

Een fase I, geneesmiddel interactie onderzoek tussen orale doseringen van GLPG1205 en van een middel dat aangrijpt op OCT2 (metformine) of een middel dat aangrijpt op BCRP (rosuvastatine) in gezonde mannelijke deelnemers

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Het effect van GLPG1205 bepalen op de single-dose PK van een middel dat aangrijpt op OCT2, in gezonde mannelijke vrijwilligers. Het effect van GLPG1205 bepalen op de single-dose PK van een middel dat aangrijpt op BCRP, in gezonde mannelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44647

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG1205-CL-104 (CS0286)

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

ontstekingspijn, sensibilisatie geïnduceerde pijn, weefselpijn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV
Overige ondersteuning: Galapagos NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Medicatie wisselwerking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

GLPG1205, Metformine and Rosuvastatine PK

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De mogelijkheid van GLPG1205 om belangrijke transporters te remmen werd in vitro onderzocht met behulp van verschillende assays en middelen die aangrijpen op zulke transportereiwitten.

Remming van humane efflux transporters (P-glycoproteïne en borstkanker resistentie eiwit (BCRP)) en opname transporters (Organisch anion transportend polypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3, organische kation transporteur (OCT) 1 en OCT2, organische anion

Transporteur (OAT) 1 en OAT3) werd beoordeeld in aanwezigheid van GLPG1205 bij concentraties tot 75 μ M (d.w.z. 28,4 μ g / ml). Geen significante remming van OAT1 door GLPG1205 werd waargenomen bij concentraties tot 75 μ M. In vitro remming door GLPG1205 van

P-glycoproteïne, BCRP, OATP1B1 / B3, OAT3, OCT1 en OCT2 werd waargenomen met IC50 waarden variërend van 0,25 (BCRP) tot 43,4

μ M (P-glycoproteïne) die tot 4,2-voud onder de totale Cmax-waarde (3,91 μ g / ml) zijn bij mensen na een dosis van 100 mg GLPG1205

q.d. Bijgevolg GLPG1205 gedoseerd als 100 mg q.d. zou mogelijk kunnen interacteren met medicatie, in het bijzonder die die bekend zijn als OCT2 en BCRP substraten.

Om de relevantie van deze bevindingen in een klinische setting te bevestigen wordt een fase I studie met gezonde proefpersonen die metformine (OCT2) of rosuvastatine (BCRP) en GLPG1205 toegediend krijgen geschikt geacht. Zowel metformine als rosuvastatine zijn erkende substraten voor respectievelijk OCT2 en BCRP zoals gedocumenteerd in b.v. de FDA richtlijn over drug interactie studies. De studie is een open label parallelle groep studie, uitgevoerd in 2 cohorten. In cohort 1, op dag 1 en dag 12, krijgen de proefpersonen een enkele dosis van 850 mg Metformine als middel dat aangrijpt op OCT2, met en zonder GLPG1205. In cohort 2, op dag 1 en dag 12, krijgen de proefpersonen een enkelvoudige dosering van 20 mg rosuvastatine als middel dat aangrijpt op BCRP, met en zonder GLPG1205. Alle proefpersonen krijgen een aanvangsdosis van 500 mg GLPG1205 op dag 9 gevolgd door een dagelijkse dosis van 100 mg GLPG1205 van dag 10 tot dag 14. Covariaten die mogelijk van invloed zijn op GLPG1205 dispositie zijn momenteel niet bekend. Dus, om de variabiliteit die covariaten zouden kunnen ontwikkelen op GLPG1205 te minimaliseren, worden metformine / rosuvastatine PK, alleen gezonde mannelijke, niet-Aziatische personen in deze drug-drug interactie studie worden opgenomen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het effect van GLPG1205 bepalen op de single-dose PK van een middel dat aangrijpt op OCT2, in gezonde mannelijke vrijwilligers.
Het effect van GLPG1205 bepalen op de single-dose PK van een middel dat aangrijpt op BCRP, in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Secundair:

De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van GLPG1205 met en zonder middelen die aangrijpen op transporters in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksoptzet

Deze studie is een fase I, open-label, single-center, parallel-groep, drug-drug interactie (DDI) studie.

De studie wordt verdeeld in 2 cohorten van 20 gezonde mannelijke proefpersonen elk, in aanmerking komend op basis van de inclusie- en uitsluitingscriteria.

De studie zal bestaan **uit een screeningsperiode van ongeveer 3 weken, een doseringsperiode van 15 dagen en een vervolgbezoek ongeveer 21 dagen na de laatste inname van studiemedicatie.

Na het beoordelen van de geschiktheid tijdens de screeningsperiode, zullen 40 gezonde mannelijke vrijwilligers aan het onderzoek deelnemen. Herbevestiging van geschiktheid vindt plaats voor dosering op dag 1. Voor het doseringsonderdeel komen de vrijwilligers op de dag voor de eerste toediening

van studiemedicatie (dag -1) naar de kliniek. De vrijwilligers blijven in de kliniek tot de afhandeling van dag 2 studieprocedures en voor 3 extra dagen vanaf de avond van dag 11 tot de afhandeling van dag 13 studieprocedures. Vrijwilligers worden gevraagd om naar de kliniek te komen voor ambulante bezoeken in de ochtend van dag 3, 4, 9, 10, 11, 14 en 15, zoals gespecificeerd in de studie flow chart (Zie protocol sectie 1).

Vrijwilligers worden verdeeld in 2 cohorten van 20 personen elk. In cohort 1 krijgen de patiënten 850 mg metformine als OCT2-probe substraat met en zonder GLPG1205. In cohort 2 krijgen proefpersonen 20 mg rosuvastatine als BCRP probe substraat met en zonder GLPG1205. De doseringsperiode voor elke cohort zal bestaan uit 3 verschillende toedieningen van hetzij probe substraat (Metformine / rosuvastatine), óf GLPG1205 óf beide (zie protocol sectie 1, tabel 4-1 en tabel 4-2).

Veiligheid en verdraagbaarheid worden doorlopend tijdens de studie beoordeeld door vitale tekenen, 12-lead ECG, nuchtere bloedtesten en vragen over bijwerkingen (AE's) alsook behandeling hiervan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering van GLPG1205, metformine, rosuvastatine

Inschatting van belasting en risico

De doseringsniveaus van de studiemedicijnen zijn gebaseerd op de eerdere klinische proeven die door de sponsor werden uitgevoerd. Het risico voor de gezondheid bij de gekozen dosering beperkt, maar de patiënten kunnen een van de bijwerkingen in de ICF ervaren of symptomen die niet eerder gerapporteerd zijn. De gezondheid van de vrijwilligers wordt nauwlettend gevolgd tijdens de studie om deze risico's te minimaliseren. Als de patiënten bijwerkingen ervaren, zal de onderzoeksarts deze waar nodig behandelen. Als er nieuwe informatie beschikbaar wordt gesteld over de veiligheid van de studiemedicatie worden de vrijwilligers zo snel mogelijk geïnformeerd.

De bloedafnameprocedure is niet gevaarlijk, maar kan ongemak of kneuzingen veroorzaken. Af en toe kan het gebeuren dat iemand flauwvalt, bloedingen krijgt of een infectie op de bloedafnameplaats optreedt.

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3

Mechelen 2800

BE

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3

Mechelen 2800

BE

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. Vrijwilliger heeft het toestemmingsformulier getekend vóór enige studiegerelateerde activiteit plaats vindt.
2. Vrijwilliger is een gezonde mannelijke vrijwilliger tussen 18 en 50 jaar (inclusief) op het moment van ondertekenen van de toestemmingsverklaring.
3. Vrijwilliger heeft een BMI gelijk aan of groter dan 18.0 kg/m² en gelijk aan of kleiner dan 30.0 kg/m² bij screening.
4. Vrijwilliger is geschikt voor de studie in de ogen van de onderzoeker, gebaseerd op lichamelijk onderzoek, 12-lead ECG, laboratorium testen en het interview.
5. Van de vrijwilliger wordt verwacht dat hij zich aan de studierichtlijnen kan houden en dat hij de studie kan volbrengen.
6. Vrijwilliger stopt alle medicatie (inclusief zelfzorg medicijnen, vitamine en kruidensupplementen) met uitzondering van incidenteel gebruik van paracetamol (maximaal 2g/dag en maximaal 10g/2 weken) vanaf tenminste 3 weken, of 5 halfwaardetijden, welke langer duurt, voorafgaand aan de eerste dosering van studiemedicatie.
7. Vrijwilliger rookt niet en gebruikt geen nicotine-houdende producten sinds tenminste 1 jaar voorafgaand aan screening

8. Vrijwilliger scoort negatief op drugstest (amfetamines, barbituraten, benzodiazepines, cannabis, cocaine en opiaten), alcoholtest en cotinine test.
9. Vrijwilliger gaat er mee akkoord dat hij een condoom gebruikt en dat hij (en zijn vrouwelijke partner die zwanger kan worden) daarnaast een betrouwbaar anti-conceptiemiddel gebruikt vanaf de eerste dosis tot 12 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrijwilliger vertoont klinisch significante afwijkingen tijdens screening, dag -1 of dag 1 lichamelijk onderzoek, ECG of vitale functies, volgens de beoordeling van de onderzoeker.
2. Vrijwilliger heeft een verleden van klinisch significante endocriene, maagdarm-, cardiovasculaire, hematologische, hepatische, immunologische, nier-, ademhalings-, genitourinaire of grote neurologische (inclusief beroerte en chronische aanvallen) abnormaliteiten of ziekten.
3. Verleden van een kwaadaardige tumor in de laatste 5 jaren, met uitzondering van basale celkanker van de huid die behandeld is en waarbij er geen bewijs is van herhaling.
4. Vrijwilliger is eerder blootgesteld geweest aan GLPG1205
5. Bekende overgevoeligheid voor GLPG1205 of hulpstoffen van de formulering, metformine, biguaniden of rosuvastatine. Een geschiedenis van significante allergische reactie op een geneesmiddel, zoals anafylaxis die hospitalisatie vereiste.
6. Een contra-indicatie zoals aangegeven in de respectievelijke samenvattingen van de productkenmerken (of bijsluiters) van metformine of rosuvastatine.
7. Vrijwilliger is van Aziatische oorsprong.
8. Vrijwilliger had een grote operatie, 1 of meer eenheden bloed of plasma (ongeveer 500 ml) gedoneerd of verloren binnen 6 weken voor de eerste toediening van studiemedicatie.
9. Vrijwilliger heeft deelgenomen aan een ander onderzoek binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van studiemedicatie.
10. Vrijwilliger heeft medicatie (inclusief zelfzorg medicijnen en kruiden- of vitaminesupplementen) gebruikt binnen 3 weken voorafgaand aan eerste dosering van studiemedicatie.
11. Klinisch significante ziekte in de 12 weken voorafgaand aan dosering van studiemedicatie, inclusief ernstig overgeven of diarree.
12. Aanwezigheid of het gevolgen van aandoeningen aan het maag-darmstelsel, de lever of nier (creatinine klaring minder of gelijk aan 90 ml/min met de Cockcroft formule) of een andere aandoening waarvan bekend is dat deze de absorptie, verdeling, metabolisme of uitscheiding van medicatie beïnvloedt.
13. Onderzoeker of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, studiecoördinator of ander personeel of familielid daarvan die direct betrokken is bij de uitvoering van de studie.
14. Geschiedenis van vitamine B12 tekort
15. Klinisch significante abnormaliteiten die zijn vastgesteld bij bloedtesten bij het screenen of op Dag -1, inclusief (maar niet beperkt tot):
een. Hemoglobine <10 g / dl

- b. WBC-telling $<3,0 \times 10^9$ cellen / L
- c. Neutrofielgetal $<1,5 \times 10^9$ cellen / L
- d. Bloedplaatjesgetal $<100 \times 10^9$ cellen / L
- e. Serum ALT of aspartaat aminotransferase (AST) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN)
- f. Totaal bilirubinegehalte $> 1,5 \times$ ULN, behalve in geval van gedocumenteerde Gilbert's syndroom
- 16. Vrijwilliger heeft een positief urine drug test tijdens het screenen of op dag -1 (inclusief amfetamine, barbituraten, benzodiazepinen, cocaïne, marihuana, methadon, methamphetamine, morfine, phencyclidine en tricyclische antidepressiva).
- 17. Geschiedenis van alcohol of drugsmisbruik in de laatste 2 jaar (alcohol meer dan 23 eenheden per week)
- 18. Vrijwilliger heeft een positieve test voor HIV-antilichaam, HBsAg of HCV-antilichaam.
- 19. Vrijwilliger heeft een positieve alcohol test tijdens screening of Dag -1
- 20. Vrijwilliger consumeert meer dan 5 koppen cafeïne houdende dranken per dag
- 21. Klinisch significante afwijkingen op ECG van ritme of geleiding (bijvoorbeeld QTcF > 450 ms, bekend met lang-QT syndroom) bij screening of dag 1, exclusief eerste graads hartblokkade.
- 22. Vrijwilliger is van plan een kind te verwekken tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-09-2017

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CRESTOR

Generieke naam:	Rosuvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Glucophage
Generieke naam:	Metformine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
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	EUCTR2017-000777-36-NL
CCMO	NL63137.056.17