

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, Fase 1 studie met enkele en meervoudige oplopende doseringen om de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, en het effect van voedsel van THB001 in gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 25-02-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Deel 1 - Enkele oplopende dosis (SAD): Hoofddoel: • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale doses THB001 bij gezonde proefpersonen te evalueren. Secundaire doelstellingen: • Karakteriseren van het plasma farmacokinetische (PK)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS0366 - THB FIH

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

allergie

Aandoening

allergic mediated diseases

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Third Harmonic Bio

Overige ondersteuning: Third Harmonic Bio

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, veiligheid, voedsel-effect

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1, deel 2 en deel 3

- Parameters voor veiligheid en tolerantie omvatten: lichamelijk onderzoek, bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden, vitale functies en ECG's (telemetrie met 3 afleidingen en ECG's met 12 afleidingen).

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 en deel 2

- PK-parameters voor THB001 omvatten: C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , CL / F en V_z / F .

Deel 1 en deel 3

Gemiddelde hartslaganalyse per uur, inclusief verandering ten opzichte van baseline en placebo gecorrigeerde verandering vanaf baseline (indien van toepassing) voor elke proefpersoon, hartslag-nadir en tijd tot hartslag-nadir.

Optionele analyse van cardiodynamische parameters, inclusief nauwkeurige QT-analyse, kan worden uitgevoerd.

Deel 3

- PK-parameters voor THB001 omvatten: C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, AUC_{0-t}, AUC_{0-τ}, AUC_{0-inf}, CL / F (alleen dag 1), V_z / F (alleen dag 1), C_{min}, C_{min,ss}, CL_{ss} / F, V_{ss} / F, C_{ssavg} en AR.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mestcellen spelen een centrale rol in de pathologie van allergisch gemedieerde ziekten, wat een sterke grondgedachte geeft dat uitputting van mestcellen gunstig kan zijn voor patiënten met de diagnose allergische slijmvliezen- en huidaandoeningen waarbij mestceldegranulatie een rol speelt bij het ontstaan ** en de progressie. Als een nieuwe therapeutische benadering zou uitputting van mestcellen meerdere mediators van symptomen van allergische ziekten moeten remmen die onvoldoende reageren op enkelvoudige agentia die zich alleen richten op individuele mediators van mestcellen of waarvan de off-target toxiciteitsprofielen het gebruik ervan beperken.

Mestcelactivering, proliferatie en overleving zijn afhankelijk van de KIT-receptor. Studies hebben aangetoond dat KIT-mutaties en kinaseremming van mutant KIT ingrijpende effecten hebben op mestcellen. Daarom is KIT een farmacologisch en genetisch gevalideerd doelwit om de uitputting van mestcellen te stimuleren.

THB001 is zeer selectief voor KIT en dus voor de proliferatie en overleving van mestcellen. De voortreffelijke selectiviteit van THB001 werd bij dieren aangetoond door beperkte tot geen toxiciteit buiten het doelwit en een gedefinieerde toxiciteit op het doelwit met een redelijk therapeutisch venster. THB001 heeft naar verwachting een robuuste uitputting van mestcellen en een gunstig veiligheidsprofiel dat klinisch onderzoek ondersteunt.

Doel van het onderzoek

Deel 1 - Enkele oplopende dosis (SAD):

Hoofddoel:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale doses THB001 bij

gezonde proefpersonen te evalueren.

Secundaire doelstellingen:

- Karakteriseren van het plasma farmacokinetische (PK) profiel van enkelvoudige orale doses THB001 bij gezonde proefpersonen.
- Om het effect van THB001 op ECG-parameters (PR, QRS, QTcF en hartslag).

Deel 2 - Voedseleffect (FE):

Hoofddoel:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele orale dosis THB001 in nuchtere en gevoede toestand bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Secundaire doelstellingen:

- Het karakteriseren van het plasma PK-profiel van een enkele orale dosis THB001 in nuchtere en gevoede toestand bij gezonde proefpersonen.

Deel 3 - Meerdere oplopende doses (MAD):

Hoofddoel:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere orale doses THB001 bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Secundaire doelstellingen:

- Karakteriseren van het farmacokinetische profiel van plasma en urine van meerdere orale doses THB001 bij gezonde proefpersonen.
- Om het effect van THB001 op ECG-parameters (PR, QRS, QTcF en hartslag) te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 1-studie in drie delen: enkelvoudige oplopende doses (deel 1, dubbelblind), voedseleffect (deel 2, open-label) en meerdere oplopende doses (deel 3, dubbelblind).

Het onderzoek zal worden gevolgd door een Safety Review Committee (SRC). De bedoeling van het SRC is ervoor te zorgen dat de behandeling geen onnodige risico's voor proefpersonen oplevert. Veiligheid, verdraagbaarheid en beschikbare PK- en / of PD-gegevens zullen worden beoordeeld door de SRC tussen elk cohort in deel 1 en deel 3 en voorafgaand aan de start van deel 2 en deel 3.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien de studie wordt uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, zijn er geen verwachte voordelen van het IMP. Zie de IB voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

Third Harmonic Bio

300 Technology Square, 8th Floor 300 Technology Square, 8th Floor
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Third Harmonic Bio

300 Technology Square, 8th Floor 300 Technology Square, 8th Floor
Cambridge MA 02139
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. De proefpersonen moeten de aard van het onderzoek begrijpen en moeten een ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming geven in overeenstemming met de lokale voorschriften voordat er aan het onderzoek gerelateerde procedures worden uitgevoerd.
2. Gezond zoals bepaald door de onderzoeker, gebaseerd op een medische evaluatie inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtesten en ECG-opname. Een proefpersoon met een klinische afwijking of laboratoriumparameters die buiten het referentiebereik voor de bestudeerde populatie vallen, mag alleen worden opgenomen als, naar de mening van de onderzoeker, de bevinding (a) het onwaarschijnlijk is dat de proefpersoon een extra risico met zich meebrengt, (b) niet interfereren met studieprocedures of

beïnvloeden van studieresultaten, en (c) niet anderszins uitsluitend is (zie Uitsluitingscriteria).

3. In deel 1 en 2 worden mannen en vrouwen van 18-65 jaar (inclusief) op het moment van screening ingeschreven, en in deel 3 zullen mannen en vrouwen van 18-65 jaar (inclusief) die op het moment van screening ingeschreven zijn.

4. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen niet te proberen zwanger te worden en een zeer effectieve vorm van hormonale (met uitzondering van orale anticonceptiva) of niet-hormonale anticonceptie te gebruiken, wat het gebruik van een niet-hormonaal intra-uterien hulpmiddel inhoudt. / systeem in combinatie met een barrièremethode (bijv. condoom, pessarium, cervicale kap met zaaddodend middel) of onthouding tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de (laatste) toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Postmenopauzale vrouwen moeten ≥ 12 maanden spontane amenorroe hebben gehad (met gedocumenteerd follikelstimulerend hormoon (FSH) ≥ 30 mIE / ml). Chirurgisch steriele vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen die een hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale tubaligatie hebben ondergaan. Vrouwen die chirurgisch steriel zijn, moeten documentatie van de procedure overleggen door middel van een operatierapport of door middel van echografie. Alle vrouwen moeten een negatief resultaat van de zwangerschapstest hebben op dag -1 vóór (eerste) toediening van studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een positieve urine drug screen / alcohol ademtest bij screening of dag -1 van de (eerste) behandelperiode.
2. Een positief Hepatitis B-oppervlakteantigeen of positief Hepatitis C-antilichaamresultaat bij de screening.
3. Een positieve test voor antilichamen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij screening.
4. Alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase of totale bilirubinespiegels hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) bij screening of dag -1 van de (eerste) behandelperiode. Eén testresultaat tot $1,25 \times$ de ULN is toegestaan. Een hertest bij Screening en op dag -1 van de (eerste) behandelperiode is toegestaan. Vrijwilligers met het syndroom van Gilbert mogen totale bilirubinewaarden hebben buiten de $1,25 \times$ de ULN, zoals beoordeeld door de onderzoeker, zolang de AST en ALT binnen de normale limieten (WNL) blijven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2021
Aantal proefpersonen:	108
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nap.
Generieke naam:	Nap.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
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

ID: 21075

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-000164-29-NL
CCMO	NL76587.056.21
OMON	NL-OMON21075

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 13-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-02-2023