

EEN OPEN-LABEL FASE 1-ONDERZOEK MET VASTE VOLGORDE IN 2 PERIODEN TER BEOORDELING VAN DE MASSABALANS EN ABSOLUTE BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID VAN 14C-PF-06826647 BIJ GEZONDE VOLWASSEN MANNELIJKE DEELNEMERS

Gepubliceerd: 19-08-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06826647 door het lichaam wordt opgenomen en geëlimineerd (farmacokinetiek). PF-06826647 wordt gelabeld met koolstof-14 (14C) en kan PF-06826647 worden opgespoord in bloed,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50100

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Massabalans en biologische beschikbaarheid van 14C-PF-06826647 bij mannen.

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Psoriasis en chronische darmontsteking

1 - EEN OPEN-LABEL FASE 1-ONDERZOEK MET VASTE VOLGORDE IN 2 PERIODEN TER BEOORDELING ...
17-05-2025

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 14C-PF-06826647, Biologische beschikbaarheid, Gezonde mannelijke deelnemers, Massa balans

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totaal herstel van radioactiviteit in urine en ontlasting afzonderlijk en in beide routes samen, uitgedrukt als percentage van de totale toegediende orale radioactieve dosis.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid: laboratoriumtests, AE-rapportage, ECG en vitale functies.

De verhouding van genormaliseerde dosis AUC_{inf} van PF-06826647 (LCMS) en 14C-PF-06826647 (AMS) in plasma in periode 2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-06826647 is een nieuw experimenteel middel dat mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van de huidziekten psoriasis en hidradenitis suppurativa en aandoeningen aan het spijsverteringskanaal die onderdeel zijn van ontstekingsziekten van de darm. Cytokinen zijn chemische boodschappers die helpen bij het onder controle houden van het immuunsysteem en het bestrijden van ziekten. Sommige van deze cytokinen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van deze ziekten. PF-06826647 is een molecuul die de potentie

heeft om de activiteit van deze cytokinen te verminderen en kan daarom een behandeloptie zijn voor deze ziekten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06826647 door het lichaam wordt opgenomen en geëlimineerd (farmacokinetiek). PF-06826647 wordt gelabeld met koolstof-14 (14C) en kan PF-06826647 worden opgespoord in bloed, urine en ontlasting.

In dit onderzoek wordt ook onderzocht hoe veilig het nieuwe middel PF-06826647 is en hoe goed dit wordt verdragen bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Verder wordt ook de smaak van de orale oplossing van PF-06826647 beoordeeld. PF-06826647 is al eerder aan mensen toegediend.

Onderzoeksopzet

De studie duurt ongeveer 11 weken.

Het onderzoek bestaat uit 2 perioden. In elke periode is Dag 1 de dag van toediening van het onderzoeksmiddel. Tijdens Periode 1 verblijft de vrijwilliger minimaal 6 dagen (5 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 5 de radioactiviteitsniveaus in de urine en ontlasting lager zijn dan de vooraf gedefinieerde niveaus, mag de vrijwilliger het onderzoekscentrum verlaten. Als tot Dag 13 in Periode 1 niet aan de ontslagcriteria wordt voldaan, blijft de vrijwilliger in het onderzoekscentrum en zal Periode 2 op de volgende dag beginnen. Periode 2 begint ten minste 14 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel in de Periode 1. In Periode 2 verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum als de verblijfsduur in periode 2 gelijk is aan het verblijf in Periode 1.

Ten minste 28 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel in Periode 2 krijgt de vrijwilliger een FU telefoon gesprek.

Wanneer de vrijwilliger het onderzoekscentrum binnentreedt, worden er tegelijk twee monsters afgenomen om te testen of de vrijwilliger drager is van SARS-CoV-2.

De coronatest wordt op de volgende dagen uitgevoerd:

- Dag -1 van elke periode
- Dag 2 van elke periode
- Voordat de vrijwilliger het onderzoekscentrum verlaat in elke periode

Er kan besloten worden dat meer testen nodig zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op Dag 1 van Periode 1 krijgt de vrijwilliger 600 mg ¹⁴C-gelabeld PF-06826647 als drankje van 100 ml. Na toediening van het onderzoeksmiddel zal het bekertje 3 keer worden gespoeld met ongeveer 47 ml water, dat de vrijwilliger moet opdrinken. Op Dag 1 van Periode 2 krijgt de vrijwilliger 600 mg PF-06826647 zonder het radioactieve label, in de vorm van 6 tabletten met elk 100 mg PF-06826647. De tabletten worden ingeslikt met minimaal 240 ml water. Indien nodig is het gebruik van extra water voor het innemen van de tabletten toegestaan. Na inname van de tabletten zal één van de onderzoeksartsen de handen en mond controleren om te zien of de vrijwilliger de tabletten heeft ingenomen. Ongeveer 3 uur later krijgt de vrijwilliger 100 microgram (µg) PF-06826647 met het radioactieve label als intraveneuze infusie van 20 ml. De infusie duurt ongeveer 1 uur. Gedurende de eerste 4 uur na het nemen van het drankje met onderzoeksmiddel mag de vrijwilliger niet gaan liggen (tenzij een van de onderzoeksartsen u dit zegt), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel kan beïnvloeden.

Inschatting van belasting en risico

PF-06826647 is onderzocht bij dieren en mensen, maar niet alle informatie over veiligheid van het onderzoeksmiddel is op dit moment bekend. Er kunnen zeldzame en onbekende bijwerkingen optreden, waaronder zware of ernstige reacties die nog niet zijn ontdekt.

De onderzoeken met PF-06826647 op mensen omvatten een voltooid fase 1-onderzoek (C2501001). In totaal 69 gezonde vrijwilligers en 40 patiënten met plaque psoriasis ontvingen onderzoeksbehandelingen. Alle gemelde bijwerkingen waren licht van ernst, met uitzondering van één bijwerking die matig was bij een psoriasis-patiënt die placebo kreeg. Er werden geen zware of ernstige bijwerkingen waargenomen.

Er werden onderzoeken uitgevoerd bij dieren om te proberen de risico's te identificeren die kunnen optreden bij mensen die PF-06826647 krijgen. Bij sommige dieren die hoge doses PF-06826647 kregen, trad toename van de bloeddruk en hartslag op. Sommige dieren hadden verkleurde ontlasting en maagreflux. Deze effecten deden zich in het algemeen voor bij hoge doses PF 06826647.

Op basis van onderzoek bij dieren kan PF-06826647 de concentraties van bepaalde eiwitten in het bloed verhogen, wat kan wijzen op ontsteking of letsel aan de lever. Ratten en apen die PF-06826647 kregen, hadden toegenomen leverenzymen. Deze toenames werden echter niet in verband gebracht met tekenen van leverletsel bij dieren. Er bestaat ook de mogelijkheid op veranderingen in lipideconcentraties in het bloed (cholesterol en triglyceriden) met PF-06826647. De waargenomen lipideveranderingen bij dieren waren gering en werden niet in verband gebracht met bewijs van lever- of ander weefselletsel. Bij sommige dieren die PF-06826647 kregen hebben zich ook dalingen in bepaalde immuuncellen (witte bloedcellen) voorgedaan. Deze immuuncellen helpen normaal gesproken bij de bescherming tegen infectie.

Mogelijke bijwerkingen:

Heractivering van virussen:

Bepaalde virussen kunnen in een rustende vorm in het lichaam aanwezig zijn en opnieuw worden geactiveerd (ontwaken) en negatieve effecten veroorzaken. In studies naar PF-06826647 en andere gelijkaardige geneesmiddelen heeft heractivering van het waterpokkenvirus (herpes zoster) gordelroos veroorzaakt en heractivering van het herpes simplexvirus veroorzaakte koortslip, koortsblaren in de mond of genitale zweren. Het is niet bekend of PF-06826647 kan leiden tot de heractivering van hepatitisvirussen. De vrijwilliger mag niet deelnemen aan het onderzoek als uit bloedonderzoek blijkt dat de vrijwilliger hepatitis B- of C-virus heeft gehad (tenzij compleet herstel van hepatitis C is aangetoond).

Ernstige of ongebruikelijke infecties:

PF-06826647 is een onderzoeksmiddel dat het immuunstelsel beïnvloedt. Het kan het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden verminderen, wat leidt tot ernstigere infecties of infecties die gewoonlijk niet voorkomen bij mensen met een normaal immuunsysteem. Er zijn geen infecties waargenomen in eerder onderzoek bij gezonde vrijwilligers met PF-06826647. Sommige mensen kregen ernstige infecties of ongebruikelijke infecties bij inname van gelijkaardige medicatie als PF-06826647. De vrijwilliger mag niet beginnen met PF-06826647 als de vrijwilliger enige vorm van infectie heeft.

Kanker:

PF-06826647 kan het risico op bepaalde types kanker verhogen door verandering van de manier waarop uw immuunsysteem zich verdedigt tegen kanker. Er is geen vorming van kanker gemeld in het eerdere onderzoek bij gezonde vrijwilligers met PF-06826647. Er is lymfoom en andere kanker, waaronder huidkanker, gemeld bij patiënten die geneesmiddelen innamen die op een gelijkaardige manier werken als PF-06826647. De meeste mensen met een voorgeschiedenis van kanker komen niet in aanmerking voor dit onderzoek, behalve zij die met succes behandelde huidkankers hebben gehad die niet van het melanoomtype waren.

Veranderingen in bepaalde laboratoriumresultaten. Bepaalde veranderingen in bloedonderzoeken die voorkwamen tijdens eerdere onderzoeken met PF-06826647 bij dieren of mensen zijn:

- Een afname van het aantal lymfocyten.
- Een afname van het aantal neutrofielen.
- Een toename van het aantal bloedplaatjes.
- Er kunnen ook veranderingen worden waargenomen in andere laboratoriumtesten, zoals een stijging van spierenzymen (creatinekinase), nierfunctieparameters (serumcreatinine), bloedcholesterol of een daling van hemoglobine (rode bloedcellen).

Diepe veneuze trombose en/of longembolie:

Er is longembolie opgetreden bij patiënten die geneesmiddelen nemen die gelijkaardig werken als PF-06826647. Daarom kan PF-06826647 het risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel verhogen, onder meer in de benen (diepe

veneuze trombose) en de longen (longembolie). Een ernstig bijwerking van diepe veneuze trombose trad op bij een gezonde vrouwelijke vrijwilliger die in het fase 1 geneesmiddelinteractie-onderzoek C2501005, dagelijks zowel 600 mg PF-06826647 als een hoge dosis oraal anticonceptiemiddel (30 µg ethinyloestradiol + 150 µg levonorgestrel) nam. Als de vrijwilliger een voorgeschiedenis van recente bloedstolsels heeft in benen of longen, een voorgeschiedenis van herhaalde bloedstolsels in benen of longen of andere risicofactoren voor bloedstolling, dan is de vrijwilliger mogelijk niet geschikt voor deelname aan dit onderzoek.

Mogelijke ongemakken van procedures:

Bloedafname en/of het inbrengen van de verblijfskatheter pijn doen of een blauwe plek veroorzaken.

In totaal wordt er ongeveer 390 ml bloed afgenomen van de vrijwilliger.

Om een hartfilmpje op te nemen, worden er elektroden (kleine, plastic plakkertjes) op bepaalde plaatsen op de armen, borst en benen aangebracht. Langdurig gebruik van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken (uitslag en jeuk).

Stralingsbelasting:

In dit onderzoek worden radioactieve markers gebruikt. De extra stralingsbelasting in dit onderzoek is minder dan 0,1 mSv.

Voor de coronatest worden met een wattenstaafje monsters afgenomen achter uit de neus en keel. Het duurt maar een paar seconden om het monster te nemen, maar het kan ongemak veroorzaken en onprettig voelen. Het kan zijn dat de vrijwilliger door het nemen van het monster achteruit de keel moet kokhalzen. Wanneer het monster achter uit de neus wordt genomen, kan dat prikken en kunnen de ogen waterig worden.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer Inc.

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer Inc.

6 - EEN OPEN-LABEL FASE 1-ONDERZOEK MET VASTE VOLGORDE IN 2 PERIODEN TER BEOORDELING ...
17-05-2025

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. Gezonde mannelijke deelnemers die 18 tot en met 55 jaar oud moeten zijn op het moment van ondertekening van het ICF.
2. Gezonde mannelijke deelnemers, zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, inclusief bloeddruk- en hartslagmeting, laboratoriumtests en 12-afleidingen ECG.
3. Deelnemers die bereid en in staat zijn om alle geplande bezoeken, behandelingsplannen, laboratoriumtests, leefstijl overwegingen en andere studieprocedures op te volgen.
4. BMI van 17.5 tot 30.0 kg/m²; en een totaal lichaamsgewicht > 50 kg (110 lb).
5. In staat zijn om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in bijlage 1 van het protocol, dat het naleven van de vereisten en beperkingen bevat zoals vermeldt in het ICF en in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs of geschiedenis van klinisch significante hematologische, nier-, endocriene, pulmonale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, lever-, psychiatrische, neurologische of allergische aandoeningen (inclusief medicijnallergieën, maar exclusief onbehandelde, asymptomatische, seizoensgebonden allergieën op het moment van dosering).

2. Elke aandoening die mogelijk de absorptie van geneesmiddelen beïnvloedt (bijv. gastrectomie, cholecystectomie).
3. Geschiedenis van onregelmatige stoelgang waaronder het prikkelbare darm syndroom of frequente episodes van diarree of obstipatie gedefinieerd door minder dan gemiddeld 1 stoelgang 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.
-Voor hepatitis B zullen alle deelnemers tijdens de screening getest worden op HBsAg en HBcAb. Deelnemers die HBsAg-positief zijn, komen niet in aanmerking voor deze studie. Deelnemers die HBsAg-negatief maar HBcAb-positief zijn, worden reflex getest op HBsAb. De deelnemer komt in aanmerking als HBsAb positief is.
-Voor hepatitis C zullen alle deelnemers tijdens screening getest worden op HCVAb. Deelnemers die HCVAb-positief zijn, worden reflex getest op hepatitis C-ribonucleïnezuur (HCV-RNA). Deelnemers die HCVAb- en HCV-RNA-positief zijn, komen niet in aanmerking voor de studie. Deelnemers die HCVAb-positief maar HCV-RNA-negatief zijn, komen in aanmerking.
5. Andere medische of psychiatrische aandoeningen, waaronder recente (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.

11. Een positieve COVID-19-test of een vermoeden van een SARS-CoV2-infectie.

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-11-2020

Aantal proefpersonen: 6

8 - EEN OPEN-LABEL FASE 1-ONDERZOEK MET VASTE VOLGORDE IN 2 PERIODEN TER BEOORDELING ...
17-05-2025

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2020

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	EUCTR2019-004024-38-NL
CCMO	NL73843.056.20