

Een fase 1, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie ter evaluatie van de farmacokinetiek van capsule en tablet formuleringen van VX-150, inclusief de effecten van voedsel en melk, de relatieve biologische beschikbaarheid van de tablet, en de interactie tussen geneesmiddelen tussen VX-150 en Midazolam, bij gezonde volwassenen

Gepubliceerd: 17-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van Deel A van het onderzoek is te onderzoeken in hoeverre VX-150 wordt verdragen wanneer het toegediend wordt als een enkelvoudige dosering (capsule). Ook zal worden onderzocht wat het effect is van de inname van het onderzoeksmiddel met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45544

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een farmacokinetische studie van VX-150 in gezonde volwassenen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

pijn

Aandoening

pijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Midazolam, pijn, VX-150

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Plasma PK parameter schattingen van de VRT-1207355 en M5

Secundaire uitkomstmaten

- Plasma PK parameterschattingen van midazolam en 1-hydroxy midazolam
- de veiligheid en verdraagbaarheid op basis van de incidentie en de aard van de bijwerkingen, veranderingen van de uitgangswaarde in klinisch significante laboratorium testresultaten, ECG's (standaard en continu), en de vitale in aangewezen bezoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase 1, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie ... 30-05-2025

VX 150 (het onderzoeksmiddel) is een nieuw te onderzoeken middel. Dit betekent dat het middel nog niet is goedgekeurd en dat het nog wordt onderzocht op veiligheid en werkzaamheid. Het onderzoeksmiddel kan mogelijk gebruikt worden bij de behandeling van pijn. VX 150 blokkeert natrium kanalen (Nav), specifiek het Nav 1.8 kanaal. Natrium kanalen zijn kanalen in de buitenste cellaag, welke onder bepaalde omstandigheden natrium ionen de cel binnen laten. Het Nav 1.8 kanaal is voornamelijk aanwezig in zenuwcellen die pijn waarnemen en het speelt een belangrijke rol bij de pijn waarneming.

Doel van het onderzoek

Het doel van Deel A van het onderzoek is te onderzoeken in hoeverre VX-150 wordt verdragen wanneer het toegediend wordt als een enkelvoudige dosering (capsule). Ook zal worden onderzocht wat het effect is van de inname van het onderzoeksmiddel met voedsel en melk op hoe snel en in hoeverre VX-150 wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

Het doel van Deel B van het onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre VX-150 wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden wanneer het wordt toegediend gedurende 11 of 14 dagen (als capsule). Ook zal de interactie tussen VX-150 of placebo in combinatie met midazolam worden onderzocht. Midazolam is goedgekeurd door de *Food and Drug Administration* (FDA) en is commercieel verkrijgbaar als een kortwerkend kalmeringsmiddel dat wordt gebruikt voor onderzoeks- of operatieve ingrepen.

Het doel van Deel C van het onderzoek is te onderzoeken in hoeverre VX-150 wordt verdragen wanneer het toegediend wordt als een enkelvoudige dosering (tablet en capsule). Ook zal worden onderzocht wat het effect is van de inname van het onderzoeksmiddel met voedsel en melk op hoe snel en in hoeverre VX-150 wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden

Onderzoeksopzet

Deel A:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 20 dagen (19 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger VX-150 tweemaal terwijl de vrijwilliger nuchter is (na vasten), éénmaal met een maaltijd en éénmaal met melk als een capsule met 240 milliliter (kraan)water.

Deel B:

Voor Groep 1 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 14 dagen (13 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum

in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger het onderzoeksmiddel (midazolam, VX-150 of placebo) met een maaltijd als een capsule of siroop (in geval van midazolam) met 240 milliliter (kraan)water. De vrijwilliger krijgt het onderzoeksmiddel na een nacht nuchter zijn (minimaal 8 uur niets eten of drinken). De vrijwilliger krijgt een gestandaardiseerd ontbijt 30 minuten nadat hij/zij het onderzoeksmiddel toegediend heeft gekregen.

Voor Groep 2 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 16 dagen (15 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger het onderzoeksmiddel (VX-150 of placebo) terwijl de vrijwilliger nuchter is als een capsule met 240 milliliter (kraan)water. De vrijwilliger krijgt het onderzoeksmiddel na een nacht nuchter zijn (minimaal 8 uur niets eten of drinken). Ook gedurende 4 uur na toediening van het onderzoeksmiddel moet de vrijwilliger nuchter blijven. Daarna krijgt hij/zij een lunch.

Deel C:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 25 dagen (24 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven. Echter, gebaseerd op resultaten van de toediening van het onderzoeksmiddel op Dag 1 en Dag 6 kan er besloten worden om de toedieningen van het onderzoeksmiddel op Dag 16 en Dag 21 niet uit te voeren. In dat geval zal de vrijwilliger gedurende 15 dagen (14 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger VX-150 tweemaal terwijl de vrijwilliger nuchter is (na vasten), éénmaal met een maaltijd en éénmaal met melk als een capsule of tablet met 240 milliliter (kraan)water.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Volgorde Behandeling Dag 1 Behandeling Dag 6 Behandeling Dag 11 Behandeling Dag 16 1 750 mg éénmaal (vasten) 1250 mg éénmaal (vasten) 1250 mg éénmaal (met maaltijd) 1250 mg éénmaal (met melk) 2 1250 mg éénmaal (vasten) 750 mg éénmaal (vasten) 1250 mg éénmaal (met melk) 1250 mg éénmaal (met maaltijd) VX-150 zal toegediend worden als capsule Deel B: Groep Dag(en) Behandeling Doseringvorm Hoe vaak 1 -1 - midazolam 2 mg - - siroop éénmaal 1-10 - VX-150 1250 mg*) of placebo (met maaltijd) - capsule éénmaal daags 11 - VX-150 1250 mg*) of placebo (met maaltijd), en - capsule - midazolam 2 mg (met maaltijd) - siroop éénmaal 2 1-14 - VX-150 1750 mg*) of placebo (vasten) - capsule éénmaal daags *) De dosis van VX-150 mag verhoogd of verlaagd worden op basis van resultaten van Deel A van het onderzoek. U wordt middels een amendement op dit formulier geïnformeerd als de dosis aangepast wordt. Deel C: Volgorde Behandeling Dag 1 Behandeling Dag 6 Behandeling Dag 16*) Behandeling Dag 21*) 1 1500 mg éénmaal 1500

mg éénmaal 1500 mg éénmaal 1500 mg éénmaal (vasten) als een capsule (vasten) als een tablet (met maaltijd) als een tablet (met melk) als een tablet 2 1500 mg éénmaal 1500 mg éénmaal 1500 mg éénmaal 1500 mg éénmaal (vasten) als een tablet (vasten) als een capsule (met melk) als een tablet (met maaltijd) als een tablet *) De toediening van het onderzoeksmiddel op Dag 16 en Dag 21 zal alleen worden gedaan als op basis van de resultaten van de toediening op Dag 1 en Dag 6 besloten wordt dat verder onderzoek van de tablet nodig is

Inschatting van belasting en risico

Voor Deel A, B en C:

VX-150

Vanaf 15 november 2016 hebben ongeveer 141 gezonde vrijwilligers en 124 patiënten met osteoarthritis ten minste één dosering met VX-150 toegediend gekregen. Op basis van de beperkte ervaringen tot nu toe, zijn er geen specifieke bijwerkingen bekend van het onderzoeksmiddel. Over het algemeen werd het onderzoeksmiddel goed verdragen door mensen. Er zijn enkele negatieve effecten opgetreden in vrijwilligers die het onderzoeksmiddel of placebo hebben toegediend gekregen, maar we weten niet of dit komt door het onderzoeksmiddel of door andere omstandigheden. Een aantal van deze negatieve effecten zijn:

- Hoofdpijn
- Spier- of gewrichtspijn
- Uitslag
- Duizeligheid
- Vermoeidheid
- Loopneus

De (geblindeerde) analyse van 124 patiënten met osteoarthritis is nog gaande. Er zijn met betrekking tot de veiligheid 5 ernstige bijwerkingen gezien in 3 vrijwilligers (pijn in de kaak met kortademigheid, urineweg infectie, en urineweg infectie met sepsis (bloedvergiftiging)), welke volgens de arts niet of onwaarschijnlijk te maken hadden met het onderzoeksmiddel. De bijwerkingen die het meest werden waargenomen bij ten minste 4 vrijwilligers, waren hoofdpijn (6 vrijwilligers), gewrichtspijn (6 vrijwilligers), duizeligheid (4 vrijwilligers), urineweg infectie (4 vrijwilligers), verkoudheid (4 vrijwilligers) en uitslag (4 vrijwilligers).

Het onderzoeksmiddel is onderzocht in dieren (ratten, honden en apen). Er zijn geen schadelijke bijwerkingen of toxiciteit waargenomen bij de doseringen die zijn getest. In ratten die hoge doseringen toegediend hebben kregen, is een gewichtsafname en verminderde eetlust gezien. De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat voorgenoemde bijwerkingen en eventuele andere, nog onbekende bijwerkingen, kunnen optreden tijdens het onderzoek.

En ook voor Deel B:

Midazolam

Midazolam is een geregistreerd middel. Het is een kortwerkend kalmerend middel dat wordt gebruikt voor inwendig diagnostisch onderzoek of chirurgische ingrepen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn de volgende:

- Misselijkheid
- Overgeven
- Huiduitslag
- Rusteloosheid
- Aanhoudende verdooving
- Abnormale hartslag
- Laryngospasme (onwillekeurige samentrekking van de strottenhoofdspieren)
- Rhonchi (reutelend geluid in de longen)
- Ernstige ademhalingsproblemen zoals verminderde ademhaling, luchtweg obstructie en laag zuurstofgehalte

Minder voorkomende bijwerkingen zijn de volgende:

- Stoppen met ademen
- Lage bloeddruk
- Verhoogde hartslag
- De hik
- Kokhalzen
- Kwijlen
- Verhoogde speeksel aanmaak
- Slecht humeur
- Geïrriteerd
- Agressie
- Wisselend humeur
- Hallucinaties (het zien of horen van iets wat er niet is)
- Duizeligheid
- Verwardheid
- Gebrek aan coördinatie
- Verminderde spraak
- Iets zeggen of doen wat je normaalgesproken niet zou doen
- Evenwichtsverlies
- Verminderd zicht

Midazolam heeft een extra waarschuwing van de FDA omdat het problemen kan geven bij de ademhaling. Midazolam wordt in verband gebracht met ernstige ademhalingsmoeilijkheden, waaronder een verminderde ademhaling, moeite met ademen, obstructie van de luchtwegen en een laag zuurstofgehalte. Deze treden meestal op wanneer het wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden (bijvoorbeeld pijnstillers). Een sterk verlaagde ademhalingsfrequentie kan lijden tot de dood indien het niet correct wordt behandeld. Wanneer de ademhaling te langzaam is nadat de vrijwilliger het onderzoeksmiddel heeft ingenomen, zal de verantwoordelijk arts hem/haar daarvoor behandelen volgens PRA standaard procedures. De éénmalige orale dosis van 2 mg Midazolam is een standaard dosis die gebruikt wordt bij

studies waarbij de effecten van een combinatie van middelen wordt onderzocht en is lager dan de dosis van 10 tot 20 mg die normaal gesproken voor therapeutische doeleinden wordt gebruikt. De dosis die de vrijwilliger krijgt toegediend, is naar verwachting veilig en goed verdraagbaar, ook als het samen met VX-150 wordt toegediend.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Northern Avenue 50
Boston 02210
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Northern Avenue 50
Boston 02210
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 of vrouwelijke vrijwilligers
- 18-55 jaar, inclusief
- BMI: 18.0 - 31.0 kg/m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Bloeddonatie (ongeveer 1 pint [500 ml] of meer) binnen 56 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of significante verliezen van bloed, zoals bepaald door de onderzoeker, binnen 60 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-01-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Midazolam
Generieke naam:	n.v.t.

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2017

Soort: Amendement

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	EUCTR2016-004495-21-NL
CCMO	NL60361.056.17