

Een fase 1-onderzoek om de absorptie, het metabolisme en de uitscheiding van 14C-PTC299 te onderzoeken na meerdere orale toedieningen bij gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 31-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre PTC299 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, afgebroken (gemetaboliseerd) en uitgescheiden. PTC299 wordt radioactief gemerkt met koolstof-14 (14C). Hierdoor is het mogelijk om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase 1 ADME-studie bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Acute Leukemie

Aandoening

COVID infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PTC Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 14C-PTC299, ADME, Farmacokinetiek, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de uitscheidingsnelheden en -routes te beoordelen en de massabalans van de totale radioactiviteit in urine en ontlasting te berekenen na een enkele orale dosis van 16 mg / 3,7 MBq 14CPTC299 (dag 7) die wordt voorafgegaan door 6 dagen orale toediening van 16 mg / 11,1 kBq 14C -PTC299 eenmaal daags.
- Om de farmacokinetiek van de totale radioactiviteit in plasmapools te beoordelen na 6 dagen orale toediening van 16 mg / 11,1 kBq 14C-PTC299 eenmaal daags (dag 6).
- Om de metabolietprofielen en distributie van 14C-PTC299 en zijn metabolieten in plasma-, urine- en fecespools te beoordelen na 6 dagen orale toediening van 16 mg / 11,1 kBq 14C-PTC299 eenmaal daags (dag 6).

Secundaire uitkomstmaten

- Om de farmacokinetiek van totale radioactiviteit in volbloed en plasma te beoordelen na een eenmalige orale dosis van 16 mg / 3,7 MBq 14C-PTC299 (dag 7), die wordt voorafgegaan door 6 dagen orale toediening van 16 mg / 11,1 kBq 14C PTC299 eenmaal daags.
- Om de farmacokinetiek van 14C-PTC299 en zijn metabolieten in plasma te

bepalen na een eenmalige orale dosis van 16 mg / 3,7 MBq 14C-PTC299 die wordt voorafgegaan door 6 dagen orale dosering van 16 mg / 11,1 kBq 14CPTC299 eenmaal daags.

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van meerdere orale doses van 16 mg 14C-PTC299 eenmaal daags toegediend gedurende 7 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PTC299 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van acute leukemie en COVID19. Acute leukemie is een vorm van bloedkanker die in korte tijd kan ontstaan en levensbedreigend is wanneer deze niet behandeld wordt. PTC299 remt de groei van cellen die zich snel delen (waaronder kankercellen) door de remming van een enzym genaamd dihydroorotaat dehydrogenase (DHODH). DHODH speelt ook een rol in de vermeerdering van virussen en de groei van immuun cellen. Bij ernstige gevallen van COVID-19 is een verband gezien met een overdreven reactie van het immuunsysteem. Het blokkeren van zowel de vermeerdering van het virus en de overdreven reactie van het immuunsysteem kan helpen bij de behandeling van patiënten met COVID-19.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre PTC299 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, afgebroken (gemetaboliseerd) en uitgescheiden. PTC299 wordt radioactief gemerkt met koolstof-14 (14C). Hierdoor is het mogelijk om PTC299 te volgen in bloed, urine, en ontlasting.

Ook onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel PTC299 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde mensen dit gebruiken.

PTC299 is in ontwikkeling en is nog niet beschikbaar op de markt, maar het is al eerder door mensen gebruikt. Ook is het uitgebreid in het laboratorium getest en op dieren.

Onderzoeksopzet

Voor het onderzoek is het nodig dat vrijwilliger 1 periode van 18 dagen (17 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft.

Dag 1 is de eerste dag waarop vrijwilliger het onderzoeksmiddel krijgt.
Vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 17 van het onderzoek.

Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting op Dag 17 aan de vooraf vastgestelde niveaus voldoet, hoeft vrijwilliger niet voor extra bezoeken terug te komen. Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting op Dag 17 niet aan de vooraf vastgestelde niveaus voldoet, moet vrijwilliger terug naar het klinisch onderzoekscentrum komen voor 24 uren verzameling van urine en ontlasting. In de 24 uren voorafgaand aan elk extra verblijf in het onderzoekscentrum zal vrijwilliger ook thuis ontlasting moeten verzamelen. Er wordt telefonisch contact opgenomen indien vrijwilliger terug moet komen voor een extra 24 uren verblijf in het onderzoekscentrum.

Hieronder staat een overzicht van de dagen waarop vrijwilliger in het onderzoekscentrum verblijft of waarop hij/zij een bezoek brengt aan het onderzoekscentrum.

Keuring Dag -28 t/m Dag -2
Binnenkomst Dag -1
Verblijfsperiode Dag -1 t/m Dag 17
Nacontrole en Vertrek Dag 17
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 22 en Dag 23
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 23 en Dag 24
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 29 en Dag 30
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 30 en Dag 31
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 44 en Dag 45
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 45 en Dag 46
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 58 en Dag 59
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 59 en Dag 60
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 72 en Dag 73
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 73 en Dag 74
Thuis verzamelen (als nodig) Dag 86 en Dag 87
24-Uurs Verblijf (als nodig) Dag 87 en Dag 88

Vrijwilliger krijgt 14C-PTC299 als een drankje van 4 milliliter (ml) met een spuitje zonder naald. Daarna moet vrijwilliger 240 ml water opdrinken.

In onderstaande tabel staan de geplande behandelingen in dit onderzoek.

Dag(en)

Behandeling*

Hoe vaak

1 t/m 6 16 mg PTC299, gemengd met 11.1 kBq 14C-gemerkt PTC299 éénmaal daags

7 16 mg PTC299, gemengd met 3.7 MBq 14C-gemerkt PTC299 eenmaal

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vrijwilliger krijgt 14C-PTC299 als een drankje van 4 milliliter (ml) met een spuitje zonder naald. Daarna moet vrijwilliger 240 ml water opdrinken. In onderstaande tabel staan de geplande behandelingen in dit onderzoek. Dag(en) Behandeling* Hoe vaak 1 t/m 6 16 mg PTC299, gemengd met 11.1 kBq 14C-gemerkt PTC299 éénmaal daags 7 16 mg PTC299, gemengd met 3.7 MBq 14C-gemerkt PTC299 eenmaal

Inschatting van belasting en risico

PTC299 is al onderzocht bij 145 gezonde personen en 149 patiënten met tumoren of acute leukemie. De meeste klinische onderzoeken zijn uitgevoerd met een capsule in doseringen tussen 0.03 tot 3 mg/kg, of tussen 100 mg tweemaal per dag tot 200 mg driemaal per dag. Een beperkt aantal deelnemers kreeg 2 tabletten als een eenmalige dosis tot 1600 mg of als herhaalde dosering van 600 mg per dosis tweemaal per dag.

Bij de gezonde vrijwilligers, die PTC299 gedurende maximaal 7 achtereenvolgende dagen kregen, werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

De volgende bijwerkingen zijn zeer vaak waargenomen bij patiënten met solide tumoren (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- Vermoeidheid
- Misselijkheid
- Diarree
- Haarverlies (alopecia)
- Hoesten
- Verstopping
- Verlies van eetlust
- Hoofdpijn
- Gewrichtspijn
- Duizeligheid
- Kortademigheid
- Pijn aan de ledematen (perifere neuropathie)
- Braken
- Rugpijn
- Spierpijn
- Stijging van laboratoriumwaarden voor leverfuncties

De intensiteit varieerde van mild tot matig, en dit waren over het algemeen bijwerkingen die gebruikelijk zijn voor onderzoek bij patiënten met kanker. Bij 2 patiënten met kanker die gedurende langere tijd een hoge dosis van het onderzoeksmiddel kregen werd ernstige leverschade gezien.

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule 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 bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we ongeveer 500 milliliter (ml) bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per 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 zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Vasten

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

Bij dit onderzoek maken we gebruik van radioactieve stoffen. De extra hoeveelheid straling waaraan vrijwilliger in dit onderzoek wordt blootgesteld is 0.49 mSv.

Contactpersonen

Publiek

PTC Therapeutics, Inc.

Corporate Court 100
South Plainfield 07080
US

Wetenschappelijk

PTC Therapeutics, Inc.

Corporate Court 100
South Plainfield 07080
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. Geslacht: mannelijk.
2. Leeftijd: 18 t/m 55 jaar bij screening.
3. Body mass index: 18,0 tot 30,0 kg / m², inclusief.
4. Status: gezonde deelnemers.
5. Deelnemers, indien niet chirurgisch gesteriliseerd, moeten ermee instemmen adequate anticonceptie te gebruiken en geen sperma te doneren vanaf de opname in het klinisch onderzoekscentrum tot 90 dagen na ontslag op dag 17. Adequate anticonceptie voor de mannelijke deelnemer (en zijn vrouwelijke partner) wordt gedefinieerd als hormonale anticonceptiva of een spiraaltje gebruiken in combinatie met ten minste 1 van de volgende vormen van anticonceptie: een pessarium, een cervixkapje of een condoom. Totale onthouding, in overeenstemming met de levensstijl van de deelnemer, is ook acceptabel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medewerker van PRA Health Sciences (PRA) of de sponsor.
2. Geschiedenis van relevante geneesmiddelen- en / of voedselallergieën.
3. Gemiddeld meer dan 5 sigaretten, 1 sigaar of 1 pijp per dag roken.
4. Geschiedenis van alcoholmisbruik of drugsverslaving (inclusief softdrugs zoals cannabisproducten).
5. Positieve screening op drugs en alcohol (opiaten, methadon, cocaïne, amfetaminen [inclusief ecstasy], cannabinoïden, barbituraten, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva en alcohol) bij screening of opname in het onderzoekscentrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-02-2021

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-12-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Amendement

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	EUCTR202000554516-NL
CCMO	NL76179.056.20