

Een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, adaptieve, eenmalige en meervoudige oplopende dosering, placebo gecontroleerde studie om de veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek, pharmacodynamiek, effect van voeding en smaak van RO7017773 na orale toediening in gezonde vrijwilligers te onderzoeken

Gepubliceerd: 16-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel 1, 2 en 3 De veiligheid, verdraagbaarheid of enkelvoudige en meervoudige oplopende doseringen van RO7017773 in gezonde vrijwilligers te onderzoeken Om de PK van RO7017773 in plasma en urine te bepalen. Om de PD effecten van RO7017773 op qEEG te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Communicatiestoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46688

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar PK, PD van RO7017773

Aandoening

- Communicatiestoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Autisme Spectrum Stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme, Autisme Spectrum Stoornis (ASS), geneesmiddelen onderzoek

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel 1, 2 en 3;

Het aantal voorgevallen bijwerkingen en de ernst van de bijwerkingen.

Veranderingen in de vitale paramters, ECG parameters en klinische laboratorium test resultaten tijdens en na toediening van RO7017773.

Veranderingen op de CSSRS

Secundaire uitkomstmaten

Alle delen ;

Farmacokinetiek van RO7017773

Veranderingen in spontane elektrische hersensactiviteit in vergelijking met basismeting gemeten door een qEEG.

Deel 2 a

Farmacokinetiek van RO701773 in een nuchtere en niet nuchtere staat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autismespectrumstoornis (ASS) is een complexe, heterogene neurologische ontwikkelingsstoornis die gekenmerkt wordt door beperkingen in sociale communicatie en interactie, evenals repetitief gedrag en beperkte interesses (diagnostisch en statistisch handboek voor psychische stoornissen [DSM 5]). De geschatte prevalentie van ASS in de Verenigde Staten is 1 op 68 kinderen (CDC, 2014), en naar schatting heeft 1% van de wereldbevolking ASS (WHO, 2013). Er zijn geen farmacologische behandelingen voor deze stoornis. Huidige behandelingen voor de symptomen van ASS kunnen antipsychotica (risperidon en aripiprazol) zijn die worden gebruikt voor de behandeling van prikkelbaarheid die geassocieerd wordt met ASS. Onderzoek suggereert dat een verstoring van de GABAerge signalering (het belangrijkste remmende neurotransmittersysteem in de hersenen) het evenwicht tussen excitatoire/remmende neurotransmissie ten gunste van excitatie verstoort. Aangenomen wordt dat GABAA-alfa-5-receptoren een belangrijke rol spelen in de cognitie, aangezien deze voornamelijk tot expressie komen in de hippocampus bij knaagdieren en mensen, wat belangrijk is voor leer- en geheugenprocessen. RO7017773 is een selectieve gamma-aminoboterzuur type A (GABAA) alpha-5 subunit bevattende receptor positieve allosterische modulator. RO7017773 wordt ontwikkeld voor de behandeling van de twee kerndomeinen van ASS; sociale communicatietekorten en repetitief gedrag. RO7017773 heeft de potentie om GABAerge-signalering te normaliseren in belangrijke hersengebieden die betrokken zijn bij ASS, zonder de bijwerkingen van niet-specifieke GABA-modulatoren (bijvoorbeeld benzodiazepinen).

Doel van het onderzoek

Deel 1, 2 en 3

De veiligheid, verdraagbaarheid of enkelvoudige en meervoudige oplopende doseringen van RO17773 in gezonde vrijwilligers te onderzoeken

Om de PK van RO7017773 in plasma en urine te bepalen.

Om de PD effecten van RO7017773 op qEEG te onderzoeken (behalve in part 2b)

Part 2a

Om de effecten van eten op de PK van een eenmalige dosering van RO7017773 te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Deze studie is drielijkelijk (met gezonde vrijwilligers)

Deel 1 is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, adaptieve, placebo-gecontroleerde eenmalige oplopende dosering studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en

PD van een enkele dosis van orale RO7017773 te onderzoeken. (vrijwilligers in nuchtere staat).

Deel 2 bestaat uit twee delen.

Deel 2a is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, tweedelige (nuchter en niet nuchter) vaststaande volgorde, studie in gezonde deelnemers om het effect van voeding op de PK van RO7017773 te onderzoeken.

Deel 2b is een gerandomiseerde, open-label, eenmalige dosering van RO7017773 studie om de smaak van het middel te onderzoeken.

Deel 3 is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, adaptieve meervoudig oplopende dosering, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van orale RO77017773 te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een studie waarbij RO7017773 voor het eerst bij mensen wordt toegediend om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van enkelvoudige (deel 1) en meervoudige oplopende doseringen (deel 3) RO7017773 te onderzoeken. Daarnaast wordt onderzocht of eten effect heeft op de PK en PD van RO7017773 (deel 2a) en wordt de smaak van RO7017773 (deel 2b) beoordeeld. Voor deze studie worden gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers tussen de 18 en 55 jaar (inclusief) geïnccludeerd om een duidelijker beeld te kunnen vormen van de distributie en biologische activiteit van RO7017773 aangezien de kans op de aanwezigheid van ziekten die van invloed hierop kunnen zijn in deze populatie kleiner is. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat gezonde deelnemers geneesmiddelen gebruiken die kunnen interfereren met de PD en PK van RO7017773. De studie is zo opgezet dat de veiligheid en verdraagbaarheid van het middel eerst in lage doseringen bepaald wordt voordat de dosering verhoogd wordt. Doses kunnen worden aangepast (verhoogd, verlaagd of herhaald) of tussenliggende doses kunnen onderzocht worden, afhankelijk van de veiligheids-, PK- en Neurocart- en EEG-gegevens (tot voorspelde Tmax) van elke dosis. Om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen, zijn aanvullende monitoring / beoordelingen geïmplementeerd op basis van de bevindingen die zijn gerapporteerd in preklinische studies. De vrijwilligers zullen voor de uitvoering van de studie op de klinische afdeling van het onderzoekscentrum verblijven tot 48 uur na de laatste dosering. De veiligheid en tolerantie zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gevolgd. Verdraagzaamheid zal worden beoordeeld aan de hand van de voorgevallen bijwerkingen (bijvoorbeeld verandering in eetlust, hypoactiviteit of slaperigheid) cognitieve veranderingen, en door observatie van de deelnemers.

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)

1. In staat zijn om schriftelijke toestemming te geven en om de studie eisen te voldoen volgens de ICH regels en zich aan de huisregels van het centrum te kunnen houden.
 2. Vrijwilligers met een leeftijd tussen 18 en 55, inclusief, bij de keuring.
 3. Gezonde vrijwilligers beoordeeld door de onderzoeker. De gezondheid wordt bepaald door afwezigheid van actieve of chronische ziektes bepaald aan de hand van de medische geschiedenis, een volledig lichamelijke onderzoek, ECG, hematologie , serologie en analyses van de urine.
 4. BMI tussen 18 en 30 kg/m² (inclusief).
- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers
- De anticonceptie- en onthoudingsvereisten zijn bedoeld om blootstelling van een embryo aan het onderzoeksmiddel te voorkomen. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding van de

mannelijke deelnemer moet worden geëvalueerd in relatie tot de duur van de klinische studie en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding en onthouding zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

e) Vrouwelijke deelnemers

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als zij niet zwanger is (zie bijlage 5), geen borstvoeding geeft, en de volgende voorwaarde voldoet:

* Onvruchtbare vrouwen (WONCBP), zoals gedefinieerd in bijlage 5, die:

- een negatieve zwangerschapstest (bloed) hebben binnen de 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosering

f) Mannelijke deelnemers

Die instemmen om tijdens de behandelingsperiode tot minstens 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel,

* te blijven onthouding (onthoud jezelf van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik contraceptieve maatregelen zoals een condoom, met vruchtbare vrouwen (WOCBP, zoals gedefinieerd in deel 1 van 5) of zwangere partners, om zo te voorkomen dat het embryo wordt blootgesteld.

* geen sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke aandoening of ziekte die naar voren komt uit de medische keuring / lichamelijk onderzoek welke de vrijwilliger ongeschikt maakt voor de studie of de vrijwilliger voor een onnodig risico stelt, of interfereert met de mogelijkheid van de deelnemer om de studie te voltooien, als beoordeeld door de onderzoeker.
2. Een medische aandoening die de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van geneesmiddelen beïnvloedt. Dit omvat een chirurgische voorgeschiedenis van het maagdarmkanaal die de maagmotiliteit beïnvloedt of het maag-darmkanaal verandert.
3. Voorgeschiedenis van een klinisch significante gastro-intestinale, renale, hepatische, bronchopulmonale, neurologische, psychiatrische, cardiovasculaire, endocrinologische, hematologische of allergische aandoening, metabole stoornis, hypofertiliteit, kanker of cirrose.
4. Gebruik van psychoactieve medicatie of medicijnen, waarvan bekend is dat ze effect hebben op het CZS of de bloedtoevoer, binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosering (of binnen 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd van de medicatie) voorafgaand aan de eerste dosering (wat het langst is).
5. Voorgeschiedenis van convulsies (andere dan goedaardige febriele convulsies van de kindertijd), waaronder epilepsie, of voorgeschiedenis van significant cerebraal trauma of CNS-infecties (bijvoorbeeld meningitis).
6. Geschiedenis of huidige significante opthalmologische of neurologische aandoeningen die een negatieve invloed zouden kunnen hebben op de oogbewegingsbeoordelingen.
7. Een voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid (bijv. Geneesmiddelen, hulpstoffen) of allergische reacties.
8. Elke ernstige ziekte binnen een maand vóór het screeningsonderzoek of een met koorts gepaard gaande ziekte binnen een week voorafgaand aan de keuring en tot de eerste

toediening van het studiegeneesmiddel.

9. Abnormale bloeddruk, gedefinieerd (op basis van het gemiddelde van $> / = 3$ opeenvolgende metingen) systolische bloeddruk (SBP) van meer dan 140 of minder dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg.
10. Abnormale polsfrequentie, gedefinieerd (gebaseerd op het gemiddelde van $> / = 3$ opeenvolgende metingen) rustpolsfrequentie van meer dan 100 of minder dan 40 spm.
11. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ECG-afwijkingen vóór toediening van het studiegeneesmiddel (bijv. PQ / PR-interval > 210 ms, QTcF > 450 ms (> 470 ms vrouwtjes) of cardiovasculaire aandoeningen (bijv. Hartinsufficiëntie, coronaire hartziekte, cardiomyopathie, congestief hartfalen, familiegeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van plotselinge dood).
12. Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtestresultaten (waaronder lever- en nier waardes, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens screening worden uitgevoerd, worden herhaald voor randomisatie om te bevestigen dat ze in aanmerking komen.
- 13.
14. Huidige of chronische leveraandoeningen, of bekende hepatische of galafwijkingen (met uitzondering van het syndroom van Gilbert of asymptomatische galstenen).
15. Deelnemers die, naar mening van de onderzoeker, een zelfmoord- of moorddadig risico vormen, of een deelnemer met een voorgeschiedenis van suïcidale of moorddadige pogingen.
16. Gebruik van medicatie met of zonder recept, ,inclusief kruidenmedicijnen binnen 30 dagen voorafgaand aan de dosering.
17. Deelnemers die waarschijnlijk medicatie nodig hebben tijdens de onderzoeksperiode (inclusief voor tandheelkundige aandoeningen).
18. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening, zoals berekend vanaf de dag van de follow-up van de vorige studie, of meer dan 4 keer per jaar.
19. Positieve test voor drugsgebruik of alcohol.
20. een positieve zwangerschapstest bij vrouwelijke deelnemers.
21. Geïnficeerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en / of positieve humane hiv-antilichamen.
22. Positief voor hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV), aanwezigheid van hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) of positief hepatitis C antilichaamtestresultaat bij keuring of binnen 3 maanden voorafgaand aan het starten van de eerste dosering.
23. Dieetbeperkingen die het gebruik van gestandaardiseerde maaltijden verbieden.
24. Gebruik van verboden medicijnen en voedsel vóór aanvang van de studie en tijdens het onderzoek.
25. Elke verdenking of geschiedenis van alcoholmisbruik en / of vermoeden van regelmatige consumptie van drugs of een voorgeschiedenis of behandeling van een afhankelijkheidsstoornis.
26. Gevoeligheid voor een van de onderzoeksmiddelen, of componenten daarvan, of geneesmiddel- of andere allergie die, naar de mening van de onderzoeker, de deelname aan het onderzoek contra-indiceert.
27. Deelnemers die dagelijks meer dan 5 sigaretten roken en niet in staat of niet bereid zijn om niet te roken tijdens de opname in de klinische afdeling.
28. Deelnemers die meer dan 500 ml bloed hebben gedoneerd of significant bloedverlies

hebben gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring.

29. Deelnemers onder gerechtelijk toezicht, voogdijschap of curatorschap.

30. Contra-indicaties voor MRI-scans (inclusief maar niet beperkt tot claustrofobie, pacemaker, kunstmatige hartkleppen, cochleaire implantaten, aanwezigheid van lichaamsvreemde metalen objecten in het hoofd of lichaam, intracraniële vasculaire clips, enz.). Of eventuele hersen / hoofdafwijkingen die MRI-geschiktheid beperken. Elke sensorische beperking zoals doofheid en verminderde gezichtsscherpte die niet kan worden gecorrigeerd in de fMRI-scanner.

31. Contra-indicatie voor TMS-EEG (inclusief, maar niet beperkt tot, een voorgeschiedenis van epilepsie of koortsstuipen, een metalen voorwerpen in hersenen of schedel, met een cochleair implantaat of geïmplanteerde diepe hersenstimulator, abnormaal slaappatroon (bijv. werkend in nachtdiensten), rustmotordrempel (rMT) van meer dan 83% van de maximale stimulatoroutput zoals gemeten met TMS-EMG tijdens screening.

32. Voldoen aan een van de MRI-contra-indicaties op de standaardradiografiescreeningsvragenlijst.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-12-2017
Aantal proefpersonen:	184
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO07017773

Generieke naam: n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2018
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-002764-40-NL

NL63769.056.17