

Een first-in-human, deelnemer en onderzoeker-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, enkelvoudige en meervoudige oplopende dosering studie met geneesmiddelinteractie, om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetisch profiel van AB521, bij gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel AB521 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre AB521 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. Daarnaast...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van AB521 bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, Niercelcarcinoom

Aandoening

Renal cell carcinoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arcus Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AB521, PD, PK

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AB521 te beoordelen na enkelvoudige en meervoudige orale doses.

- Om het PK-profiel van AB521 te karakteriseren na enkelvoudige en meervoudige orale doses.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het effect te evalueren van meerdere orale doses AB521 op de farmacokinetiek van midazolam wanneer midazolam als een enkele dosis wordt toegediend.

verkennend:

- Om de mogelijke PD-effecten van AB521 te beoordelen
- Om de uitscheiding van AB521 in de urine te karakteriseren
- Om potentiële metaboliet(en) van AB521 in plasma en urine te karakteriseren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AB521 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van kanker. Cellen van solide tumoren (tumoren die geen vloeistof of cysten bevatten) worden vaak blootgesteld aan omstandigheden met weinig zuurstof. Om toch te kunnen overleven in deze omstandigheden maken tumorcellen gebruik van specifieke eiwitten waaronder *Hypoxia-Inducible Factor-2 α * (HIF 2 α). Het is gebleken dat AB521 instaat is om het HIF 2 α eiwit te remmen. De verwachting is dat behandeling met AB521 de groei en verspreiding van deze tumorcellen voorkomt.

*Alleen voor Deel 3

In dit onderzoek wordt bekeken hoe AB521 invloed heeft op het lichaam, met name op de enzymen in de lever die van belang zijn bij de afbraak van andere geneesmiddelen zoals midazolam. Uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat dit het geval kan zijn. Midazolam is een stof die verwerkt wordt in het lichaam door deze enzymen in de lever en wordt aanbevolen door het Europees Geneesmiddelenbureau (de instantie die geneesmiddelen voor gebruik in Europa goedkeurt) om de effecten op deze enzymen te bestuderen. Dit kan de hoeveelheid midazolam in het lichaam veranderen wanneer deze tegelijkertijd wordt gegeven met AB521.*

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel AB521 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre AB521 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. Daarnaast kijken we naar het effect van AB521 op een bepaalde bloedwaarde.

AB521 is in Deel 1 van dit onderzoek door 32 gezonde deelnemers gebruikt. Het is ook in het laboratorium getest en op dieren. AB521 wordt in verschillende sterktes getest.

De effecten van AB521 vergelijken we met de effecten van een placebo.

*Alleen voor deel 3:

Daarnaast kijken we naar een mogelijk effect tussen AB521 en midazolam. Dit doen we door te onderzoeken wat het effect is van AB521 op de farmacokinetiek van midazolam. Beide onderzoeksmiddelen worden toegediend in dit onderzoek.

Midazolam is geen nieuw middel; het is een goedgekeurd medicijn en al beschikbaar op de markt. Midazolam is een kalmerend en slaapverwekkend middel dat als slaapmiddel geregistreerd is voor orale toediening en als kortwerkend kalmerend middel voorafgaand of tijdens een medisch onderzoek of ingreep voor andere toedieningsvormen. De dosering midazolam die in het huidige onderzoek wordt gebruikt ligt ruim onder de dosisniveaus die hierbij bereikt worden.*

Onderzoeksopzet

Voor deel 1:

Het is noodzakelijk dat de vrijwilliger 1 periode van 9 dagen (8 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dit wordt gevolgd door 3 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum, inclusief een vervolgbezoek aan het einde van het onderzoek. Deze korte bezoeken zullen plaatsvinden op dag 10, dag 13 en tussen dag 21 en dag 28.

Dag 1 is de dag waarop de vrijwilliger het onderzoeksmiddel krijgt toegediend. De vrijwilliger wordt 2 dagen voor de dag van toediening van het onderzoeksmiddel (dag -2) in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op dag 7 van het onderzoek.

De vrijwilliger krijgt AB521 of placebo als orale capsules met 240 milliliter (ml) (kraan)water.

Of de vrijwilliger AB521 of placebo krijgt, wordt door toeval bepaald. Per groep krijgen 6 deelnemers AB521 en 2 deelnemers placebo.

Voor deel 2:

Het is noodzakelijk dat de vrijwilliger 1 periode van 10 dagen (9 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dit wordt gevolgd door 3 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum en een vervolgbezoek aan het einde van het onderzoek. Deze korte bezoeken vinden plaats op dag 11, dag 14 en dag 17.

Dag 1 is de eerste dag dat de vrijwilliger het onderzoeksmiddel toegediend krijgt. De vrijwilliger wordt 2 dagen voor de dag van toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op dag 8 van het onderzoek.

De vrijwilliger krijgt AB521 of placebo als orale capsules met 240 milliliter (ml) (kraan)water.

Of de vrijwilliger AB521 of placebo krijgt, wordt door toeval bepaald. Per groep krijgen 6 deelnemers AB521 en 2 deelnemers placebo.

Voor deel 3:

Het is noodzakelijk dat de vrijwilliger 1 periode van 10 dagen (9 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dit wordt gevolgd door 1 kort bezoek aan het onderzoekscentrum en een vervolgbezoek aan het einde van het onderzoek. Dit korte bezoek vindt plaats op dag 13.

Dag 1 is de eerste dag dat de vrijwilliger het onderzoeksmiddel toegediend krijgt. De vrijwilliger wordt 2 dagen voor de dag van toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op dag 9 van het onderzoek.

De vrijwilliger krijgt AB521 of placebo als orale capsules met 240 milliliter (ml) (kraan)water. De vrijwilliger krijgt ook midazolam als drank met 2 mg verbinding.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: De vrijwilliger krijgt AB521 of placebo als capsules via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan-) water. Deel 2: Als de vrijwilliger deelneemt aan groep 1 krijgt men op dag 1 tot 7 AB521 15 mg of placebo eenmaal daags Als de vrijwilliger deelneemt aan groep 2, krijgt men op dag 1 tot 7 AB521 50 mg of placebo eenmaal daags Deel 3: De vrijwilliger krijgt AB521 van dag 2-7, dosis tussen 15 mg en 50 mg op basis van deel 2. De vrijwilliger krijgt AB521 op dag 8, een dosis tussen 15 mg en 50 mg op basis van deel 2. De vrijwilliger krijgt midazolam op dag 1 en dag 8, dosis 2 mg eenmaal daags.

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 215 mL (Deel 1), 221 mL (Deel 2) of 161 mL (Deel 3) bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

Hartfilmpje (Holter bewaking)

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op de armen, borst en benen geplaatst. Voor het bewaken van de hartslag worden elektroden op de borst en de buik geplaatst. Langdurige toepassing (periode van 3 dagen) van deze

elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

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.

Vasten

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

Contactpersonen

Publiek

Arcus Biosciences, Inc.

Point Eden Way 3928
Hayward 94545
US

Wetenschappelijk

Arcus Biosciences, Inc.

Point Eden Way 3928
Hayward 94545
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in bijlage 1, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) en in dit protocol.
2. Deelnemer dient op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming minimaal 18 t/m 55 jaar te zijn.
3. Deelnemers die gezonde vrijwilligers zijn (naar de mening van de onderzoeker), zoals bepaald door de medische voorgeschiedenis van het vooronderzoek, lichamelijk onderzoek, vitale functies en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG).
4. Deelnemers moeten klinische laboratoriumtests hebben binnen het referentiebereik voor leeftijd en geslacht bij screening en baseline.
5. Screening en randomisatie van hemoglobine voor mannen en vrouwen is als volgt:
 - a) SAD: mannelijk en vrouwelijk hemoglobinegehalte $\geq 12,5$ g/dL (7,7 mmol/L)
 - b) MAD en DDI: hemoglobinegehalte bij mannen $\geq 14,2$ g/dL (8,8 mmol/L) en hemoglobinegehalte bij vrouwen $\geq 12,5$ g/dL (7,7 mmol/L).

Verdere criteria zijn van toepassing

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een (acute of chronische [inclusief SARS-CoV-2-infectie]) medische of psychiatrische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de studiedeelnemer om deel te nemen aan dit onderzoek in gevaar zou kunnen brengen of zou kunnen compromitteren.
2. Heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van cardiovasculaire, respiratoire, lever-, nier-, gastro-intestinale, endocrinologische, hematologische, cerebrovasculaire, neurologische of andere belangrijke aandoeningen die de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van IMP significant kunnen veranderen; een risico vormen bij het nemen van de onderzoeksinterventie; of interfereren met de interpretatie van gegevens naar de mening van de onderzoeker.
3. Abnormale bloeddruk- of hartslagmetingen bij het screeningsbezoek of dag -2/-1 (opname) in rugligging na 5 minuten rust als volgt: gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 139 mm Hg of gemiddelde diastolische bloeddruk ≥ 89 mm Hg. Deelnemers aan het onderzoek met een bloeddruk binnen de normale marge, maar die, naar de mening van de onderzoeker, een hoog risico hebben op een

cardiovasculair ongeval op basis van bijvoorbeeld familiegeschiedenis, roken, BMI of lipidspectrum, kunnen worden uitgesloten. Resultaten die buiten de gespecificeerde bereiken vallen en die als klinisch niet-significant worden beschouwd, worden toegestaan **naar goeddunken van de onderzoeker, na overleg met de Sponsor Medical Monitor [of aangewezen persoon]. Als een onderzoeksdeelnemer een testresultaat heeft buiten het normale bereik dat potentieel klinisch significant wordt geacht, kan herhaling van het onderzoek eenmaal worden toegestaan **naar goeddunken van de onderzoeker, na overleg met de Sponsor Medical Monitor [of aangewezen persoon].

4. De volgende leverenzymtestresultaten:

a) Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), bilirubine of alkalische fosfatase (ALP) $> 1,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN).

- Tests die ALT, AST, bilirubine of ALP tot 25% boven de uitsluitingslimiet opleveren, mogen ter bevestiging eenmaal worden herhaald.

b) Huidige of chronische voorgeschiedenis van leverziekte of bekende lever- of galafwijkingen (met uitzondering van asymptomatische galstenen).

5. Heeft een 12-leads ECG met veranderingen die als klinisch significant worden beschouwd (bijv. QTcF > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen, linkerbundeltakblok of bewijs van myocardiemie) tijdens het screeningsbezoek of op dag -2/ -1 (Toegang).

Verdere criteria zijn van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-11-2021
Aantal proefpersonen:	68

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Midazolam
Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2022
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	EUCTR2021-003856-17-NL
CCMO	NL79307.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-02-2023

Datum resultaten gemeld: 06-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

18-09-2023