers.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

een leverziekte., niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 14C-PF-06835919, ADME, Biologische beschikbaarheid, Gezonde mannelijke deelnemers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Massabalans: cumulatief herstel van radioactiviteit na verloop van tijd in urine, feces en totale uitwerpselen (urine + feces) als percentage van de totale toegediende radioactieve dosis.

Secundaire uitkomstmaten

-Metabole profilering/metabolietidentificatie en bepaling van relatieve overvloed van 14C-PF-06835919 en metabolieten in plasma, urine en ontlasting (periode 1).

- PF-06835919 plasma (periode 1 en periode 2): C_{max}, AUC_{last}, T_{max} en indien gegevens het toelaten, t*, AUC_{inf}, CL / F, Vz / F.

-14C-PF-06835919 plasma (periode 2): C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} en indien gegevens het toelaten, T_{max}, t*, CL en V_{ss}.

- Totaal 14C radioactiviteit in plasma (periode 1): Cmax, AUClast, Tmax, t*.
- PF-06835919 AUCinf van zowel orale PF-06835919 als IV 14C-PF-06835919 (alleen periode 2) plasmagegevens.
- Totaal 14C-urinegegevens na zowel IV (periode 2) als orale (periode 1) toediening van 14C-PF-06835919 (kwantificering door AMS).
- AE-monitoring, lichamelijk onderzoek, klinische laboratoriummetingen, vitale functies en 12-afleidingen ECG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-06835919 is een nieuw onderzoeksmiddel dat uiteindelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), een leverziekte. NASH wordt gekenmerkt door ontsteking (een lokale reactie die roodheid, warmte, zwelling en pijn veroorzaakt) en de opbouw van vet in de lever. Er zijn momenteel geen behandelingen die zijn goedgekeurd voor de behandeling van NASH.

PF-06835919 is een krachtige, omkeerbare remmer van het enzym ketohexokinase (KHK) dat momenteel in ontwikkeling is voor de behandeling van NASH. KHK is het enzym (een eiwit dat een chemische reactie in het lichaam versnelt) dat verantwoordelijk is voor de eerste stap van het fructosemetabolisme (afbraak). Door het blokkeren van het fructosemetabolisme kan KHK de mogelijkheid hebben om leververvetting en ontsteking te verminderen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06835919 door het lichaam wordt opgenomen en geëlimineerd. PF-06835919 wordt gelabeld met Carbon-14 (14C) en is dus radioactief. Op deze manier kan PF-06835919 worden opgespoord in bloed, urine en ontlasting.

Deze studie zal ook onderzoeken hoe veilig de nieuwe verbinding PF-06835919 is en hoe goed deze wordt verdragen wanneer deze wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers. Daarnaast wordt de smaak van de orale oplossing van PF-06835919 beoordeeld. PF 06835919 is eerder aan mensen toegediend.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij 6 gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

De deelname van screening tot het laatste follow-up-telefoongesprek duurt ongeveer 20 weken.

De studie bestaat uit 2 periodes. Dag 1 is de dag van toediening van de studiemedicatie in elke periode. In beide periodes worden de vrijwilligers verwacht op het onderzoekscentrum om 14.00 uur 's middags 1 dag voor de toediening van de studiemedicatie (dus op dag -1). De tijd van binnenkomst kan worden gewijzigd.

Gedurende periode 1 verblijven de vrijwilliger minimaal 8 dagen (7 nachten) en maximaal 15 dagen (14 nachten) in het onderzoekscentrum.

De hoeveelheid radioactiviteit in de urine en de ontlasting wordt dagelijks gemeten vanaf dag 1. Als vanaf dag 7 de radioactiviteitsniveaus in de urine en ontlasting lager zijn dan de vooraf bepaalde niveaus, mag de vrijwilliger het onderzoekscentrum 's middags verlaten. Er wordt aan de ontslagcriteria voldaan als meer dan 90% van de toegediende radioactiviteit het lichaam heeft verlaten of minder dan 1% van radioactiviteit wordt uitgescheiden in een periode van 24 uur op 2 opeenvolgende dagen en er geen medische bezwaren zijn. In periode 1 verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum uiterlijk op dag 14. Er zijn ongeveer 10 tot 17 dagen tussen toediening van het onderzoeksmiddel in periode 1 en toediening van het onderzoeksmiddel in periode 2. In periode 2 verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum op dag 5.

Als de vrijwilliger het onderzoekscentrum binnenkomt, worden 2 monsters tegelijkertijd afgenomen om te testen of de vrijwilliger drager is van SARS-CoV-2. De coronavirustest wordt op de volgende dagen uitgevoerd:

Dag -1 van elke periode

Dag 2 van elke periode

Voorafgaand aan het verlaten van het onderzoekscentrum in periode 2

Besloten kan worden dat meer tests nodig zijn (bijvoorbeeld als de vrijwilliger symptomen van COVID-19 heeft).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In periode 1 op dag 1 krijgen de vrijwilligers 300 mg met ¹⁴C gelabeld PF-06835919 als orale suspensie van 100 ml. Na toediening van het onderzoeksmiddel zal het flesje 3 keer worden gespoeld met ongeveer 47 ml water, dat de vrijwilligers ook moeten opdrinken. Op periode 2 op dag 1 krijgen ze 300 mg PF-06835919 zonder het radioactieve label als orale suspensie van 240 ml. Ongeveer 1 uur later ontvangen ze 100 microgram (µg) PF-06835919 met radioactief label als intraveneuze infusie van 10 ml. De infusie duurt ongeveer 15 minuten. Gedurende de eerste 4 uur na orale toediening van de studiemedicatie mogen ze niet gaan

liggen (behalve wanneer dit als zodanig wordt aangegeven door een van de onderzoekers), omdat dit de opname van de studieverbinding kan beïnvloeden. Alle vrijwilligers krijgen dezelfde behandeling.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen (niet-ernstig) zijn gemeld bij ten minste 2 deelnemers behandeld met PF-06835919 indien dit alleen werd toegediend, in elk afzonderlijk onderzoek bij mensen dat tot nu toe is voltooid:

- Hoofdpijn
- Lage bloedsuikerspiegel
- Acne
- Buikpijn, buikklachten en/of opgezet buik
- Verandering in ontlastingspatroon
- Obstipatie
- Zachte ontlasting
- Gewrichts- of spierpijn
- Pijn in handen en voeten
- Droge mond
- Droge huid
- Uitslag of jeuk
- Slaapproblemen
- Vermoeidheid
- Vaker plassen
- Urineweginfecties

Bloedafname en / of het inbrengen van de verblijfscanule kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.

In totaal zal er ongeveer 440 milliliter (ml) bloed van de vrijwilliger worden afgenomen. Deze hoeveelheid veroorzaakt geen problemen bij volwassenen.

Om een hartfilmpje te maken, worden elektroden (kleine plastic pleisters) op specifieke plaatsen op de armen, borst en benen geplakt. Langdurig gebruik van deze elektroden kan huidirritatie (uitslag en jeuk) veroorzaken.

Een monster voor de coronavirus-test wordt met een staafje uit de achterkant van de neus en keel genomen. Het nemen van het monster duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Door een monster uit de achterkant van de keel te nemen, kan de vrijwilliger kokhalzen. Wanneer het monster uit de achterkant van de neus wordt genomen, kunnen ze een stekend gevoel ervaren en kunnen de ogen waterig worden.

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)

1. Mannelijke deelnemers mogen niet roken, 18 tot <55 jaar oud, inclusief
2. Mannelijke deelnemers die gezond zijn, zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en harttesten.
3. Deelnemers die bereid en in staat zijn om alle geplande bezoeken, behandelingsplannen, laboratoriumtests, leefstijloverwegingen en andere studieprocedures na te leven.
4. BMI van 17,5 tot 30 kg / m²; en een totaal lichaamsgewicht > 50 kg (110 lb).
5. In staat om toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs of geschiedenis van klinisch significante hematologische, renale, endocriene, pulmonale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, hepatische, psychiatrische, neurologische of allergische aandoeningen (inclusief medicijnallergieën, maar exclusief onbehandelde, asymptomatische, seizoensgebonden allergieën op het moment van dosering).
 2. Elke aandoening die mogelijk de geneesmiddelabsorptie beïnvloedt (bijv. Gastrectomie, cholecystectomie, blindedarmoperatie).
 3. Geschiedenis van onregelmatige stoelgang waaronder prikkelbare darmsyndroom of frequent episodes van diarree of obstipatie gedefinieerd door minder dan 1 stoelgang gemiddeld per 2 dagen of lactose-intolerantie.
 4. Geschiedenis van HIV-infectie, hepatitis B of hepatitis C; positieve tests voor HIV, HBsAg of HCVAb. Vaccinatie tegen hepatitis B is toegestaan.
 5. Andere medische of psychiatrische aandoening waaronder recent (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordgedachten / -gedrag of laboratoriumafwijkingen die het risico op deelname aan het onderzoek kunnen vergroten of, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt maken voor het onderzoek.
- Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-09-2020

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	EUCTR2020-002837-14-NL
CCMO	NL74785.056.20