

Fase I, open-label, 2-perioden onderzoek met één sequentie om de massabalans en absorptie, dispositie, metabolisme en excretie van [14C] enpatoran en de absolute biologische beschikbaarheid van enpatoran bij gezonde mannelijke deelnemers te evalueren

Gepubliceerd: 12-10-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het onderzoek bestaat uit 2 perioden, Periode 1 en Periode 2. Men zal deelnemen aan beide delen. Periode 1: Het doel van Periode 1 is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre enpatoran in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd en uitgescheiden (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50534

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Enpatoran Human Massa Balans en Absolute Bioavailability Studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Auto-immuunziekten en COVID-19 longontsteking

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Healthcare KGaA
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Absolute Bioavailability, Enpatoran, Massa Balance

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Periode 1:

Om de snelheid en routes van excretie en massabalans van enpatoran te bepalen na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg enpatoran verrijkt met een microtracer (~30 kBq) van [14C]enpatoran bij gezonde mannelijke deelnemers.

Om het PK-profiel van totale radioactiviteit in plasma en volbloed te karakteriseren na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg enpatoran verrijkt met een microtracer (~30 kBq) van [14C]enpatoran bij gezonde mannelijke deelnemers.

Om het PK-profiel van enpatoran in plasma en urine te karakteriseren na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg enpatoran verrijkt met een microtracer (~30 kBq) van [14C] enpatoran bij gezonde mannelijke deelnemers.

Periode 2:

Om de absolute biologische beschikbaarheid (F) en PK te bepalen van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg enpatoran gevolgd door een enkelvoudige intraveneuze toediening van een [14C]enpatoran-microdosis (~30 kBq) bij gezonde mannelijke deelnemers.

Secundaire uitkomstmaten

Periode 1:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van enpatoran toegediend als een enkelvoudige orale dosis van 100 mg enpatoran verrijkt met een microtracer (~30 kBq) van [14C]enpatoran bij gezonde mannelijke deelnemers.

Periode 2:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van een enkele orale dosis van 100 mg enpatoran gevolgd door een enkele intraveneuze toediening van een [14C]enpatoran-microdosis (~30 kBq) bij gezonde mannelijke deelnemers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Enpatoran is een middel dat wordt onderzocht voor de mogelijke behandeling van de auto-immuunziekten systemische lupus erythematosus (SLE) en cutane lupus erythematosus (CLE) en voor de mogelijke behandeling van matige tot ernstige COVID-19 longontsteking.

SLE en CLE zijn auto-immuunziekten waarbij het immuunsysteem zich tegen zijn eigen cellen keert. Cellen zijn de bouwstenen van ons lichaam. Het immuunsysteem zou het lichaam moeten beschermen tegen ziekteverwekkers, zoals

bacteriën en virussen. Dit gebeurt met antilichamen. Antilichamen ruimen de ziekteverwekkers op, maar bij SLE en CLE keren de antilichamen zich tegen de eigen cellen. Dit kan overal in het lichaam ontstekingen veroorzaken. Kenmerken van een ontsteking zijn een verhoogde bloedtoevoer naar de plaats van de ontsteking en het activeren van afweermechanismen met roodheid, zwelling, warmte en pijn als gevolg, vaak ook leidend tot blijvende schade aan het betrokken orgaan of weefsel. Dit komt vaak voor in de huid, gewrichten, nieren, longen en hersenen. Als alleen de huid is aangedaan wordt het CLE genoemd. Als diverse organen zijn aangedaan wordt het SLE genoemd.

Het coronavirus (officieel SARS-CoV-2) veroorzaakt COVID 19 wat kan resulteren in longontsteking.

Enpatoran blokkeert 2 specifieke eiwitten (toll-like receptors 7 en 8; afgekort tot TLR 7 en TLR 8) die een belangrijke rol spelen bij SLE, CLE en COVID-19 longontsteking. Het blokkeren van TLR 7 en TLR 8 kan de reactie van het immuunsysteem verminderen.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek bestaat uit 2 perioden, Periode 1 en Periode 2. Men zal deelnemen aan beide delen.

Periode 1:

Het doel van Periode 1 is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre enpatoran in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) wanneer het als een drankje wordt gegeven. Enpatoran zal worden gemerkt met een kleine hoeveelheid koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zodoende is het mogelijk om enpatoran te volgen in bloed, urine en ontlasting.

Periode 2:

Het doel van Periode 2 is de farmacokinetiek van enpatoran te onderzoeken wanneer het als tabletten via de mond en als een intraveneuze (direct in een bloedvat) injectie wordt gegeven. Enpatoran toegediend als een intraveneuze injectie zal gemerkt worden met een kleine hoeveelheid koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Op deze manier kan de farmacokinetiek van enpatoran gegeven als tabletten via de mond worden onderscheiden van de farmacokinetiek van enpatoran gegeven als een intraveneuze injectie.

In beide perioden van dit onderzoek zal ook worden onderzocht hoe goed enpatoran wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt toegediend.

Enpatoran is al eerder aan mensen toegediend. Ook is het uitgebreid in het laboratorium en op dieren getest.

Onderzoeksopzet

Men verblijft 2 perioden in het onderzoekscentrum.

Periode 1:

In Periode 1 zal men gedurende minimaal 9 tot maximaal 15 dagen (8 tot 14 nachten) in het onderzoekscentrum verblijven. Voorafgaand aan binnenkomst in het onderzoekscentrum moet men thuis ontlasting verzamelen en deze bij binnenkomst in het onderzoekscentrum afleveren.

Het aantal dagen dat men na Dag 8 in het onderzoekscentrum moet verblijven is afhankelijk van de hoeveelheid radioactiviteit die op Dag 8 nog in urine en ontlasting aanwezig is. De hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting wordt vanaf Dag 1 dagelijks gemeten. Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting op Dag 8 onder de vastgestelde limieten ligt, mag men het onderzoekscentrum op die dag verlaten. Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting op Dag 8 boven de vastgestelde limieten ligt, blijft men in het onderzoekscentrum. Vanaf dan wordt er per dag bekeken of men het onderzoekscentrum (in de middag) mag verlaten zodra de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting onder de vastgestelde limieten ligt. Als op Dag 14 de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting nog steeds boven de vastgestelde limieten ligt, dient men van Dag 19 tot Dag 20 naar het onderzoekscentrum terugkeren voor een 24-uurs bezoek om urine en ontlasting te verzamelen. Voorafgaand aan dit 24-uurs bezoek moet men thuis ontlasting verzamelen en deze bij binnenkomst in het onderzoekscentrum afleveren.

Nadat men de vastgestelde limieten voor radioactiviteit in urine en ontlasting heeft bereikt (bij vertrek uit het onderzoekscentrum of na het 24-uurs bezoek), is er een uitwasperiode van maximaal 7 dagen om te kijken of men ook de vastgestelde limieten voor radioactiviteit het bloed heeft bereikt. Als men tijdens het 24-uursbezoek nog niet de vastgestelde limieten voor radioactiviteit in urine en ontlasting had bereikt of als men na de uitwasperiode van maximaal 7 dagen nog niet de vastgestelde limieten voor radioactiviteit in bloed heeft bereikt, dan kan men niet deelnemen aan Periode 2.

Periode 2:

In Periode 2 zal men gedurende 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum verblijven. Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. Voorafgaand aan binnenkomst in het onderzoekscentrum moet men thuis ontlasting verzamelen en deze bij binnenkomst in het onderzoekscentrum afleveren. Men verlaat het onderzoekscentrum op Dag 4 van het onderzoek.

Hoe wordt het onderzoeksmiddel gegeven?

Periode 1:

14C-Enpatoran zal als een drankje van 100 milliliter (mL) worden toegediend. Na de toediening van het onderzoeksmiddel zal het flesje waarin het drankje zat twee keer worden nagespoeld met 50 mL water, dat men ook moet opdrinken. Daarna moet men nog eens 40 mL water opdrinken. De totale hoeveelheid die opgedronken dient te worden tijdens de toediening (het drankje, het spoelwater en het extra water) zal 240 mL (ongeveer 1 glas) zijn.

Gedurende de eerste 4 uur na de toediening van het drankje mag men niet liggen (behalve wanneer aangegeven door een van de onderzoekers), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel kan beïnvloeden.

Na inname van het onderzoeksmiddel zal een van de onderzoekers handen en mond inspecteren. Dit is om te controleren of men het onderzoeksmiddel heeft ingenomen.

Periode 2:

Enpatoran zal worden toegediend als tabletten die via de mond zullen worden ingenomen met 240 mL water (ongeveer 1 glas). Ongeveer 90 minuten na de toediening van enpatoran als tabletten zal 14C-enpatoran worden toegediend als een intraveneuze injectie. Een volume van ongeveer 0,5 mL zal worden geïnjecteerd.

Gedurende de eerste 4 uur na de toediening van de tabletten mag men niet liggen (behalve wanneer aangegeven door een van de onderzoekers), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel kan beïnvloeden.

Na inname van de tabletten zal een van de onderzoekers handen en mond inspecteren. Dit is om te controleren of men het onderzoeksmiddel heeft ingenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Periode 1: Dag 1: eenmaal 100 milligram (mg) 14C-enpatoran (inclusief 30 kilobecquerel 14C-enpatoran) in de vorm van een drankje (kilobecquerel is een eenheid van de hoeveelheid radioactiviteit) Periode 2: Dag 1: eenmaal 100 mg enpatoran als 4 tabletten van 25 mg elk + 30 kilobecquerel 14C-enpatoran toegediend als een intraveneuze injectie (kilobecquerel is een eenheid van de hoeveelheid radioactiviteit)

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule (een slangetje in een ader in de arm) kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding (blauwe plekken) rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukval met

duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer 524 mL bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer in een keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Vasten

Als men langdurig moet vasten tijdens het onderzoek, kan dit leiden tot klachten zoals duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen.

Coronavirus test

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat men moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan men een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd

1. Zijn 18 tot 55 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

Type deelnemer en ziektekenmerken

2. Zijn duidelijk gezond zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en hartbewaking (bloeddruk, hartslag en 12-afleidingen ECG). Herscreening is mogelijk toegestaan **zoals beschreven in paragraaf 5.4 van het protocol.

Gewicht

3. Een lichaamsgewicht hebben tussen 50 en 110 kg en een BMI tussen $\geq 18,0$ en $\leq 30,0$ kg/m² (inclusief).

Vereisten voor seks en anticonceptie/barrière

4. Zijn mannelijk?

De onderzoeker bevestigt dat elke deelnemer ermee instemt een geschikte anticonceptie en barrières te gebruiken, indien van toepassing. De vereisten voor anticonceptie, barrière en zwangerschapstests staan **hieronder.

Het gebruik van anticonceptiva zal in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving inzake anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

Mannelijke deelnemers

- Ga akkoord met het volgende tijdens de studieinterventieperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis studieinterventie:

- Afzien van het doneren van sperma

PLUS, ofwel:

- Onthoud zich van elke activiteit waarbij blootstelling aan ejaculaat mogelijk

is.

OF

- Gebruik een mannencondoom:
- Bij geslachtsgemeenschap met een WOCP, die momenteel niet zwanger is, en haar instrueert om een **zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken met een uitvalpercentage van <1% per jaar, zoals beschreven in bijlage 3, omdat een condoom kan breken of lekken.
- Bij elke activiteit waarbij blootstelling aan ejaculaat mogelijk is.
- Let op: Gebruik ook een mannencondoom bij geslachtsgemeenschap met een zwangere vrouw.

Geïnformeerde toestemming

5. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, zoals aangegeven in bijlage 2 van het protocol waarin wordt voldaan aan de eisen en beperkingen die zijn vermeld in de ICF en dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische condities

1. Geschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante respiratoire, gastro-intestinale, renale, lever-, hematologische, lymfatische, neurologische, cardiovasculaire, psychiatrische, musculoskeletale, urogenitale, immunologische, dermatologische, bindweefselziekten of aandoeningen.
2. Voorgeschiedenis van cholecystectomie of splenectomie en elke klinisch relevante operatie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening.
3. Elke chirurgische of medische aandoening die de ADME van geneesmiddelen aanzienlijk zou kunnen veranderen, of die de deelnemer in gevaar kan brengen in geval van deelname aan het onderzoek.
4. Geschiedenis van een maligniteit.
5. Geschiedenis of aanwezigheid van epilepsie, neurologische aandoeningen met neiging tot epileptische aanvallen of niet-gediagnosticeerd bewustzijnsverlies, ernstig hoofdtrauma binnen 6 maanden of ernstige depressie binnen 12 maanden voorafgaand aan screening), of neuropsychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-11-2021
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	14C- Enpatoran (oplossing voor infuus)
Generieke naam:	n.v.t.
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	14C- Enpatoran (orale oplossing)
Generieke naam:	n.v.t.
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enpatoran (filmomhulde tablet)
Generieke naam:	n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2021
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	EUCTR2021-004164-10-NL
CCMO	NL79200.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-12-2021

Datum resultaten gemeld: 16-12-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

01-12-2022