

Een fase 1-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meerdere orale doses AS-0871 te onderzoeken en om de relatieve biologische beschikbaarheid en het voedsелеffect van nieuwe orale formuleringen van AS-0871 bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Gepubliceerd: 18-11-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel AS-0871 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Ook onderzoeken we hoe snel en in hoeverre AS-0871 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53402

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheids,PK,PD-onderzoek van AS-0871 bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

netelroos en reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Carna Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AS-0871, farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1:

Onderzoek naar het effect van voedsel op de plasma-PK van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/DES-capsules, na orale toediening van een enkelvoudige dosis bij gezonde vrijwilligers.

Deel 1a:

Onderzoek naar het effect van voedsel op de plasma-PK van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/ASD-tabletten, na orale toediening van een enkelvoudige dosis bij gezonde vrijwilligers.

Deel 2:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AS-0871 te evalueren na 14-daagse orale toediening van meervoudige doses bij gezonde vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

Om de relatieve biologische beschikbaarheid te evalueren van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/DES-capsules, onder nuchtere en gevoede omstandigheden bij gezonde vrijwilligers in vergelijking met de AS-0871 orale SDD-suspensie die eerder is getest in studie C0871101.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/DES-capsules, te evalueren na orale toediening van een enkelvoudige dosis onder nuchtere en gevoede omstandigheden bij gezonde vrijwilligers.

Deel 1a:

Om de relatieve biologische beschikbaarheid te evalueren van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/ASD-tabletten, onder nuchtere en gevoede omstandigheden bij gezonde vrijwilligers in vergelijking met de AS-0871 orale SDD-suspensie die eerder is getest in studie C0871101.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AS-0871, geformuleerd als AS-0871/ASD-tabletten, te evalueren na orale toediening van een enkelvoudige dosis onder nuchtere en gevoede omstandigheden bij gezonde vrijwilligers.

Deel 2:

Om de plasma-PK van AS-0871 te evalueren na 14-daagse orale toediening van meervoudige doses bij gezonde vrijwilligers.

Om de PD (basofiele respons) van AS-0871 (in bloed) te evalueren na 14-daagse orale toediening van meervoudige doses bij gezonde vrijwilligers.

Voor het uitvoeren van correlatieanalyse van plasmaconcentratie - PD (basofiele

respons) van AS-0871.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AS-0871 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van allergische- en autoimmuunziekten zoals netelroos en reumatoïde artritis. AS-0871 remt de activiteit van witte bloedcellen genaamd basofielen, die overactief kunnen zijn in bepaalde allergische ziekten. AS-0871 heeft ook een effect op cellen die B-cellen worden genoemd. B-cellen maken deel uit van het immuunsysteem en spelen een centrale rol in het vermogen de vrijwilliger zijn lichaam om zich te verdedigen tegen ziekteverwekkers. Bij bepaalde soorten ziekten van het immuunsysteem werken de B-cellen mogelijk niet goed of zijn ze overactief. AS-0871 is bedoeld om de activiteit van B-cellen te vertragen en kan daarom mogelijk worden gebruikt voor de behandeling van deze ziekten.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel AS-0871 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

Ook onderzoeken we hoe snel en in hoeverre AS-0871 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden.

Deel 1:

Daarnaast kijken we naar het effect dat eten heeft op hoe het lichaam omgaat met AS-0871 in capsules. Om dit te onderzoeken zal het onderzoeksmiddel een keer mét en een keer zonder eten worden gegeven.

Deel 1a:

Daarnaast kijken we naar het effect dat eten heeft op hoe het lichaam omgaat met AS-0871 in tabletten. Om dit te onderzoeken zal het onderzoeksmiddel een keer mét en een keer zonder eten worden gegeven.

Deel 2:

Daarnaast kijken we naar het effect van AS-0871 in tabletten op witte bloedcellen en kijken we naar afbraakproducten van AS-0871.

De effecten van AS-0871 vergelijken we met de effecten van een placebo.

AS-0871 is eerder gegeven aan mensen in een voorgaand geneesmiddelenonderzoek. Het is ook uitgebreid onderzocht in het laboratorium en op dieren. AS-0871

wordt in verschillende sterktes getest in dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Het onderzoek duurt van de keuring tot en met de nacontrole ongeveer 6 weken. Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 2 periodes van 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dit wordt gevolgd door een nacontrole na de tweede periode.

De vrijwilliger krijgt eenmaal per periode een dosering van het onderzoeksmiddel, dus in totaal tweemaal. Elke dosering is 300 milligram (mg) AS-0871. Elke capsule is 50 mg, dus in totaal 6 capsules per dosering.

Deel 1a:

Het onderzoek duurt van de keuring tot en met de nacontrole ongeveer 6 weken. Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 2 periodes van 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dit wordt gevolgd door een nacontrole na de tweede periode.

De vrijwilliger krijgt eenmaal per periode een dosering van het onderzoeksmiddel, dus in totaal tweemaal. Elke dosering is 300 milligram (mg) AS-0871. Elk tablet is 50 mg, dus in totaal 6 tabletten per dosering.

Deel 2:

Het onderzoek duurt van de keuring tot en met de nacontrole maximaal 7 weken. Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 18 dagen (17 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Daarna komt de vrijwilliger nog een keer terug naar het onderzoekscentrum voor de nacontrole.

De vrijwilliger krijgt tweemaal daags gedurende 13 dagen een dosering van het onderzoeksmiddel, met 1 aanvullende dosering op Dag 14. Dit betekent dat de vrijwilliger in totaal 27 doseringen krijgt. Er zal 12 uur zitten tussen elke dosering. De dosering die de vrijwilliger krijgt hangt af van in welke groep de vrijwilliger zit. Het onderzoeksmiddel wordt gegeven als tabletten. Elk tablet bevat 50 milligram (mg) AS-0871 of placebo. Het aantal tabletten dat de vrijwilliger moet nemen is afhankelijk van in welke groep de vrijwilliger zit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt AS-0871 (Deel 2: of placebo) als capsules (deel 1) of als tabletten (deel 1a en 2) via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan-) water. Inname van het onderzoeksmiddel moet binnen 6 minuten worden gedaan. Er kan meer water (tot 160 mL voor een totaal van maximaal 400 mL) worden gebruikt en meer tijd (4 minuten tot 10 minuten totaal) gegeven worden als dat nodig is. Deel 1: Alle deelnemers zullen het onderzoeksmiddel als capsules krijgen in een periode mét en in de andere periode zonder

ontbijt krijgen. De volgorde waarin dit gebeurt hangt af van in welke groep de vrijwilliger zit. In een periode krijgt de vrijwilliger een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling, dat precies op tijd moet worden begonnen en binnen 20 minuten helemaal opgegeten moet worden. Deel 1a: Alle deelnemers zullen het onderzoeksmiddel als tabletten krijgen in een periode mét en in de andere periode zonder ontbijt krijgen. De volgorde waarin dit gebeurt hangt af van in welke groep de vrijwilliger zit. In een periode krijgt de vrijwilliger een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling, dat precies op tijd moet worden begonnen en binnen 20 minuten helemaal opgegeten moet worden. Deel 2: Of het onderzoeksmiddel als tabletten na vasten of na eten wordt gegeven zal worden besloten op basis van de resultaten van Deel 1 en Deel 1a van dit onderzoek (waar het effect van eten op de opname van AS-0871 wordt onderzocht).

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen:

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Er is een onderzoek afgerond waarbij in totaal 16 gezonde volwassen mannelijke en vrouwelijke deelnemers tenminste 1 enkelvoudige dosering van AS-0871 kregen. Doseringen van 5, 25, 100, 300, 600 en 900 mg werden onderzocht in dit onderzoek. Over het algemeen werden enkelvoudige doseringen AS-0871 tot 900 mg na vasten en tot 300 mg na eten goed verdragen. Hieronder vind u een overzicht van bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze verband hielden met de behandeling met AS-0871. Deze waren allemaal mild van aard en verdwenen tijdens het onderzoek.

- Hoofdpijn (7 deelnemers)
- Misselijkheid (6 deelnemers)
- Overgeven (3 deelnemers)
- Diarree (2 deelnemers)
- Koorts (2 deelnemers)
- Vermoeidheid (2 deelnemers)
- Winderigheid (1 deelnemer)
- Keel irritatie (1 deelnemer)
- Smaakstoornis (1 deelnemer)
- Malaise (1 deelnemer)
- Warm gevoel (1 deelnemer)
- Overmatig zweten (1 deelnemer)

Er werden geen relevante afwijkingen gevonden in de laboratoriummetingen, ECGs, vitale functies, of lichamelijke onderzoeken. Bij een proefpersoon werd een voorbijgaande lichte verhoging van leverenzymen waargenomen bij 600 en 900 mg AS 0871. Dit werd niet als klinisch relevant beschouwd (niet van praktisch belang).

Het optreden van hoofdpijn en maag-darmproblemen is ook gemeld voor middelen die vergelijkbaar zijn met AS-0871, zoals acalabrutinib.

Acalabrutinib is een middel dat al op de markt is en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als AS-0871. De veiligheid van acalabrutinib is getest bij verschillende doseringen in 59 gezonde vrijwilligers. Van de 59 gezonde vrijwilligers kregen 16 één of meer bijwerkingen tijdens het onderzoek. In totaal werden 3 bijwerkingen vastgesteld die gerelateerd waren aan acalabrutinib. Dit waren constipatie/verstopping, slaperigheid en het koud hebben, en waren over het algemeen mild. Er werd geen effect van acalabrutinib waargenomen op laboratoriumwaarden, lichamelijk onderzoek, vitale functies of ECG metingen.

Op basis van ervaring met middelen die een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben als AS-0871, zullen we ook letten op bloedingen of blauwe plekken. Resultaten van een onderzoek met AS-0871 bij honden zijn in november 2022 beschikbaar gekomen. In dit onderzoek bij honden werden de dieren gedurende 13 weken behandeld met verschillende doseringen van AS-0871. Bij één dier werd bij een relatief hoge dosis een kleine bloeding waargenomen in de hartspier. Vergeleken met de doses die gepland zijn om in dit deel van het onderzoek te geven, zijn er nog voldoende veiligheidsmarges. Voor het geplande dosisniveau van 50 mg (Groep B) is de veiligheidsmarge 8.4-voudig, voor het geplande dosisniveau van 100 mg (Groep C) is de veiligheidsmarge 4.2-voudig en voor het geplande dosisniveau van 200 mg (Groep D) is de veiligheidsmarge 2.1-voudig. De exacte relatie tussen de bevinding en de dosering van AS-0871 is nog niet duidelijk. Aangezien de dieren gedurende 13 weken tweemaal daags werden gedoseerd, wordt verwacht dat het risico voor deelnemers aan dit onderzoek met 14 dagen doseren met AS-0871 nog steeds erg laag is. Daarnaast worden tijdens uw verblijf in het onderzoekscentrum extra veiligheidsmaatregelen getroffen met telemetrie om de hartactiviteit en de gaten te houden en stollingsmetingen om deze bloedparameters nauwkeuriger in de gaten te houden.

Het onderzoeksmiddel kan ook (ernstige) bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn. Naast onbekende bijwerkingen, bestaat er een (kleine) kans dat er een allergische reactie ontstaat. Dit kan worden veroorzaakt door de werkzame stof of de andere noodzakelijke hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.

Mogelijke ongemakken:

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule (een slangetje in een ader in de arm) 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 Deel 1: 106 milliliter, Deel 1a: 130 milliliter, Deel 2: 319 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 (kleine, plastic pleisters) op de armen, borst en benen van de vrijwilligers geplaatst. (Deel 2: Om de activiteit van uw hart gedurende langere tijd in de gaten te houden worden elektroden op de borst en de buik geplaatst.) Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken, maar het onderzoek zelf is onschadelijk.

Maaltijden/Vasten

Deel 1: Het vetrijk ontbijt is een groot ontbijt, met onder andere 2 gebakken eieren, gebakken aardappels en spek (zie Bijlage C voor het volledige ontbijt). de vrijwilliger moet dit ontbijt helemaal op eten binnen 20 minuten. Met name voor kleine eters kan het moeite kosten om dit ontbijt volledig op te eten.

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

Coronavirus test

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de vrijwilliger zijn 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 in de keel van de vrijwilliger kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster in de neus van de vrijwilliger wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen van de vrijwilliger gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Carna Biosciences, Inc.

3rd Floor, BMA, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi
Chuo-ku, Kobe 650-0047
JP

Wetenschappelijk

Carna Biosciences, Inc.

3rd Floor, BMA, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi
Chuo-ku, Kobe 650-0047
JP

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moet voorafgaand aan de screening een ICF hebben ondertekend, waaruit blijkt dat hij/zij het doel van en de vereiste procedures voor het onderzoek begrijpt en aangeeft dat hij/zij bereid is deel te nemen aan het onderzoek.
2. Gezonde mannen of niet-vruchtbare vrouwen, tussen 18 t/m 64 jaar, bij screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18,0 en 30,0 kg/m², bij screening.
4. Goede lichamelijke en geestelijke gezondheid zoals vastgesteld door medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG en registratie van vitale functies (inclusief voorhoofd lichaamstemperatuur), en resultaten van biochemie, coagulatie (alleen Deel 2), hematologie en urineonderzoek tijdens screening, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
5. Niet-roker/niet-gebruiker van nicotinebevattende producten gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan screening, te bevestigen door een urinecotininetest bij screening en op dag -1 (van de eerste behandelperiode, indien van toepassing).

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van of huidige klinisch significante medische ziekte, waaronder

(maar niet beperkt tot) gastro-intestinale, cardiovasculaire, neurologische, psychiatrische, metabolische, endocrinologische, urogenitale, renale, hepatische, respiratoire, inflammatoire, neoplastische, hematologische (waaronder stollingsstoornissen) of infectieziekte, of enige andere ziekte waarvan de onderzoeker meent dat deze de proefpersoon zou moeten uitsluiten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren.

2. Klinisch relevante abnormale waarden voor hematologie, coagulatie (alleen Deel 2) biochemie of urineonderzoek bij screening of op dag -1 (van de eerste behandelperiode, indien van toepassing), zoals beoordeeld door de onderzoeker.

3. Waarden van leveraminotransferase (ALAT en/of ASAT) $>1,5 \times \text{ULN}$ bij screening of op dag -1 (van de eerste behandelperiode, indien van toepassing).

4. Waarden van GGT en/of ALP $>1,25 \times \text{ULN}$ bij screening of op dag -1 (van de eerste behandelperiode, indien van toepassing).

5. Waarden van totaal cholesterol en LDL-cholesterol $>1,25 \times \text{ULN}$ bij screening of op dag -1 (van de eerste behandelperiode, indien van toepassing).

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-12-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2021

Soort: Eerste indiening

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)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2023
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	EUCTR2021-003339-27-NL
CCMO	NL79593.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-04-2023
Datum resultaten gemeld:	11-03-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

31-10-2023