

# Dubbel-blind, gerandomiseerde, balanced?, dubbel placebo gecontroleerde, 5-way cross-over studie naar het effect van enkele orale toediening van TM38837 en enkele orale toediening van rimonabant op effecten geïnduceerd door geïnhaald THC, in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 16-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling:- Het onderzoeken of TM38837 de centrale effecten van THC verzwakt. Secundaire doelstellingen:- Het exploreren van het effect van TM38837 op de THC geïnduceerde effecten op de hartslag.- Het onderzoeken van het effect van 60 mg...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Eetlust- en algemene voedingsstoornissen         |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32430

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Effect van TM38837 en rimonabant op THC-geïnduceerde effecten.

### Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

### Synoniemen aandoening

obsitas

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** 7TM Pharma

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cannabinoid systeem, Rimonabant, THC, TM38837

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Om het effect van TM38837 op de centrale effecten van THC te testen worden de volgende parameters getest:

- VAS Bond and Lader (alertheid, tevredenheid, kalmte)
- VAS Bowdle ('interne'/'externe' perceptie en gevoel van high zijn)
- Body Sway

### Secundaire uitkomstmaten

Om het effect van rimonabant op de centrale effecten en de hartslag effecten van THC te testen.

Om het effect van TM38837 op THC geïnduceerde effecten van hartslag te exploreren.

- De volgende farmacokinetische parameters worden gebruikt om TM38837 en THC te karakteriseren: C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T\* en AUC<sub>0-∞</sub>

- Incidentie van Adverse Events en Serious Adverse Events
- Hoeveelheid en percentage van subjects met significante veranderingen in

vitale functies (systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en pols)

- Hoeveelheid en percentage van subjects met significante veranderingen in ECG

tijdsintervallen (PR, ORS, QT, QTc intervallen)

- Hoeveelheid en percentage van subjects met significante veranderingen in

laboratorium onderzoek voor veiligheid (hematologie, klinische chemie, en

urineanalyse)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Cannabinoid type I (CN1) receptors zijn aanwezig in het centrale zenuwstelsel (CZS), en in perifere organen, zoals het hart, de lever en vetweefsel.

Aangetoond is dat de CB1 antagonist  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) de eetlust verhoogd in mensen. Ook is aangetoond in klinische studies dat CB-1 receptor antagonisten de eetlust en het gewicht verminderen. Maar belangrijker, aangetoond is dat CB1 antagonisten voordelige metabole effecten hebben in klinische studies met patiënten lijdend aan metabole aandoeningen. Deze antagonisten lieten echter ernstige psychiatrische bijwerkingen zien. Deze CZS effecten zijn meest waarschijnlijk veroorzaakt door antagonisten die binden aan en hun effect hebben op CB1 receptoren in de hersenen.

Pre-klinische studies hebben voordelige metabole effecten laten zien door CB1 antagonisten die alleen perifeer werken. Omdat CB1 antagonisten alleen geen acute effecten laten zien wordt in deze studie het CB-systeem van gezonde mannelijke vrijwilligers geactiveerd door intrapulmonaire toediening van de CB1 agonist  $\Delta 9$ -THC. We gaan een perifeer werkende CB1 antagonist onderzoeken op inhiberende effecten van centrale en perifere THC geïnduceerde effecten, en farmacokinetiek.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het onderzoeken of TM38837 de centrale effecten van THC verzwakt.

Secundaire doelstellingen:

- Het exploreren van het effect van TM38837 op de THC geïnduceerde effecten op de hartslag.

- Het onderzoeken van het effect van 60 mg rimonabant op THC geïnduceerde

effecten op hartslag en centraal zenuwstelsel.

- Het uitvoeren van een TM38837 PK/PD-analyse, indien mogelijk, teneinde te voorspellen welke TM38837 concentratie THC-geïnduceerde effecten antagoneert, en om het antagoniserend potentieel en de bijbehorende concentratie/dosis van TM38837 en 60 mg rimonabant te vergelijken.

## **Onderzoeksopzet**

Dubbel-blind, gerandomiseerd, balanced?, dubbel placebo gecontroleerd, 5-way cross-over studie naar de effecten van enkele orale toediening van TM38837 en enkele orale toediening van rimonabant op effecten geïnduceerd door geïnhaled THC in gezonde mannelijke vrijwilligers.

TM38837 of TM38837-placebo zal worden toegediend als twee enkele orale doseringen van 100mg of 500 mg.

Rimonabant of rimonabant-placebo zal worden toegediend als een enkele orale dosering van 60 mg.

THC of THC-placebo zal intrapulmonaal worden toegediend als vijf enkele doses van 4 mg (drie op dag 1, twee op dag 2) met steeds 2.5 uur interval.

Alle subjects krijgen behandelarm 1,2,3 en 4. De helft van de subjects krijgt behandelarm 5A en de andere helft 5B.

1 Placebo TM38837 + Placebo rimonabant + 5x Placebo THC

2 Placebo TM38837 + Placebo rimonabant + 5x 4 mg THC

3 100mg TM38837 + Placebo rimonabant + 5x 4 mg THC

4 500mg TM38837 + Placebo rimonabant + 5x 4 mg THC

5a Placebo TM38837 + 60mg Rimonabant + 5x 4 mg THC

5b Placebo TM38837 + Placebo rimonabant + 5x 4 mg THC

De volgorde van onderzoeksarmen 1-4 zal compleet worden gerandomiseerd in a balanced way?. Onderzoeksarm 5 (A of B) zal altijd tijdens het laatste onderzoeksbezoek plaatsvinden.

## **Inschatting van belasting en risico**

De meest waargenomen bijwerkingen van THC in eerder onderzoek zijn: zich high voelen, veranderde waarneming van tijd, moeite de aandacht vast te houden, slaperigheid en evenwichtsstoornissen.

TM38837 is al eerder in mensen getest. De bijwerkingen die gevonden werden zijn diarree en misselijkheid. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gezien.

Op basis van eerdere studies, verwachten we van rimonabant in deze studie geen bijwerkingen. In studies met meerdere dagen van doseren, werden de volgende

bijwerkingen gezien: misselijkheid, infecties van de bovenste luchtwegen, maagklachten, overgeven, depressie, duizeligheid, diarree, jeuk, overmatig zweten, spierkrampen of spasmen, vermoeidheid, opvliegers en stemmingsverandering met depressieve symptomen, depressieve stoornissen, angst, prikkelbaarheid en nervositeit.

De belasting en de risico's van deelname aan dit onderzoek zijn matig.

## Contactpersonen

### Publiek

7TM Pharma

Fremtidsvej 3  
DK-2970 Horsholm  
Denemarken

### Wetenschappelijk

7TM Pharma

Fremtidsvej 3  
DK-2970 Horsholm  
Denemarken

## 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 proefpersoon is in staat de taal gebruikt op de plaats van onderzoek te spreken, lezen en begrijpen, is bekend met de studieprocedures en stemt toe met participatie in het studieprogramma door middel van gesproken en geschreven informed consent voor de screening evaluaties.
2. Legaal competente niet-Afrikaanse/Afro-Amerikaanse/Afro-Carribean gezonde man met een BMI tussen de 18-28.5 kg/m<sup>2</sup>, inclusief
3. Leeftijd tussen 18-55 jaar, op de dag dat het informed consent is getekend.
4. Milde cannabis gebruiker sinds tenminste een jaar; cannabis gebruik niet vaker dan eens per week en in staat om zich te onthouden van het gebruik van cannabis vanaf minimaal 2 weken voor de eerste behandelingperiode tot het einde van de laatste studiedag.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van overgevoeligheid voor THC, TM38837 of rimonabant
2. (Geschiedenis van) klinisch relevante afwijkingen
3. Eerstegraads familielid met relevante psychiatrische afwijking

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over                                       |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd                                   |
| Blinding:        | Dubbelblind                                      |
| Controle:        | Placebo                                          |
| Doel:            | Behandeling / therapie                           |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 02-03-2010      |
| Aantal proefpersonen:   | 24              |

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Acomplia                                               |
| Generieke naam: | rimonabant                                             |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | tetrahydrocannabinol                                   |
| Generieke naam: | dronabinol                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | TM38837                                                |
| Generieke naam: | TM38837                                                |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 16-12-2009                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 20-01-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 22-02-2010                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 25-03-2010                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 19-05-2010                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |

## 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  | EUCTR2009-017773-38-NL |
| CCMO     | NL30909.058.09         |