

Een fase 1, open-label, vaste volgorde geneesmiddel interactie studie om het effect te beoordelen van meerdere orale doseringen THB001 op de farmacokinetiek van orale cafeïne, omeprazol en midazolam (CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 substraten) in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 16-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Hoofddoel: • Onderzoek naar het effect van THB001 op de farmacokinetiek (PK) van cafeïne, omeprazol en midazolam. Secundaire doelstelling: • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van THB001 samen met cafeïne, omeprazol en midazolam te evalueren....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51382

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS0376-210320

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

allergie

Aandoening

allergic mediated diseases

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Third Harmonic Bio

Overige ondersteuning: Third Hamonic Bio

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Onderzoek naar geneesmiddelinteractie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK-parameters voor midazolam, cafeïne en omeprazol omvatten, maar zijn niet beperkt tot: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t} en AUC_{0-inf}.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids- en verdraagbaarheidsparameters omvatten: lichamelijk onderzoek, AEs, klinische laboratoriumwaarden, vitale functies en 12-leads ECG's.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mestcellen spelen een centrale rol in de pathologie van allergie-gemedieerde ziekten, wat een sterke reden oplevert dat uitputting van mestcellen gunstig kan zijn voor patiënten met de diagnose allergische slijmvlies- en huidaandoeningen waarbij degranulatie van mestcellen een rol speelt bij het ontstaan **en de progressie. Als een nieuwe therapeutische benadering zou de uitputting van mestcellen meerdere mediators van symptomen van allergische ziekten moeten remmen die onvoldoende reageren op afzonderlijke middelen die zich alleen richten op individuele mediators van mestcellen of waarvan de off-target toxiciteitsprofielen hun gebruik beperken.

Mastcelactivering, proliferatie en overleving zijn afhankelijk van de receptortyrosinekinase. 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 proliferatie en overleving van mestcellen. De voortreffelijke selectiviteit van THB001 werd bij dieren aangetoond door beperkte tot geen off-target toxiciteit en een gedefinieerde on-target toxiciteit met een redelijk therapeutisch venster. THB001 zal naar verwachting een robuuste uitputting van mestcellen hebben en een gunstig veiligheidsprofiel dat klinisch onderzoek ondersteunt.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

- Onderzoek naar het effect van THB001 op de farmacokinetiek (PK) van cafeïne, omeprazol en midazolam.

Secundaire doelstelling:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van THB001 samen met cafeïne, omeprazol en midazolam te evalueren.

Verkennde doelstellingen:

- Om de farmacokinetiek van de CYP-substraatmetabolieten en metaboliet-tot-ouderverhoudingen te bepalen, waar van toepassing, in aanwezigheid en afwezigheid van THB001.
- Evaluatie van het mogelijke effect van genetische CYP2C19-polymorfismen op een waargenomen variabele respons in de omvang van de geneesmiddelinteractie tussen THB001 en omeprazol.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, vaste sequentie, geneesmiddelinteractie (DDI) bij gezonde vrijwilligers.

Het is de bedoeling dat één (1) dosis van 400 mg THB001, gedoseerd in de aan- en afwezigheid van 2 mg midazolam, 100 mg cafeïne en 10 mg omeprazol, wordt getest bij 1 cohort van 18 gezonde vrijwilligers.

De geschiktheid wordt beoordeeld tijdens een screeningperiode van maximaal 28 dagen. De vrijwilligers zullen een dag voorafgaand aan de eerste toediening van de CYP-substraten in de kliniek inchecken (dag -1). Op dag 1 krijgen alle vrijwilligers midazolam, cafeïne en omeprazol in nuchtere toestand (na een nacht vasten van ten minste 10 uur). Vanaf dag 3 tot en met dag 12 krijgen alle vrijwilligers eenmaal daags een enkele orale dosis THB001 in nuchtere toestand

(na een nacht vasten van ten minste 10 uur). Op dag 11 zullen de vrijwilligers zowel THB001 als een tweede enkelvoudige orale dosis midazolam, cafeïne en omeprazol gelijktijdig toegediend krijgen. De vrijwilligers worden op dag 13 uit de kliniek vrijgelaten nadat alle vereiste onderzoeksprocedures zijn voltooid en indien medisch verantwoord.

De vrijwilligers zullen tussen dag 17 en dag 19 terugkeren naar de kliniek voor een vervolgbezoek.

Raadpleeg Tabel 5-1 voor een overzicht van ambulante bezoeken en verblijf in de kliniek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

THB001 Drug Product Caffeine (CYP1A2 substrate) Omeprazole (CYP2C19 substrate) Midazolam (CYP3A4 substrate)

Inschatting van belasting en risico

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

Contactpersonen

Publiek

Third Harmonic Bio

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

Wetenschappelijk

Third Harmonic Bio

300 Technology Square, 8th Floor 300
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 vrijwilligers moeten de aard van het onderzoek begrijpen en moeten ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming geven in overeenstemming met de lokale regelgeving voordat er studiegerelateerde procedures worden uitgevoerd.
2. Gezond zoals vastgesteld door de Onderzoeker, op basis van een medische evaluatie inclusief anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en ECG-opname. Een vrijwilliger met een klinische afwijking of laboratoriumparameters buiten het referentiebereik voor de onderzochte populatie mag alleen worden opgenomen als, naar de mening van de onderzoeker, de bevinding (a) waarschijnlijk geen extra risico voor de vrijwilliger met zich meebrengt, (b) zal niet interfereren met studieprocedures of studieresultaten verwarren, en (c) anderszins niet uitsluitend is (zie uitsluitingscriteria).
3. Gevasectomiseerde mannen en vrouwen in de leeftijd van 18-65 jaar zullen worden ingeschreven. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen niet te proberen zwanger te worden en een zeer effectieve vorm van hormonale (exclusief orale anticonceptiva) of niet-hormonale anticonceptie te gebruiken, wat het gebruik van een niet-hormonaal intra-uterien apparaat/systeem inhoudt in combinatie met een barrièremethode (bijv. condoom, diafragma, pessarium 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 mIU/ml). Chirurgisch steriele vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen die een hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale afbinding van de eileiders hebben ondergaan. Vrouwen die operatief steriel zijn, moeten de procedure documenteren door middel van een operatieverslag of door middel van echografie. Alle vrouwen moeten op dag 1 vóór (eerste) toediening van studiemedicatie een negatief resultaat van de zwangerschapstest hebben. Mannelijke vrijwilligers moeten ten minste 4 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek een vasectomie hebben ondergaan en moeten een gedocumenteerde postoperatieve follow-up ondergaan om het succes van de vasectomie te bevestigen. Ze moeten ook akkoord gaan met het gebruik van een

condoom vanaf dag 1 tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een positieve urinetest voor drugs/alcohol-ademtesten bij screening of dag -1.
2. Een positief Hepatitis B-oppervlakteantigeen of een positief Hepatitis C-antilichaamresultaat bij screening.
3. Een positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) antilichaam bij screening.
4. Alanine-aminotransferase-, aspartaataminotransferase- of totale bilirubinespiegels hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) bij screening of op dag -1. Eén testresultaat tot 1,25 x de ULN is toegestaan. Eén hertest bij screening en op dag -1 is toegestaan. Vrijwilligers met het syndroom van Gilbert mogen totale bilirubinewaarden hebben buiten de 1,25 x de ULN, zoals beoordeeld door de onderzoeker, zolang de AST en ALT binnen de normale limieten (WNL) blijven.
5. Hemoglobine, aantal bloedplaatjes of aantal witte bloedcellen onder de ondergrens van de normale LLN bij screening. Hemoglobine, aantal bloedplaatjes of aantal witte bloedcellen onder de LLN op dag -1. Bij elk bezoek is één hertest toegestaan.
6. Serumcreatinine hoger dan de ULN bij screening of op dag -1. Eén herkansing is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-02-2022

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cafeïne
Generieke naam:	cafeïne
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Midazolam
Generieke naam:	midazolam
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nap.
Generieke naam:	Nap.
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Omeprazol Teva
Generieke naam:	omeprazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-005997-25-NL
CCMO	NL79761.056.21

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 02-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
19-01-2023