

Een single-center, open-label studie om de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) en farmacokinetiek van TNO155 te evalueren na een enkelvoudige orale dosering van [14C]TNO155 bij gezonde mannelijke deelnemers

Gepubliceerd: 01-02-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre TNO155 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden. TNO155 zal radioactief gelabeld zijn met koolstof-14. Hierdoor is het mogelijk om TNO155 te volgen in bloed, urine,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADME en PK van een enkelvoudige dosering [14C] TNO155

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Kanker

Aandoening

Cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma AG

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [14C] TNO155, ADME, PK

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Groep 1:

- Uitscheiding/massabalans van [14C]-radioactiviteit teruggevonden in urine, feces, braaksel (indien van toepassing) en uitgeademde lucht als percentage (%) van zowel de toegediende als de teruggevonden dosis.
- Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, T1/2 en alle andere farmacokinetische parameters zoals van toepassing uit de concentratie-tijdgegevens van 14C-radioactiviteit in volbloed en plasma.
- Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, T1/2, Vz/F (alleen TNO155), CL/F, (alleen TNO155), Ae, CLr en elke andere PK-parameter, naargelang de concentratie versus tijdgegevens van TNO155 en de metaboliet NIH741 in plasma en urine.

Secundaire uitkomstmaten

Groep 1 en 2:

- Frequentie en ernst van bijwerkingen, inclusief veranderingen in

laboratoriumwaarden, vitale functies en ECG-intervallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TNO155 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van kanker, zoals niet kleincellige longkanker, kwaadaardige gezwellen in het hoofd halsgebied, vaste gezwellen, en melanomen. TNO155 bindt aan een eiwit in het lichaam genaamd SHP2 (Engelse naam: Sarcoma homology-2 domain containing protein tyrosine phosphatase-2). Dit voorkomt dat dit eiwit geactiveerd kan worden, en dit kan zo de groei van kankercellen remmen. Ook activeert TNO155 bepaalde cellen (T-cellen) van het afweersysteem die kankercellen kunnen aanvallen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre TNO155 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden. TNO155 zal radioactief gelabeld zijn met koolstof-14. Hierdoor is het mogelijk om TNO155 te volgen in bloed, urine, ontlasting, en uitgeademde lucht.

In Groep 1B zal TNO155 ook gemeten worden in gal. Gal zal worden afgenomen via een darmsonde.

Ook onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel TNO155 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

Wij onderzoeken ook of de erfelijke eigenschappen effect hebben op hoe het lichaam TNO155 verwerkt. Dit onderdeel van het onderzoek is niet verplicht.

Onderzoeksopzet

Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 1 periode van 22 dagen (21 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft.

Dag 1 is de dag waarop de vrijwilliger het onderzoeksmiddel krijgt. We verwachten de vrijwilliger op de dag voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum (Dag -1). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 21 van het onderzoek.

Van Dag 1 tot en met Dag 21 wordt al de urine en ontlasting verzameld en worden er regelmatig monsters genomen van het bloed en uitgeademde lucht om de hoeveelheid radioactiviteit in de urine, ontlasting, bloed, en uitgeademde

lucht te meten. De vrijwilliger dient zich ervan bewust te zijn dat als de hoeveelheid radioactiviteit op Dag 21 nog steeds boven vooraf vastgestelde grenswaarden ligt, hij terug moet komen naar het onderzoekscentrum voor maximaal 4 extra 24-uurs bezoeken.

Voor de extra 24-uurs bezoeken wordt de vrijwilliger op Dag 28, 35, 42, en 49 om 11:00 uur *s ochtends in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 29, 36, 43, en 50, respectievelijk. Elke keer dat de vrijwilliger het onderzoekscentrum verlaat, wordt hij zo snel mogelijk gebeld en wordt hem verteld of hij terug moet komen voor het eerstvolgende 24-uurs bezoek of niet.

Gedurende 24 uur voor de binnenkomst voor het verblijf en voor de 24-uursbezoeken dient de vrijwilliger thuis ontlasting te verzamelen en mee te nemen naar het onderzoekscentrum.

De vrijwilliger krijgt éénmaal 50 milligram ^{14}C gelabeld TNO155 eenmaal als een capsule via de mond met 240 milliliter (kraan-) water. Deze hoeveelheid bevat 0.7 MBq (18.9 μCi) radioactiviteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt éénmaal 50 milligram ^{14}C gelabeld TNO155 eenmaal als een capsule via de mond met 240 milliliter (kraan-) water. Deze hoeveelheid bevat 0.7 MBq (18.9 μCi) radioactiviteit.

Inschatting van belasting en risico

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 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 491 milliliter bloed bij de vrijwilliger 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 dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

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

veroorzaken.

Echo van het hart

Voor deze test wordt een speciale gel op de huid aangebracht. Dit voorkomt wrijving bij het verplaatsen van de ultrasone transducer op de huid. De transducer lijkt op een microfoon. De gel helpt ook om de geluidsgolven door te geven. De procedure is pijnloos en er zijn geen gezondheidsrisico's. Slechts in zeldzame gevallen kan de gel een allergische reactie veroorzaken.

Oogonderzoek

Voor dit onderzoek krijgt de vrijwilliger oogdruppels. Door de oogdruppels kan de vrijwilliger tijdelijk wazig gaan zien.

Darmsonde (alleen Groep 1B)

Een gastroscopie, het plaatsen van een darmsonde en het nemen van vloeistofmonsters uit de twaalfvingerige darm zijn veilige procedures en ernstige complicaties zijn zeldzaam. Meestal worden deze procedures zonder problemen uitgevoerd. Bloedneuzen en misselijkheid komen regelmatig voor als een darmsonde geplaatst wordt. Indien de vrijwilliger na het verwijderen van de darmsonde nog erg misselijk bent of moet overgeven mag de verantwoordelijke arts de vrijwilliger hiervoor bepaalde medicijnen geven.

Pijnbeleving is voor iedereen anders en veel mensen vinden vooral het inbrengen van de gastroscoop vervelend omdat ze moeten kokhalzen. Soms krijgen mensen een benauwd gevoel, wat komt omdat er een slang in hun keel zit.

Sommige mensen hebben tot ongeveer 1 dag na een gastroscopie last van een zere keel.

Om pijn en ongemak zo veel mogelijk te voorkomen, zal gebruik gemaakt worden van een gastroscoop die normaal voor jonge kinderen gebruikt wordt, in combinatie met een plaatselijke verdoving.

Ernstige complicaties komen zelden voor. Gemiddeld treedt er per 1000 onderzoeken 1 tot 2 keer een complicatie op:

- Er is een enigszins verhoogd risico op het ontwikkelen van een longinfectie of longontsteking als gevolg van overgeven en het zich verslikken in de maaginhoud. De vrijwilliger loopt dit risico eerder wanneer de vrijwilliger voor het onderzoek niet lang genoeg nuchter bent geweest.
- In zeldzame gevallen kan een gastroscoop of darmsonde de wand van het maag-darmkanaal beschadigen. Hierdoor kan een bloeding, infectie of in zeldzame gevallen een gaatje (perforatie) ontstaan.

Om de keel te kunnen verdoven, wordt gebruik gemaakt van xylocaine (lidocaïne). Hierbij zijn de volgende bijwerkingen beschreven: overgevoeligheidsreactie (1 tot 10 op de 1000 gebruikers), ernstige allergische reactie, waarbij sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke snelle pols, klamme huid en

verminderd bewustzijn optreden als gevolg van een plotselinge sterke vaatverwijding (anafylactische shock), stemverlies, heesheid, keelpijn, irritatie aan het lichaam op de plaats waar dit middel wordt gebruikt (mate van voorkomen kan niet worden bepaald op basis van beschikbare gegevens).

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 de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35
Basel CH-4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35
Basel CH-4056
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een single-center, open-label studie om de absorptie, distributie, metabolisme e ... 14-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Voorafgaand aan deelname aan het onderzoek moet een ondertekend geïnformeerde toestemming worden verkregen.
2. Gezonde mannen van 18 tot en met 55 jaar bij screening.
3. In goede gezondheid, zoals vastgesteld door geen klinisch significante bevindingen uit de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG, echocardiogram en laboratoriumtests bij screening.
4. Bij screening en bij baseline (dag -1), moeten de vitale functies na 5 minuten in rugligging binnen de volgende marges liggen (inclusief):
 - Lichaamstemperatuur tussen 35,0 en 37,5 °C.
 - Systolische bloeddruk (BP) tussen 90 en 139 mmHg.
 - Diastolische bloeddruk tussen 45 en 89 mmHg.
 - Hartslag tussen 45 en 90 bpm.
5. Gewicht minimaal 50 kg met een body mass index (BMI) tussen 18,0 en 29,9 kg/m².

Verdere criteria zijn van toepassing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 6 maanden voorafgaand aan opname (in geval van therapieën met verwachte lange halfwaardetijden zoals immunoglobine G-antilichamen) of gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan dosering (voor geneesmiddelen met kleine moleculen met dagelijkse doseringsschema), of langer indien vereist door lokale regelgeving.
2. Contra-indicatie of overgevoeligheid voor de onderzoeksstof/verbindingssklasse of hulpstoffen die in dit onderzoek worden gebruikt.
3. Geschiedenis of aanwezigheid van maligniteit van een orgaansysteem (anders dan gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid of in-situ baarmoederhalskanker), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokaal recidief of metastasen .
4. Recente geschiedenis (<3 maanden) van gebruik van nicotineproducten of een cotininegehalte in de urine >500 ng/ml, bij screening of baseline.
5. Gebruik van voorgeschreven medicijnen (inclusief matige en sterke CYP3A- en UGT1A3-remmers of -inductoren), vrij verkrijgbare medicijnen, kruidensupplementen of voorgeschreven medicinaal gebruik van producten die cannabis/marihuana/cannabidiol bevatten, of toediening van elk vaccin in de

laatste 4 weken voorafgaand aan de dosering.

Verdere criteria zijn van toepassing.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-02-2022

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2022

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	EUCTR2021-004988-27-NL
CCMO	NL80253.056.22