

# Een enkele oplopende doseringsstudie om de veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek te bepalen van RO5428029 in gezonde mannelijke proefpersonen

Gepubliceerd: 05-08-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek bepalen van RO5428029 in gezonde mannelijke proefpersonen

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt        |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34361

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PP25327

### Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

HCV, Hepatitis C Virus infectie, leverontsteking

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Roche Nederland B.V.

**Overige ondersteuning:** F. Hoffmann-La Roche Ltd.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** farmacokinetiek, HCV, veiligheid, verdraagbaarheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire studie variabelen voor enkele doseringen van RO1080713, voor zowel deel A als deel B, zijn:

- de veiligheids- en tolerabiliteitsvariabelen:
- de primaire farmacokinetische study parameters: AUC en Cmax van RO1080713

### Secundaire uitkomstmaten

- andere farmacokinetische parameters
- alle farmacokinetische parameters van RO1080713 en/of andere metabolieten indien van toepassing voor alle behandelde proefpersonen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hepatitis C virus (HCV) is verantwoordelijk voor een groot gedeelte van de chronische leverziekten wereldwijd en is verantwoordelijk voor 70% voor de gevallen van chronische hepatitis in westerse landen. De wereldwijde prevalentie van chronische hepatitis C is geschat op gemiddeld 3% (varierend van 0.1 tot 5%); met een geschatte 170 miljoen dragers wereldwijd. (2.7 miljoen in de Verenigde Staten en 5 miljoen in West-Europa).

De huidige aanbevolen standaardbehandeling voor patienten met chronische hepatitis C is behandeling met Pegylated Interferon (PEG-IFN) in combinatie met Ribavirin (RBV) voor 48 weken voor viraal genotype 1 patienten en 24 weken of meer voor patienten geïnfecteerd met virale genotypes anders dan genotype 1. Patienten die chronisch geïnfecteerd zijn met HCV genotype 1 vertegenwoordigen de meerderheid van de HCV-geïnfecteerde populatie; maar, de respons op PEG-IFN behandeling binnen deze populatie is suboptimaal, met sustained viral response

(SVR) rates tussen de 42%-52%. Kortom, er is een substantiele noodzaak om de therapeutische opties te verbeteren voor patienten die geïnfecteerd zijn met HCV genotype 1.

Wanneer er potente kleine moleculaire remmers van HCV worden toegevoegd aan de standaardbehandeling, kunnen de SVR rates in genotype 1 HCV geïnfecteerde patienten verbeteren met kortere duur van de totale therapie, zoals gedemonstreerd is met de protease remmers (b.v., telaprevir and boceprevir). Alhowel protease remmers veelbelovende agentia zijn, hebben ze potentiële limitaties, waaronder snelle selectie van protease remmer resistente mutaties, pharmacokinetiek (PK) dat waarschijnlijk meermaal dagelijkse dosing vereist, en bijwerkingen (b.v., rash, anemia). Evaluatie van andere kleine moleculen, in het bijzonder degene die verschillende HCV targets remmen, is daarom essentieel.

RO5428029 is een nieuw, tripropionate ester prodrug van het uridine nucleoside analoog RO1080713. RO5428029 is gericht op HCV polymerase enzym NS5B, een essentieel RNA-dependent RNA polymerase dat een cruciale rol speelt in HCV proteïne translatie en synthese, dat leidt tot virale replicatie for HCV en een doelwit voor effectieve antivirale therapie.

## **Doel van het onderzoek**

De veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek bepalen van RO5428029 in gezonde mannelijke proefpersonen

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo gecontroleerde, parallel groep, enkel oplopende dosis studie in gezonde mannelijke proefpersonen uitgevoerd in Europa voor deel A, en in China voor deel B. 8 proefpersonen krijgen studiemedicatie, 2 proefpersonen krijgen placebo.

De voorgestelde dosis levels en toewijzing van dosis en placebo voor de geplande doses zijn als volgt::

- Cohort 1: Een enkele orale dosis van 50 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.
- Cohort 2: Een enkele orale dosis van 200 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.
- Cohort 3: Een enkele orale dosis van 400 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.
- Cohort 4: Een enkele orale dosis van 800 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.
- Cohort 5: Een enkele orale dosis van 1600 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.
- Cohort 6: Een enkele orale dosis van 3200 mg RO5428029 of placebo onder nuchtere omstandigheden.

De totale duur van de studie voor iedere proefpersoon zal maximaal 31 dagen zijn, verdeelt als volgt:

- Screening: Maximaal 21 dagen;
- Opname periode: Dag -2 to 2;
- Veiligheids Follow-up: 7 tot 10 dagen na dosis.

Proefpersonen zullen worden opgenomen in het klinisch onderzoekscentrum van dag en zullen ongeveer 48 uur na de studiemedicatie toediening ontslagen worden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Screening: De volgende bepalingen en metingen worden gedaan om de toelaatbaarheid van de proefpersonen te bepalen: • Getekend toestemmingsformulier • Inclusie/exclusie criteria • Voorgaande medische/chirurgische geschiedenis • Compleet lichamelijk onderzoek • Lengte • Gewicht • Vitale functies (waaronder temperatuur, ademhalingsfrequentie, enkele meting van de bloeddruk en hartslag) • Drievoudige 12-lead ECG • Veiligheids lab bepalingen (haematologie, klinisch chemisch bloed en urine analyse) • Urine bepalingen voor drugsgebruik • Blaastest voor alcoholgebruik • Serologie

Inclusie: Proefpersonen worden opgenomen in de klinische research unit op dag -2 en blijven in de kliniek tot de ochtend van dag 2. De volgende bepalingen zullen worden gedaan tijdens de inclusie: Dag -2 • Opname in de klinische research unit • Urine bepalingen voor drugsgebruik • Blaastest voor alcoholgebruik

Dag -1 Proefpersonen blijven overnachten in de klinische research unit . De volgende bepalingen zullen worden gedaan op dag -1: • Maaltijd in de klinische research unit • Bekijken van de inclusie/exclusie criteria • Compleet lichamelijk onderzoek • Gewicht • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen • Drievoudige 12-lead ECG • ECG Holter Monitoring • Veiligheids lab bepalingen (haematologie, klinisch chemisch bloed en urine analyse)

Dag 1 Proefpersonen blijven overnachten in de klinische research unit . De volgende bepalingen zullen worden gedaan op dag 1: • Randomisatie (voor de studiemedicatie toediening) • Toediening van RO5428029 of placebo, nuchter • Maaltijd in de klinische research unit • Temperatuur en ademhalingsfrequentie bepaling (een uur voor de studiemedicatie toediening) • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen • Drievoudige 12-lead ECG • ECG Holter Monitoring • Pre-dosering bloed PK afname (een uur voor de studiemedicatie toediening) • Pre-dosering urine PK afname (een uur voor de studiemedicatie toediening) • Bloed PK • Urine PK

Dag 2 Proefpersonen blijven overnachten in de klinische research unit . De volgende bepalingen zullen worden gedaan op dag 2: • Verkort lichamelijk onderzoek • Temperatuur en ademhalingsfrequentie bepaling • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen (voor de maaltijd) • Drievoudige 12-lead ECG (voor de maaltijd) • ECG Holter Monitoring • Veiligheids lab bepalingen (haematologie, klinisch chemisch bloed en urine analyse) • Bloed PK • Urine PK • Maaltijd in de klinische research unit

Dag 3 en 4 De volgende bepalingen zullen worden gedaan op dag 3 en 4: Dag 3 • Verkort lichamelijk onderzoek • Temperatuur en ademhalingsfrequentie bepaling (voor de maaltijd) • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen (voor de maaltijd) • Drievoudige 12-lead ECG (voor de maaltijd) • ECG Holter Monitoring • Veiligheids lab bepalingen (haematologie, klinisch chemisch bloed en urine analyse(voor de maaltijd)) • Urine PK • Maaltijd in de klinische research unit • 48 hr post dosering bloed PK sampling (voor de maaltijd) • In clinic meal • Ontslag

Proefpersonen worden ontslagen uit de klinisch onderzoek unit zodra alle metingen op dag 3 zijn voltooid en zullen terugkomen op dag 4 voor een kort bezoek. Dag 4

• Temperatuur en ademhalingsfrequentie bepaling • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen • Drievoudige 12-lead ECG • 72 hr post dosering bloed PK afname Follow up Proefpersonen komen terug voor een follow up visite op dag 7 tot 10 na de dosering met de studiemedicatie. De volgende bepalingen worden gedaan tijdens de follow up visite: • Compleet lichamelijk onderzoek • Lengte • Gewicht • Temperatuur- en ademhalingsfrequentie bepaling • Drievoudige 12-lead ECG • Veiligheids lab bepalingen (haematologie, klinisch chemisch bloed en urine analyse) • Drievoudige bloeddruk- en hartslagmetingen

## **Inschatting van belasting en risico**

Omdat deze studie met een nieuw medicijn gedaan wordt, is het mogelijk dat nog niet alle bijwerkingen bekend zijn. Het is mogelijk dat onverwachte bijwerkingen zich voordien tijdens de studie, zoals allergische reacties. Dit medicijn is nog niet eerder in mensen getest. Dierstudies hebben geen zorgwekkende bevindingen laten zien om dit medicijn in mensen te testen. Deelname aan deze studie kan gepaard gaan met hoofdpijn, vaak veroorzaakt door een periode van vasten en ontzegging van koffie. Om bloedafname te vergemakkelijken, zal een cannula worden ingebracht in een vene van de arm. Dit kan pijnlijk zijn en soms leiden tot een blauwe plek.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
3446 GR Woerden  
NL

### **Wetenschappelijk**

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
3446 GR Woerden  
NL

## **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. Gezonde mannelijke proefpersonen, leeftijd 18 tot 45 jaar, inclusief.  
Gezonde status is gedefinieerd door afwezigheid van enig bewijs van een actieve of chronische ziekte, gevolgd door een gedetailleerde medische voorgeschiedenis en operaties in het verleden, een compleet lichamelijk onderzoek met vitale functies, 12-lead ECG, haematologie, klinisch chemisch bloedonderzoek, en urine analyse.
2. Body mass index (BMI) tussen de 18 en 30 kg/m<sup>2</sup>, inclusief (Deel A) en tussen de 18 en 26 kg/m<sup>2</sup>, inclusief (Deel B), en met een minimum gewicht van 50 kg.
3. Proefpersonen en hun vruchtbare vrouwelijke partners moeten 2 methodes van anticonceptie gebruiken, waarvan er een een fysieke barriere is, voor de duur van de studie en 70 dagen na de laatst gegeven dosis.
4. In staat en bereid om geschreven toestemming tot deelname aan de studie te geven, en de studierestricties te zullen volgen.

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

1. Positieve test voor drugsmisbruik op screening of Dag -2
2. Een voorgeschiedenis (binnen drie maanden voor de screening) van een alcohol consumptie van meer dan 2 standaard eenheden per dag (1 standaard eenheid = 10 gram alcohol). Alcohol consumptie zal tijdens de opnameduur van de studie, ten minste 48 uur voor de screening, voor de dosering, en voor iedere geplande visite, verboden zijn.
3. Voorgeschiedenis of symptomen van een significante ziekte waaronder (maar niet gelimiteerd tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, hepatische, of renale afwijkingen.
4. Voorgeschiedenis of actieve maligniteiten in de voorgaande 5 jaar, met de uitzondering van gelocaliseerde of in situ carcinoma (b.v., basaalcelcarcinoom or plaveiselcelcarcinoom)
5. Positieve Hepatitis B oppervlakte antigen (HBsAg), Hepatitis C antibody (HCV Ab) of human immunodeficiency virus antibody (HIV Ab) test tijdens screening
6. Bevestigde (gebaseerd op het gemiddelde van 3 in semi-supiene houding, bloeddruk

metingen in rust, adequate gemeten met goed onderhouden apparatuur, tijdens elke van de > 2 visitesaan het kantoor of the kliniek) systolische bloeddruk (SBP) van meer dan 140 of minder dan 90 mm Hg, en een diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg

7. Gebruik van medicatie (voorgeschreven of over-the-counter [OTC]), vitamine-, mineraal-, kruiden-, en dieetpreparaten binnen 21 dagen van studiemedicatie toediening, of korter dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzonderingen zijn paracetamol (maximal 4 g/dag) en ibuprofen (maximaal 1g/dag). Andere uitzonderingen mogen alleen gemaakt worden als de rationale besproken is en duidelijk gedocumenteerd tussen de Onderzoeker en de Klinisch Pharmacoloog van de Sponsor.

8. Klinisch significante afwijkingen in laboratorium test uitslagen (waaronder lever- en nierfunctie bepalingen, bloedbeeld, chemie panel en urine analyse). In het geval van onduidelijke of dubieuze resultaten, mogen testen gedaan tijdens de screening opnieuw gedaan worden voor de randomisatie om de toelaatbaarheid te bepalen of om te bepalen of ze klinisch irrelevant zijn voor gezonde proefpersonen.

9. Deelname in een studie met onderzoeksmedicatie of medische hulpmiddelen binnen 3 maanden voor de screening.

10. Bloeddonatie van meer dan 500 mL binnen drie maanden voor de screening.

11. Ziektes of condities die de uitvoer van de studie kunnen beïnvloeden, of waarvan de behandeling de uitvoer van de studie kunnen beïnvloeden, of waarvan de onderzoeker van mening is dat het een onacceptabel risico vormt voor de proefpersoon in deze studie.

12. Rokers van meer dan 10 sigaretten per dag voor de screening of die tabaksproducten gebruiken equivalent aan meer dan 10 sigaretten per dag.

13. Een van de onderstaande bevindingen in de ECG tijdens rust.

a) QTcF > 450 of < 300 msec tijdens screening of baseline visite;

b) Beduidende bradycardie in rust (HR < 45 bpm) of tachycardie (HR > 100 bpm) tijdens screening of baseline visite;

c) Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van congenitaal lang QT syndroom of plotseling overlijden;

d) Screening of baseline ECG met QRS en/of T wave beoordeeld als ongunstig voor een consistent accurate QT meting (b.v., neuromusculair artifact dat niet eenvoudig verwijderd kan worden, ritmestoornis, onduidelijke QRS start, lage amplitude T wave, gemengde T- en U-waves, prominente U waves);

e) Bewijs van atrieel fibrilleren, atrial flutter, volledig bundeltakblok, Wolf-Parkinson-White Syndroom, of cardiale pacemaker tijdens screening of baseline visite.

14. Een bevestigde significante allergische reactie (urticaria of anaphylaxis) op een medicijn, of meerdere medicijn allergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).

15. Onbereidheid of het onvermogen om aan het studieprotocol te voldoen door enige andere reden.

## Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 10-09-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 60                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | RO5428029    |
| Generieke naam: | RO5428029    |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 05-08-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 23-08-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 01-10-2010                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |



Datum: 11-11-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

## 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  | EUCTR2010-019946-17-NL |
| CCMO     | NL33259.058.10         |