

Dubbel blinde, placebo-gecontroleerde, gerandomisserde studie om de verdraagbaarheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ACT-541468:

Deel A: Multipele toenemende doses in gezonde jonge volwassenen na ochtenddosering.

Deel B: Enkele toenemende doses in gezonde oudere volwassenen na ochtenddosering.

Deel C: Herhaalde doses in zowel gezonde jonge als oudere volwassenen na avonddosering.

Gepubliceerd: 09-09-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

1. Evalueren van de verdraagbaarheid en veiligheid van toenemende, multipele orale doses ACT-541468 in gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.2. Evalueren van de farmacokinetiek en farmacodynamiek bij multipele orale doses ACT-541468 in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42430

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verdraagbaarheid, veiligheid, farmaco-kinetiek en -dynamiek van ACT-541468.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

slaapstoornis, slapeloosheid

Aandoening

Sleeping disorders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek & farmacokinetiek, Orexine antagonist, Slaapstoornissen, Veiligheid & Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Concentraties van ACT-541468 en zijn metabolieten in volbloed en plasma per tijdstip zullen worden samengevat per dosis voor aantal waarnemingen, rekenkundig gemiddelde, minimum, mediaan, maximum, standaarddeviatie (SD), standaardfout (SE), en 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) van het gemiddelde.

Deel A, dag 1 en 5

Farmacokinetische eigenschappen van ACT-541468 die worden bepaald zijn: de

2 - Dubbel blinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie om de verdraagbaar ... 24-05-2025

maximum plasmaconcentratie (C_{max}), de tijd om C_{max} te bereiken (t_{max}), de halfwaardetijd ($t_{1/2}$), het oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd curve van $t=0$ tot $t=8$ uur na toediening van het studiemiddel (AUC_{0-8}) en het oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd curve tijdens een dosis interval (AUC_{0-24}).

Deel A, dag 5

Farmacokinetische eigenschappen van ACT-541468 die worden bepaald zijn: het oppervlak onder de curve van $t=0$ tot de laatste meting boven de detectielimiet van het studiemiddel (AUC_{0-t}) en het oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd curve van $t=0$ tot $t=\infty$ ($AUC_{0-\infty}$), $t_{1/2}$, dosis proportionaliteit en de accumulatieindex (AI).

Deel B

C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-8} , AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, dosisproportionaliteit.

Deel C

Trough dosis van het studiemiddel in de avond van dag 1, 3, 5 en 7.

Plasmaconcentraties van het onderzoeksmiddel in de morgen van dag 2, 4, 6 en 8 (met andere woorden, 8 uur na inname van het studiemiddel).

In de morgen van dag 8 tot en met 60 uur na de laatste inname van de studie worden $t_{1/2}$, AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and AI bepaald.

Farmacodynamische eindpunten:

Deel A

Veranderingen van baseline tot ieder tijdstip van de meting op dag 1 en 5:

- Saccadische pieksnelheidSaccadic peak velocity.
- Body sway (anteroposterieure zwaai in mm/2 min).
- Adaptive tracking prestatie.
- Visual Analog Scales volgens Bond en Lader voor subjectieve altertheid, humeur en kalmte.
- Narcolepsie vragenlijsten
- Karolinska Sleepiness Scale (KSS) voor subjectieve slaperigheid.
- VAS Bowdle voor subjectieve psychische effecten.

Deel B

Veranderingen van baseline tot ieder tijdstip van de meting:

- Saccadische pieksnelheidSaccadic peak velocity.
- Body sway (anteroposterieure zwaai in mm/2 min).
- Adaptive tracking prestatie.
- Visual Analog Scales volgens Bond en Lader voor subjectieve alertheid, humeur en kalmte.
- Narcolepsie vragenlijsten

Deel C

Veranderingen van baseline tot ieder tijdstip van de meting;

Metingen die elke ochtend plaatsvinden:

- Korte bewegingsenquête.
- KSS.
- Vas Bowdle.

- Digit symbol substitution test (DSST).
- Reactietijdtest (SRT).
- Leeds sleep evaluation enquête (LSEQ)

Metingen die alleen op de ochtend van dag 2 en 8 plaatsvinden:

- Saccadische pieksnelheid.
- Body sway (anteroposterieure zwaai in mm/2 min).
- Adaptive tracking prestatie.
- Visual Analog Scales volgens Bond en Lader voor subjectieve alertheid, humeur en kalmtte.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De neuropeptiden orexine-A en orexine-B worden gesynthetiseerd door een discreet aantal neuronen (~3500 in rat, ~70 000 man) in de laterale hypothalamus (LHA). Ze werken in op het snijvlak van de slaap, energiehomeostase, en beloning / aversie systemen van de hersenen [De Lecea 1998, Kilduff 2000, Li 2002, Sakurai 2007, Carter 2009, Tsujino 2009]. Endogene orexines activeren twee nauw verwante G-eiwit gekoppelde receptoren, orexine-1 (OX1) en orexine-2 (OX2), wat leidt tot tijdelijke verhoging van de intracellulaire calciumconcentraties in projectieneuronen met orexinereceptoren.

De orexine eiwitten en hun receptoren zijn sterk geconserveerd in gewervelde dieren. De neuroanatomische distributie van OX1 en OX2 receptoren ondersteunt hun essentiële rol in de regulering van alertheid en waakzaamheid in situaties waar motivatie een belangrijke rol speelt, zoals eten, situaties waar een beloning op het spel staat en in het geval van gevaar [Mahler 2014]. Orexine neuronen in de LHA ontvangen meerdere afferente stimuli vanuit regionen die belangrijk zijn bij het reguleren van emoties, dag/nachtritme, autonome tonus

en hongergevoel [Yoshida 2006]. Tevens zijn de orexineneuronen in de hersenen bijzonder gevoelig voor glucose, CO₂ en aminozuren [Karnani 2011, Venner 2011]. Zenuwvezels van orexine immunoreactieve neuronen in de LHA projecteren op de basale voorhersenen, corticolimbische structuren en de hersenstam, met name die delen die slaap en waak reguleren [Hagan 1999, Sakurai 2007]. Toegenomen orexine tonus wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een deficiënte inhibitiesignaal naar de LHA orexineneuronen. Dysregulatie kan degeneratief, metabool, omgevingsafhankelijk zijn of door een afwijkend circadiaan ritme worden veroorzaakt.

Toediening van exogene orexinen in cerebrale ventrikels van ratten leidt tot toegenomen activiteit, alertheid, uitstel van slaap en handhaven van corticale activiteit. Orexineproducerende neuronen zijn actief tijdens waakzaamheid en dalen in activiteit tijdens slaap. Orexine-A niveau in het liquor van verschillende diersoorten fluctueert al naargelang het circadiane ritme, waarbij het niveau het hoogst is tijdens actieve waakperioden [Zeitzer 2003, Desarnaud 2004, Samson 2010]. Het orexinesysteem wordt ook genetisch geassocieerd met het narcolepsie-cataplexie syndroom in mensen en honden [Lin 1999, Taheri 2000].

Slapeloosheid (gedefinieerd als ongepast nachtelijk wakker zijn) treft 10-15% van de Amerikaanse bevolking chronisch. Een derde van de bevolking heeft er af en toe last van [Ohayon 2002]. Slapeloosheid heeft een breed scala aan effecten op de kwaliteit van leven en wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ongevallen en chronische gezondheidsproblemen [Zammit 2007]. Eerdere klassen van slaap-inducerende behandelingen voor slapeloosheid richten zich op gamma-aminoboterzuur-A (GABA-A)-, histamine- en serotoninereceptoren. GABA-A receptor modulatoren roepen slaap op, door het verhogen van non-REM-slaap, maar tegelijkertijd de REM-slaap te verlagen. Ze kunnen ook cognitieve prestaties verminderen, evenals motorische vaardigheden en het evenwicht bij wakker-zijn [Otmani 2008, Frey 2011]. Dit laatste is van bijzonder belang voor oudere volwassenen omdat vallen een primaire oorzaak van letsel is in deze populatie [Luukinen 1995]. Orexinereceptorantagonisten zouden deze bijwerkingen moeten minimaliseren, omdat de orexinereceptoren zich niet in het cerebellum of de vestibulaire kernen bevinden, waar balans en locomotorische activiteit gecontroleerd worden [Sakurai 2005, 2014].

In patiënten met slapeloosheid verbeterde de OX1/OX2 receptor antagonist almorexant dosisafhankelijk de slaapefficiëntie en totale slaaptijd door het verminderen van latentie van aanhoudende slaap en ontwaken na inslapen [Hoever 2012]. Dierstudies met multiële doses toonden geen verminderde werkzaamheid over de tijd. Ook studies in patiënten met chronische primaire slapeloosheid (AC-057A301) werd dit gezien [Brisbare-Roch 2008, D-11.486]. De OX1/OX2 receptor antagonist suvorexant is goedgekeurd voor de behandeling van slapeloosheid gekenmerkt door problemen met inslapen en / of doorslapen [Citrome 2014, Belsomra USPI].

ACT-541468 is een krachtige en selectieve orexinereceptorantagonist die het

effect van de orexine neuropeptiden bij zowel OX1 en OX2 receptoren blokkeert. Het orexinesysteem is betrokken bij de regulatie van slaap en opwinding van het centrale zenuwstelsel en wordt momenteel getarget op de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor slaapstoornissen. ACT-541468 verlaagt wakker zijn terwijl het behoud van natuurlijke slaappatronen bij ratten en honden geeft en is dus een potentiële kandidaat voor de behandeling van slapeloosheid [ACT-541468 IB].

ACT-541468 is toegediend in een enkele dosis aan jonge volwassenen. De verdraagbaarheid, veiligheid en PK en PD profiel van ACT-541468, verkregen in de toenemende eenmalige dosis studie AC-078-101, vragen om meer onderzoek. Als een logische volgende stap in de klinische ontwikkeling, zal de huidige studie een toenemende, multiële dosis regime onderzoeken, zowel na ochtendtoediening, als avondtoediening in jonge, gezonde vrijwilligers. Ook zal een enkele toenemende dosis in de morgen en multiële dosis in de avond in ouderen worden onderzocht .

Doel van het onderzoek

1. Evalueren van de verdraagbaarheid en veiligheid van toenemende, multiële orale doses ACT-541468 in gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.
2. Evalueren van de farmacokinetiek en farmacodynamiek bij multiële orale doses ACT-541468 in gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.
3. Evalueren van de verdraagbaarheid en veiligheid van een enkele dosis ACT-541468 in gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen (65 tot en met 80 jaar).
4. Onderzoeken van de PK en PD van een enkele orale dosis ACT-541468 in gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen (65 tot en met 80 jaar).
5. Onderzoeken van de verdraagbaarheid, veiligheid, PK en PD van meerdere orale doses ACT-541468 over 7 opeenvolgende dagen (in de avond) in gezonde volwassen en ouderen.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 1 studie. Er zijn drie delen te onderscheiden:

Deel A: oplopende (10, 25, 75mg), multiële doses.

Deel B: oplopende (5, 15, 25mg), single dosis.

Deel C: multiële, gelijkblijvende doses (25mg in ouderen en volwassenen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: orale doses van ACT-541468 wordt toegediend op de ochtend van studiedag 1 tot en met 5 na een periode van 10 uur vasten. De startdosis is 10mg. Voorlopige opvolgende doses zijn 25mg en 75mg. Dosisescalatie vindt plaats op basis van interim onderzoek van de verdraagbaarheid en farmacodynamiek. Andere doses tussen 10mg en 75mg behoren ook tot de mogelijkheden. Deel B: een enkele orale dosis van ACT-541468 wordt toegediend in de

ochtend van studiedag 1 na een periode van 10 uur vasten. De startdosis is 5mg. Voorlopige opvolgende doses zijn 15mg en 25mg. Dosisescalatie vindt plaats op basis van interim onderzoek van de verdraagbaarheid en farmacodynamiek. Dosisescalatie in deel A en B zal worden gestopt als er een onacceptabele verdraagbaarheid is op basis van de aard, frequentie en intensiteit van de geobserveerde ongewenste voorvallen (AEs). Deze beslissing wordt in overleg tussen de onderzoeker en de sponsor genomen, Deel C: Volwassenen: orale doses van 25mg ACT-541468 wordt toegediend in de avond van studiedag 1 tot en met 7 na een periode van 4 uur vasten. 8 willekeurige gekozen proefpersonen ontvangen een extra dosis in de avond van studiedag 8. Ouderen: orale doses van 25mg ACT-541468 wordt toegediend in de avond van studiedag 1 tot en met 7 na een periode van 4 uur vasten. Deel A en B: ACT-541468 als hydrochloridezout, harde gelatine capsules voor orale toediening met dosis 5mg en 25mg. Deel C: ACT-541468 als vrije base in zachte capsules met vloeistof op vet-basis voor orale toediening met dosis 25mg. Placebo capsules die de ACT-541468 formulering nabootsen in deel A, B, and C.

Inschatting van belasting en risico

Toediening van ACT-541468 is eerder onderzocht in meerdere preklinische toxicologische en farmacologische studies en een voorgaand eenmalige, toenemende dosis studie zonder identificatie van zorgen met betrekking tot veiligheid die toediening aan mensen zouden kunnen beletten. Deze studie zal waardevolle humane data leveren betreffende de veiligheid en farmacokinetiek van ACT-541468. Deze data zal uitermate belangrijk zijn voor de verdere ontwikkeling van dit middel voor de behandeling van slapeloosheid. Om die reden is de mening dat de potentiële voordelen van deze studie als onderdeel van de ontwikkeling van als behandeling voor slapeloosheid de risico's overstijgen. De vrijwilligers zullen nauwkeurig worden gekeurd en gemonitord en er zal een veiligheidsreview worden uitgevoerd voorafgaand aan iedere dosisescalatie van de studie.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16
Allschwil CH-4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

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)

- Ondertekend informed-consent in het Nederlands, vóór de start van de studie.
- Gezonde mannelijke en vrouwelijke personen van 18 tot en met 45 jaar op het moment van keuring.
- Ouderen (deel B en C): gezonde mannelijke en vrouwelijke personen van 65 tot en met 80 jaar op het moment van keuring.
- Deelnemers moeten een regelmatig slaappatroon hebben met minimaal 6 nachtelijke uren slaap.
- Vrouwen moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben op het moment van keuring en een negatieve urine zwangerschapstest op dag 1 van de studie. Geslachtsrijpe vrouwen moeten (vanaf het moment van keuring tot minstens 90 dagen na de laatste inname van het studiemiddel) consequent en correct gebruik maken van een betrouwbare methode van anticonceptie (<1% kans op falen), seksueel inactief zijn of een partner hebben met een vasectomie (details over betrouwbare anticonceptie zijn te vinden in het uitgebreide protocol).
- Geen afwijkende bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek bij screening.
- Body Mass Index (BMI) van 18.0 tot en met 30.0 kg/m² op het moment van keuring.
- Systolische bloeddruk van 100-145 mmHg, diastolische bloeddruk van 50-90 mmHg en een hartfrequentie van 45 tot en met 90 slagen per minuut, gemeten over de dominante arm na 5 minuten rugligging op het moment van keuring.
- Ouderen: systolische bloeddruk van 100-160 mmHg, diastolische bloeddruk van 50-95 mmHg en een hartfrequentie van 45 tot en met 100 slagen per minuut, gemeten over de dominante arm na 5 minuten rugligging op het moment van keuring.
- De ECG met 12 afleidingen laat geen klinisch relevante afwijkingen zien, na 5 minuten

rugligging op het moment van keuring.

- Hematologisch, chemisch en bloedstollingsonderzoek en urine analyse wijkt niet klinisch relevant af van de normaalwaarden op het moment van keuring.
- Negatieve resultaten van de urine drugs testen op het moment van keuring.
- Kan communiceren met de onderzoeker, in de lokale taal en begrijpt de regels en aanwijzingen van de studie en kan deze opvolgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Bekende hypersensitiviteit voor het onderzoeksmiddel of middelen van dezelfde klasse of ingrediënten van de formulering.
- Eerdere blootstelling aan het onderzoeksmiddel.
- Geschiedenis van flauwvallen, collaps, syncope, orthostatische hypotensie of vasovagale reacties.
- Vaten die ongeschikt zijn voor het inbrengen van een infuus (bijv. vaten zijn moeilijk te lokaliseren, moeilijk te bereiken of aan te prikken, of de vaten hebben de neiging te ruptureren tijdens of na aanprikken).
- Behandeling met een voorgeschreven geneesmiddel (inclusief vaccinaties) of vrij verkrijgbare geneesmiddelen (inclusief kruiden zoals Sint Janskruid) binnen 2 weken voor inname van het studiemiddel.
- Behandeling met een ander studiemiddel binnen 3 maanden voor de keuring, of deelname aan meer dan 4 middelenstudies in het jaar voor de keuring.
- Geschiedenis van of klinische aanwijzingen voor alcoholisme of drugsgebruik binnen een periode van 3 jaar voor de keuring.
- Geschiedenis van of klinische aanwijzingen voor een ziekte, of de aanwezigheid van een chirurgische aandoening die eventueel de absorptie, distributie, metabolisme of secretie van het studiemiddel kan beïnvloeden (appendectomie en herniotomie zijn toegestaan, cholecystectomie niet).
- Excessief gebruik van cafeïne, gedefinieerd als meer dan 800mg per dag op het moment van keuring.
- Roken binnen 3 maanden voor de keuring en de onmogelijkheid daarmee te stoppen tijdens de loop van het onderzoek (van het moment van keuring tot het einde van de studie).
- Verlies van 250ml of meer bloed of een vergelijkbare hoeveelheid plasma binnen 3 maanden voor de keuring.
- Positieve resultaten tijdens hepatitis serologie op het moment van keuring, behalve voor gevaccineerde mensen of mensen die hepatitis hebben doorgemaakt.
- Positieve resultaten tijdens HIV serologie op het moment van keuring.
- Modified Swiss Narcolepsy Scale, totale score <0 op het moment van keuring of een geschiedenis van narcolepsie of cataplexie.
- Enige omstandigheid of conditie, waarbij in de ogen van de onderzoeker, volledige deelname aan het onderzoek of uitvoering van het protocol niet is gegarandeerd.
- Handels- of wilsonbekwaamheid op het moment van keuring.;Uitsluitend geldend voor ouderen:

- Chronische behandeling met welk geneesmiddel dan ook is in een periode van 2 maanden voor keuring is niet stabiel.
- Behandeling met een geneesmiddel dat op het centraal zenuwstelsel werkt in een periode van 2 maanden voor keuring.
- Behandeling met inhibitoren van cytochrome P450 (CYP)3A4 (zoals azol derivaten, ritonavir, clarythromycine) vanaf 2 weken voor keuring tot het einde van de studieperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-09-2015
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2015
Soort:	Eerste indiening

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	EUCTR2015-002852-29-NL
CCMO	NL54448.056.15