

Een gerandomiseerd, dubbelgeblindeerde, placebo- en positieve gecontroleerde parallel groep studie om de QTc-blootstellingsrespons, farmacokinetiek, veiligheid en tolerantie na meerdere therapeutische en supratherapeutische doseringen van Etrasimod (APD334) bij gezonde volwassenen te onderzoeken

Gepubliceerd: 17-05-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken wat het effect is van etrasimod op waarden van specifieke ECG variabelen. In het bijzonder zal er in dit onderzoek gekeken worden of er een verlenging van het QT interval is na toediening van etrasimod....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44472

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APD334 QTc, veiligheid en PK studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

auto-immuunziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arena Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: APD334, PK, QTc

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wijziging van baseline QTc (Δ QTc) met de geselecteerde primaire correctie methode.

Secundaire uitkomstmaten

Wijziging van baseline HR (Δ HR), QTc met de correctiemethoden niet geselecteerd

als primaire, PR, QRS, RR en QT; Placebo-gecorrigeerde

wijziging-van-baseline HR, QTcF, QTcS, QTcI, QTcP, PR, QRS, RR en QT;

Categorische afwijkingen voor QTc, HR, PR en QRS; Frequentie van T-golf

Morfologie en U-wave aanwezigheid verandert.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Etrasimod is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van auto-immuunziekten zoals ulceratieve colitis, een ontstekingsziekte van de dikke darm of huidziekten zoals psoriasis of pyoderma gangrenosum.

Etrasimod is in staat om aan een bepaald eiwit te binden op het celoppervlak van lymfocyten (een soort witte bloedcel). Dit eiwit wordt een S1P receptor genoemd. Lymfocyten spelen een rol bij ontstekingsprocessen bij auto-immuunziekten zoals ulceratieve colitis, pyoderma gangrenosum of psoriasis. Door binding van etrasimod aan deze S1P receptor, voorkomt etrasimod dat lymfocyten de plek van de ontstekingen bereiken. Er wordt aangenomen dat dit helpt bij de behandeling van verschillende ontstekingsziekten.

Moxifloxacin (Avalox) wordt tijdens dit onderzoek als controle middel gebruikt. Moxifloxacin is op de markt als antibioticum en is al bijna 10 jaar beschikbaar in de Europese Unie. De vrijwilliger krijgt een patiëntenbijsluiter voor meer informatie over dit middel.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken wat het effect is van etrasimod op waardes van specifieke ECG variabelen. In het bijzonder zal er in dit onderzoek gekeken worden of er een verlenging van het QT interval is na toediening van etrasimod. Bij een verlengd QT interval is de repolarisatie (terugkeer naar rusttoestand) van het hart vertraagd. Dat wil zeggen dat de hartcellen meer tijd nodig hebben om zich klaar te maken voor de volgende slag. Als er een nieuwe hartslag komt terwijl nog niet alle hartcellen daar klaar voor zijn, kunnen ritmestoornissen ontstaan. Voor dit onderzoek worden de verwachte kleine veranderingen op uw ECG variabelen veilig geacht.

Ook zal de veiligheid en verdraagbaarheid van etrasimod worden onderzocht en zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre etrasimod in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit een periode waarin de vrijwilliger gedurende 18 dagen (17 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martiniziekenhuis) zult verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger etrasimod, moxifloxacin of placebo na een nacht nuchter zijn (vasten; minimaal 10 uur niets eten of drinken) als tablet (etrasimod en placebo dat lijkt op etrasimod) en/of als capsule (moxifloxacin en placebo dat lijkt op moxifloxacin) toegediend met 240 milliliter (kraan)water.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit een periode van ongeveer 2 > week, waarin de vrijwilliger 14 dagen lang of meervoudige orale doseringen van etrasimod krijgt toegediend (Behandeling A) of éénmalig moxifloxacin op Dag 1 (Behandeling B1) of op Dag 15 (Behandeling B2). Bij

alle behandelingen (Behandeling A, B1 of B2) zullen vrijwilligers een placebo ontvangen dat lijkt op etrasimod en/of een placebo dat lijkt op moxifloxacin, van Dag -1 t/m Dag 15. Of de vrijwilliger Behandeling A, Behandeling B1 of Behandeling B2 krijgt, wordt door loting bepaald. Per groep krijgen 50% van de vrijwilligers Behandeling A en 50% Behandeling B (dit kan of Behandeling B1 of Behandeling B2 zijn). Behandeling A Behandeling B (30 vrijwilligers) Behandeling B1 Behandeling B2 Dag (15 vrijwilligers) (15 vrijwilligers) Dag -1 Eénmalig Placebo E Eénmalig Placebo E Eénmalig Placebo E Dag 1 Eénmalig 2 mg etrasimod en Placebo M Eénmalig 400 mg Moxifloxacin en Placebo E Eénmalig Placebo E en Placebo M Dag 2-7 Eénmaal daags 2 mg etrasimod Eénmaal daags Placebo E Eénmaal daags Placebo E Dag 8-12 Eénmaal daags 3 mg etrasimod Eénmaal daags Placebo E Eénmaal daags Placebo E Dag 13-14 Eénmaal daags 4 mg etrasimod*) Eénmaal daags Placebo E Eénmaal daags Placebo E Dag 15 Eénmalig Placebo M Eénmalig Placebo M Eénmalig 400 mg Moxifloxacin *) Afhankelijk van de resultaten van de vorige dosis, kan worden besloten dat de dosis 3 mg blijft in plaats van de dosis te verhogen naar 4 mg Placebo E = Placebo dat lijkt op etrasimod Placebo M = Placebo dat lijkt op moxifloxacin

Inschatting van belasting en risico

Alle potentiële geneesmiddelen veroorzaken bijwerkingen; de mate waarin dit gebeurt verschilt.

ETRASIMOD

Tot nu toe hebben ten minste 80 mensen etrasimod toegediend gekregen. Daarom is er maar weinig informatie beschikbaar over de bijwerkingen bij mensen.

Etrasimod is tot dusver toegediend aan 30 gezonde vrijwilligers als enkelvoudige doseringen tot 5 mg en aan 50 gezonde vrijwilligers als meervoudige doses tot 3 mg per dag gedurende 21 dagen. Op dit moment is er geen informatie over de effecten van etrasimod, noch goed noch slecht, na gebruik over langere periodes. Er zijn andere onderzoeken gaande in andere ziekten (ulceratieve colitis), maar de gegevens over de veiligheid in deze onderzoeken zijn nog niet beschikbaar.

Bijwerkingen die zijn gezien met dit onderzoeksmiddel:

De volgende bijwerkingen zijn gezien bij meer dan 5% van de mensen en vaker dan bij placebo in afgeronde onderzoeken waarbij gezonde vrijwilligers etrasimod kregen:

- Obstipatie - 6% (of 6 van de 100 patiënten)
- Diarree - 9% (of 9 van de 100 patiënten)

Andere mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel:

- Tijdelijke verlaging van het aantal lymfocyten (soort witte bloedcel), lymfopenie genoemd, wordt verwacht vanwege het werkingsmechanisme van het onderzoeksmiddel. Lymfocyten zijn onderdeel van het afweersysteem welke het lichaam beschermt tegen ziektes inclusief bacteriële en virale infecties. In alle vrijwilligers die tot dusver etrasimod hebben gekregen, is het aantal lymfocyten weer teruggegaan naar normaal nadat etrasimod was gestopt.

- Vertraagde geleiding van elektrische signalen in het hart. In voorgaande onderzoeken met etrasimod is vertraagde geleiding van elektrische signalen in het hart gezien bij 5 vrijwilligers (5 gevallen van graad 1 AV blok). Eén van deze vrijwilligers had ook een tijdelijke onderbreking van de geleiding van elektrische signalen (graad 2 AV blok). In al deze gevallen waren de reacties mild van aard en was er geen behandeling nodig.

FINGOLIMOD

Er zouden mogelijk bijwerkingen kunnen optreden die zijn waargenomen bij gebruik van een ander vergelijkbaar middel, genaamd *Gilenya®* (Fingolimod), welke tot dezelfde groep behoort als het onderzoeksmiddel. Onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten met Multiple Sclerosis die voor langere tijd Gilenya hebben gebruikt. Houdt u er rekening mee dat Fingolimod niet wordt gebruikt tijdens dit onderzoek.

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- Longaandoeningen
- Infectie met herpesvirus (gordelroos of herpes zoster)
- Bradycardie (trage hartslag), onregelmatig hartritme
- Basaal cel carcinoom (BCC) (een type huidkanker)

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- Longontsteking (met verschijnselen zoals koorts, hoesten, moeilijkheden met ademen)
- Macula-oedeem (met verschijnselen zoals schaduwvlekken of blinde vlek in het midden van het gezichtsveld, wazig zien, problemen met het zien van kleuren en details)
- Een afname in het aantal bloedplaatjes wat zorgt voor een verhoogde kans op een bloeding of een blauwe plek

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):

- Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES). De symptomen kunnen bestaan uit het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en/of stoornissen in het zien.
- Lymfoom

Zeer zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):

- Electrocardiogram-afwijking (T-golf inversie)

Geïsoleerde gevallen (kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden):

- Cryptococcen infecties (een soort schimmelinfectie), inclusief cryptococcen meningitis met klachten zoals hoofdpijn met tegelijkertijd een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid en/of verwardheid

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden):

- Allergische reacties, waaronder klachten van huiduitslag of jeukende netelroos, zwelling van de lippen, tong of het gezicht, die vaker optreden op de dag waarop de behandeling begint
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

De volgende bijwerkingen zijn ook gezien na gebruik van Fingolimod:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

Infectie door het griepvirus (met verschijnselen zoals vermoeidheid, rillingen, keelpijn, gewrichtspijn of spierpijn, koorts), bijholteontsteking, hoofdpijn, diarree, rugpijn, bloedtesten waaruit verhoogde waarden van leverenzymen blijken en hoesten

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

Tinea versicolor (ringworm), duizeligheid, migraine, laag niveau van leukocyten (type witte bloedcel), laag niveau van lymfocyten (type witte bloedcel) (laag niveau van lymfocyten is een beoogd farmacologisch effect), slap gevoel, eczeem, jeuk, verhoogd vetgehalte (triglyceriden) in het bloed, haaruitval, ademnood, depressie, wazig zien en hoge bloeddruk

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

Neutropenie (laag niveau van bepaalde witte bloedcellen, neutrofielen genoemd), depressieve stemming en misselijkheid

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):

Bloedvataandoeningen, centrale zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Perifere zwelling

Het is belangrijk om te weten dat er andere tot nu toe onbekende bijwerkingen kunnen optreden. Bijwerkingen kunnen overgaan nadat de behandeling is gestopt, maar het is ook mogelijk dat bijwerkingen langer kunnen duren of helemaal niet meer overgaan. Ze kunnen van mild tot ernstig zijn of zelfs levensbedreigend en/of fataal.

Tot nu toe is uit onderzoek in mensen niet gebleken dat de huid wordt aangedaan na blootstelling aan zonlicht tijdens gebruik van etrasimod. Echter aangezien het onderzoeksmiddel het risico op roodheid van de huid, uitslag en zonnebrand zou kunnen verhogen, dient u hier wel rekening mee te houden.

MOXIFLOXACINE (AVALOX)

Van moxifloxacin (Avalox) zijn de volgende meest voorkomende bijwerkingen bekend: tijdelijke veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, hartkloppingen, peesontsteking, periodes van flauwte, duizeligheid of lichtheid in het hoofd, allergische reacties en stuipen.

Contactpersonen

Publiek

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Nancy Ridge Drive 6154
San Diego 92121
US

Wetenschappelijk

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Nancy Ridge Drive 6154
San Diego 92121
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)

- gezonde mannelijke/vrouwelijke vrijwilligers
- 18-55 jaar, inclusief
- BMI: 18.5-30.0 kg/m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is

deelgenomen of bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1,5 liter bloed (bij mannelijke personen) / meer dan 1,0 liter bloed (voor vrouwelijke personen) is gegeven/verloren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-05-2017
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etrasimod
Generieke naam:	APD334
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Moxifloxacin
Generieke naam:	n.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
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	EUCTR2017-001093-42-NL
CCMO	NL61841.056.17