

Een single-center gerandomiseerde, adaptieve, onderzoeker/deelnemer blinde, enkelvoudige orale oplopende dosis, placebo-gecontroleerde Fase I-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van R07189752 bij gezonde mannelijke deelnemers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 06-07-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel R07189752 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers als een drankje wordt toegediend. R07189752 is nog niet eerder aan mensen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45777

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Entry-into-Human studie van R07189752

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

Multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PD, PK, RO7189752

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale oplopende doses RO7189752 bij gezonde mannelijke deelnemers.

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoek naar de PK van RO7189752 in plasma en urine, en indien van toepassing, zijn metaboliet(en) na enkele orale doses.

Het beoordelen van de PD van RO7189752 na enkelvoudige orale doses.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

RO7189752 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden voor de verbetering van beperkende neurologische symptomen bij patiënten met multiple sclerose (MS).

Multiple sclerose is een langdurige ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel, die wereldwijd ongeveer 2,5 miljoen patiënten treft en vaak ook jongvolwassenen. In het begin ervaren de meeste patiënten terugkerende episodes

van invaliditeit (recidieven). Tot op heden is het niet mogelijk om te voorspellen hoe de ziekte zal evolueren, maar de meerderheid van de MS-patiënten ontwikkelt een bepaald niveau van invaliditeit binnen 15 tot 20 jaar na de diagnose van de ziekte. Multiple sclerose is een ziekte waarbij de isolerende hoezen van zenuwcellen (myelineschede) in de hersenen en het ruggenmerg zijn beschadigd. Deze schade verstoort het vermogen van delen van het zenuwstelsel om te communiceren, wat resulteert in een reeks tekenen en symptomen die kunnen leiden tot een aanzienlijke handicap. Symptomen omvatten verdoofd gevoel, veranderingen van het zicht (bijvoorbeeld wazig of dubbelzien), spraakstoornis, spierzwakte, incontinentie en ernstige vermoeidheid. Hoewel de precieze oorzaak van MS niet bekend is, wordt ervan uitgegaan dat het een ziekte is waarbij het eigen immuunsysteem de myelineschede aantast.

Momenteel kan MS niet worden genezen. Geneesmiddelen die al beschikbaar zijn voor MS zijn min of meer effectief in het verminderen (of geheel tegengaan) van het aantal recidieven, maar verbeteren niet de invaliditeit of vertragen niet het verergeren van de invaliditeit. RO7189752 heeft als doel dit laatste aan te pakken en de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren door hun algehele neurologische functioneren te verbeteren. Er zijn wetenschappelijke gegevens die suggereren dat RO7189752 voordelen kan opleveren voor MS-patiënten, omdat wordt verwacht dat het helpt bij het opbouwen van de myelineschede.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel RO7189752 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers als een drankje wordt toegediend. RO7189752 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het is eerder wel in het laboratorium getest en in dieren. RO7189752 wordt in verschillende sterktes getest.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre RO7189752 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (farmacokinetiek). Tevens wordt naar het effect van RO7189752 op het lichaam gekeken (farmacodynamiek).

De effecten van RO7189752 worden vergeleken met de effecten van een placebo.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in maximaal 48 gezonde mannelijke vrijwilligers. Het onderzoek zal bestaan uit maximaal 6 groepen met elk 8 vrijwilligers. De vrijwilliger kan aan één van de groepen deelnemen.

Het onderzoek duurt van de keuring tot de nakeuring tussen de 2 en 7 weken, afhankelijk van de planning van de keuring en de nakeuring.

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur in de middag van Dag -2 in het onderzoekscentrum verwacht; dat is 2 dagen voor Dag 1. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 3 van het onderzoek. Dit wordt gevolgd door 1 of 2 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 4 en, indien nodig geacht door de verantwoordelijke arts en de Sponsor gebaseerd op farmacokinetische resultaten van het onderzoek, op Dag 6.

Desgewenst kan de vrijwilliger ervoor kiezen om de rest van Dag 3 in het onderzoekscentrum te blijven. De vrijwilliger blijft dan overnachten tot de ochtend van Dag 4 en gaat dan weg nadat alle tests die op Dag 4 zijn gepland zijn uitgevoerd.

Eén tot 3 weken na toediening van het onderzoeksmiddel wordt de gezondheid van de vrijwilliger voor de laatste keer gecontroleerd tijdens de nakeuring. De planning van de nakeuring is afhankelijk van de farmacokinetische resultaten van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt RO7189752 of placebo als een drankje van 100 milliliter (mL) in de ochtend van Dag 1, 30 minuten (ca. 5 minuten) na de start van een gestandaardiseerd ontbijt. Het ontbijt dient binnen 30 minuten volledig geconsumeerd te worden. Na de toediening van het onderzoeksmiddel zal het flesje tweemaal worden nagespoeld met 50 mL water, dat de vrijwilliger ook dient op te drinken. De vrijwilliger mag tijdens de eerste 2 uur na toediening niets anders drinken. Vanaf 2 uur na toediening mag de vrijwilliger water drinken. Een gestandaardiseerde lunch wordt 4 uur na dosering verstrekt. Of de vrijwilliger RO7189752 of placebo krijgt, wordt door loting bepaald. Per groep krijgen 6 vrijwilligers RO7189752 en 2 vrijwilligers placebo. Zowel de vrijwilliger als de verantwoordelijke arts weten niet of de vrijwilliger RO7189752 of placebo krijgt; een dubbel geblindeerd onderzoek. Als het voor de gezondheid van de vrijwilliger belangrijk is om te weten of hij RO7189752 of placebo heeft gekregen, bijvoorbeeld in geval van een ernstige bijwerking, kan dit tijdens het onderzoek wel worden opgezocht. Uit veiligheidsoverwegingen zullen in elke groep in eerste instantie 2 vrijwilligers het onderzoeksmiddel toegediend krijgen. Eén vrijwilliger zal RO7189752 toegediend krijgen en 1 zal placebo toegediend krijgen. Na de toediening wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel in deze 2 vrijwilligers zorgvuldig onderzocht. Als er binnen 24 uur na toediening geen problemen zijn met de veiligheid en verdraagbaarheid, dan zullen de overgebleven 6 vrijwilligers van dezelfde groep het onderzoeksmiddel toegediend krijgen (5 zullen RO7189752 krijgen en 1 zal placebo krijgen). Het onderzoek zal bestaan uit maximaal 6 groepen met elk 8 vrijwilligers. Het is de bedoeling dat vrijwilligers binnen elke groep dezelfde dosis van RO7189752 krijgen en dat de dosis van de ene groep naar de volgende groep wordt verhoogd. Echter, het is mogelijk dat een dosis wordt herhaald of dat een lagere dosis wordt onderzocht. In dat geval zal de extra groep bestaan uit minstens 3 vrijwilligers die RO7189752 krijgen en 1 vrijwilliger die placebo

krijgt. In dit geval zullen alle vrijwilligers het onderzoeksmiddel tegelijkertijd krijgen. Verder is er, op basis van resultaten die tijdens de studie zijn verkregen, de mogelijkheid om de totale dagelijkse dosis in 2 subdoses te splitsen, zodanig dat de tweede toediening van het onderzoeksmiddel 8 tot 12 uur na de eerste toediening van het onderzoeksmiddel zal plaatsvinden. De startdosis voor Groep 1 is 20 milligram (mg). De hoogste totale dagelijkse dosis RO7189752 zal niet meer zijn dan 1500 mg per dag. De dosis zal alleen worden verhoogd als de lagere dosis in de vorige groep goed verdragen is en de Medisch Ethische Toetsingscommissie geen bezwaar heeft. Indien de bijwerkingen naar het oordeel van de onderzoekers onaanvaardbaar zijn, zal het onderzoek worden stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

Alle mogelijke geneesmiddelen veroorzaken nadelige effecten; de mate waarin dit gebeurt, verschilt. Aangezien RO7189752 in dit onderzoek voor het eerst aan mensen zal worden toegediend, zijn tot op heden de nadelige effecten (ook wel *bijwerkingen* genoemd) van RO7189752 bij mensen nog niet gemeld.

Mogelijk heeft de vrijwilliger bijwerkingen van het onderzoeksmiddel of de procedures die in dit onderzoek worden gebruikt. De Sponsor, de verantwoordelijke arts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die kunnen optreden. Bijwerkingen kunnen variëren van mild tot zeer ernstig en kunnen van persoon tot persoon verschillen. Veel bijwerkingen verdwijnen snel nadat de vrijwilliger stopt met dat wat ze veroorzaakt. De vrijwilliger moet met de verantwoordelijke arts praten over eventuele bijwerkingen die hij heeft tijdens deelname aan het onderzoek. Iedereen die deelneemt aan het onderzoek zal zorgvuldig op eventuele bijwerkingen worden gecontroleerd en waar nodig worden verzorgd. De verantwoordelijke arts kan de vrijwilliger medicijnen geven om de bijwerkingen te verminderen.

Mogelijke bijwerkingen ten gevolge van het onderzoeksmiddel

Allergische reacties kunnen met elk medicijn optreden en dit kan in de vorm van jeuk, moeite met ademen, huiduitslag en/of bloeddrukdaling zijn. Als de vrijwilliger een dergelijke reactie ervaart, moet hij dit onmiddellijk aan de verantwoordelijke arts vertellen zodat hij de juiste behandeling kan krijgen.

Zoals eerder vermeld, is RO7189752 een nieuw middel dat nog niet is getest bij mensen. Om deze reden zijn de bijwerkingen bij de mens op dit moment niet bekend.

Effecten op het hart en/of de bloedvaten

- Bij sommige dieren die verschillende enkelvoudige doseringen RO7189752 kregen, werden veranderingen in de elektrische activiteit van het hart waargenomen, die iets duidelijker werden bij hogere doses. Bij de hoogst toegediende dosis werden lichte en heel af en toe toenames in hartslag en een onregelmatige hartslag waargenomen. De doses die in dit onderzoek worden gebruikt, zijn echter veel lager dan die welke aan dieren worden gegeven, en daarom is het niet te verwachten dat dergelijke effecten bij de mens optreden.

De elektrische activiteit van uw hart zal tijdens het onderzoek regelmatig worden gecontroleerd door een hartfilmpje (ECG) te maken en door 48-uurs telemetrie (voor een periode van 24 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel), en de bloeddruk zal met regelmatige tussenpozen worden gemeten.

Effecten met betrekking tot de lever

- Gedurende een dieronderzoek van 4 weken waarin het onderzoeksmiddel dagelijks werd toegediend, werden bij sommige dieren veranderingen in de leverfunctie en toename van het volume en het gewicht van de lever waargenomen bij verschillende doses van het onderzoeksmiddel. Aangezien de afbraak van het onderzoeksmiddel in menselijke levercellen verschilt van de afbraak waargenomen bij dieren, wordt niet verwacht dat deze effecten zullen optreden in het huidige onderzoek waarin enkelvoudige doseringen worden gegeven aan mensen. De leverfunctie zal tijdens het onderzoek regelmatig worden gecontroleerd door bloedmonsters af te nemen voor standaard laboratoriumonderzoek.

Effecten met betrekking tot de schildklier

- Gedurende een dieronderzoek van 4 weken waarin het onderzoeksmiddel dagelijks werd toegediend, werd bij sommige doses verhogingen van het volume en het gewicht van de schildklier waargenomen. Van deze effecten wordt niet verwacht dat ze zullen optreden in het huidige onderzoek waarin enkelvoudige doseringen worden gegeven aan mensen. De schildklierfunctie zal tijdens het onderzoek regelmatig worden gecontroleerd door bloedmonsters af te nemen voor standaard laboratoriumonderzoek.

Effecten voor het ongeboren kind

- Omdat het onderzoeksmiddel schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind, mogen vrouwelijke vrijwilligers niet aan het onderzoek meedoen. Mannelijke vrijwilligers met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden of zwanger zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van 2 vormen van anticonceptie.

Effecten met betrekking tot de testikels

- Bij sommige dieren werd een vergroting op de plaats van de spermaproductie in de testikels waargenomen; dit effect was echter volledig verdwenen nadat de behandeling was gestopt. Geen andere bijwerkingen met betrekking tot de testikels werden waargenomen en de functie van het mannelijke voortplantingssysteem bij dieren werd op geen enkele wijze verminderd.

Effecten met betrekking tot sommige laboratoriumwaarden

- Bij dieren werd een daling van de witte bloedcellen waargenomen bij alle doses van het onderzoeksmiddel. Witte bloedcellen zijn de bloedcellen die het lichaam beschermen tegen infecties en indringers van buiten het lichaam. De afname varieerde echter niet bij verschillende doses en bleef binnen normaalwaarden.
- Bij verschillende diersoorten werden minimale stijgingen van cholesterol of minimale verlagingen van triglyceriden en cholesterol waargenomen. Cholesterol en triglyceriden zijn de vetten in bloed en lichaamsweefsels. De veranderingen

hiervan bij dieren werden echter als gering en niet schadelijk beschouwd. De laboratoriumwaarden, waaronder witte bloedcellen en vetten, zullen tijdens het onderzoek regelmatig worden gecontroleerd door bloedmonsters te nemen voor standaard laboratoriumonderzoek.

Het onderzoeksmiddel kan andere bijwerkingen hebben die op dit moment niet bekend zijn. Als er nieuwe informatie wordt ontdekt die de beslissing van de vrijwilliger om in het onderzoek te blijven zou kunnen veranderen, wordt de vrijwilliger hierover door de verantwoordelijke arts geïnformeerd.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

Bloedafname

Tijdens dit onderzoek zullen kleine hoeveelheden bloed uit een ader worden afgenomen en worden gebruikt voor tests waarmee de verantwoordelijke arts kan zien hoe het met de vrijwilliger gaat. Bloedonderzoek kan pijn veroorzaken als de naald wordt ingebracht en er is een klein risico op blauwe plekken of een infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Zeer zelden kan een verstopping van de ader of een kleine zenuwbeschadiging optreden, resulterend in gevoelloosheid en pijn. Dit zal echter met de tijd verdwijnen. Sommige mensen ervaren duizeligheid, maagklachten of flauwvallen wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Op dagen dat verschillende bloedmonsters worden genomen, wordt een canule (kleine plastic slangetje) in de arm van de vrijwilliger ingebracht met een kleine naald. Deze canule kan de hele dag op zijn plaats blijven en wordt verwijderd voordat de vrijwilliger 's nachts naar bed gaat. Er is een kleine kans op infectie door de canule in de arm te plaatsen, maar alle medische voorzorgsmaatregelen worden genomen om een infectie te voorkomen.

Alles bij elkaar nemen we ongeveer 200 mL bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer afgenomen.

Hartfilmpje (ECG) en telemetrie

Electroden (kleine, plastic pleisters) worden tijdelijk op verschillende delen van het lichaam geplaatst. Er is geen pijn of ongemak tijdens een ECG; het gebied van de huid waarin de ECG-pleisters vastzitten, moet echter worden geschoren en de elektroden kunnen een huidreactie veroorzaken zoals roodheid of jeuk. Het verwijderen van de pleisters kan plaatselijke irritatie van de huid en/of haaruitval veroorzaken, vergelijkbaar met het afnemen van een gewone pleister.

Contactpersonen

Publiek

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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 vrijwilligers
- 18-45 jaar, inclusief
- BMI: 18.0-30.0 kg/m², inclusief
- Niet-rokend of licht-rokend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijgend 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. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-08-2018
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2018

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	EUCTR2018-001249-15-NL
CCMO	NL66585.056.18