

Een veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en pilot voedsel­effect studie van enkel- en meervoudige oplopende doseringen van LY3526318 in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 06-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primair (deel A) Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY3526318 in gezonde vrijwilligers na een enkele orale dosering
Primair (deel B) Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY3526318 in gezonde vrijwilligers na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LY3526318 SAD/MAD and pilot FE

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

chronische pijn

Aandoening

Chronic pain

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LY3526318, PK, SAD/MAD, Voedsel Effect

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid/verdraagbaarheid: AE/SAEs

Secundaire uitkomstmaten

Plasma PK: AUC/Cmax/Tmax

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LY3526318 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van chronische (aanhoudende) pijn. De huidige behandelopties bestaan uit zogenaamde niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) en therapieën gebaseerd op opioïden. Nadelen van deze behandelstrategieën zijn dat NSAID's door veel patiënten niet volledig effectief worden bevonden en dat opioïden verslavend zijn en ongewenste effecten kunnen hebben op het functioneren van de hersenen. LY3526318 heeft een ander werkingsmechanisme door het remmen van een eiwit dat *transiënt receptor protein ankyrin 1* (TRPA1) wordt genoemd. Dit TRPA1 komt voor op zenuwcellen die pijnprikkels doorgeven.

Doel van het onderzoek

Primair (deel A)

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY3526318 in gezonde vrijwilligers na een enkele orale dosering

Primair (deel B)

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY3526318 in gezonde

vrijwilligers na meervoudige eenmaal daagse orale doseringen voor 14 dagen

Secundair (deel A)

Het evalueren van de plasma farmacokinetiek van LY3526318 in gezonde vrijwilligers na een enkele orale dosering

Secundair (deel B)

Het evalueren van de plasma farmacokinetiek van LY3526318 in gezonde vrijwilligers na meervoudige eenmaal daagse orale doseringen voor 14 dagen

Onderzoeksopzet

Deel A:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 of 2 (Groep 3 [alleen vrouwen] en Groep 4) periodes waarin de vrijwilliger gedurende 4 dagen (3 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Als de vrijwilliger meedoet in Groep 7 bestaat het onderzoek uit 3 periodes waarin de vrijwilliger elke periode gedurende 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Dag 1 (van beide periodes voor Groepen 3 en 4) is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 3 of Dag 4 van het onderzoek (van elke periode indien van toepassing). Tussen de 2 toedieningen van Groep 3 zal tenminste 4 weken zitten. Voor Groep 3 zal Periode 2 niet starten voordat de resultaten van Periode 1 van Groep 4 bekend zijn. Voor Groep 4 zal er tussen de 2 toedieningen tenminste 8 weken zitten en Periode 2 zal niet starten voordat de resultaten van Groep 6 bekend zijn. Tussen de 2 toedieningen van Groep 7 zal tenminste 1 week zitten.

Deel B:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 16 dagen (15 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 15.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt LY3526318 of placebo éénmalig (per periode voor vrouwen in Groep 3) / éénmaal per dag gedurende 14 dagen als capsule(s) via de mond met 240 milliliter (mL) water. In Groep 3 en 4 zullen alle vrijwilligers in Periode 1 het onderzoeksmiddel op een nuchtere maag krijgen (geen ontbijt), en in Periode 2 (alleen vrouwen voor Groep 3) zullen vrijwilligers het onderzoeksmiddel krijgen na een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling. Het vetrijk ontbijt moet precies op tijd worden begonnen en binnen 30 minuten in zijn geheel opgegeten moet worden. In Groep 7 krijgen alle vrijwilligers het onderzoeksmiddel 1 keer na

een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling in Periode 1, 30 minuten voor een vetrijk ontbijt in Periode 2, en 1 uur voor een vetrijk ontbijt in Periode 3. Het vetrijk ontbijt moet precies op tijd worden begonnen en binnen 30 minuten in zijn geheel opgegeten moet worden. Uit veiligheidsoverwegingen zal in Groep 1 in eerste instantie 2 vrijwilligers het onderzoeksmiddel toegediend krijgen. Eén vrijwilliger zal LY3526318 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 48 uur na toediening geen problemen zijn met de veiligheid en verdraagbaarheid, dan zullen de overgebleven 6 vrijwilligers in dezelfde groep het onderzoeksmiddel toegediend krijgen (5 zullen LY3526318 krijgen en 1 zal placebo krijgen).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen veroorzaken.

Omdat LY3526318 in Deel A van dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van LY3526318 bij mensen bekend. LY3526318 is wel uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren

Bij de eerste groepen die gedoseerd werden in deze studie zijn de volgende klachten misschien gerelateerd aan (veroorzaakt door) het onderzoeksmiddel, omdat ze optraden vlak na doseren: slapeloosheid, hoofdpijn, licht in het hoofd, misselijkheid, lage rugpijn, dunne ontlasting, boeren, en het koud hebben. Al deze klachten waren mild. Omdat de resultaten nog steeds geblindeerd zijn, is het nog niet bekend of de vrijwilligers, die last hadden van deze klachten, placebo of LY3526318 kregen.

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Mogelijke ongemakken als gevolg van procedures

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule (slangetje in een ader in de arm) kunnen pijn doen of een bloedingstoring geven.

In totaal zal ongeveer 90 milliliter (mL) (140 mL voor Groep 3 [alleen vrouwen], en Groep 4) of 230 mL (Groep 7) bloed worden afgenomen. Deze hoeveelheid veroorzaakt geen problemen bij volwassenen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op armen, borst en benen van de vrijwilliger geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Groep 3 (alleen vrouwen), Groep 4 en Groep 7: Het vetrijk ontbijt is een groot ontbijt, met onder andere 2 gebakken eieren, gebakken aardappels en spek. De vrijwilliger dient dit ontbijt helemaal op te eten. Met name voor kleinere

eters kan het moeite kosten om dit ontbijt volledig op te eten.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

McCarty Street 307
Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

McCarty Street 307
Indiana 46285
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)

1. Leeftijd tussen 18 en 65 jaar, inclusief.

Deel A, cohorten 10, 50 en 100mg (bevat zowel mannen als vrouwen, mannen doen mee tot en met de 100mg dosering):

2. Gezonde mannelijke vrijwilligers (inclusief zelf-gerapporteerd chirurgisch steriel), op basis van medische geschiedenis en lichamelijk onderzoek moeten akkoord gaan met de volgende regels:
- a. Wanneer de persoon seks heeft met een vruchtbare vrouw, dan moeten de man en de vrouw gebruik maken van 2 hoog-effectieve manieren van anticonceptie (1 hiervan moet een mannelijke barriere methode zijn zoals een latex of polyethuraan condoom) vanaf eerste dosering tot en met 90 dagen na de laatste dosering.
 - b. Niet chirurgisch steriele mannen mogen geen sperma doneren vanaf de eerste dosering tot en met 90 dagen na de laatste dosering.

Alle deel A en B cohorten: 10, 50, 100, 400, 800 en 1000mg (vrouwen kunnen meedoen aan alle cohorten):

3. Vrouwelijke vrijwilligers mogen niet zwanger of lacterend zijn, of zijn niet vruchtbaar (chirurgisch gesterriliseerd of fysiologisch niet in staat zwanger te worden, of postmenopausaal met amenorroe van ten minste 12 opeenvolgende maanden. Een zwangerschapstest zal worden uitgevoerd bij alle vrouwelijke vrijwilligers door middel van een serum zwangerschapstest bij screening, binnenkomst in de kliniek en bij de laatste studie visite. FSH wordt getest bij screening voor alle vrouwelijke deelnemers.

Vrouwelijke vruchtbare vrouwen met een mannelijke vruchtbare partner moeten willens en in staat zijn om anticonceptie te gebruiken vanaf binnenkomst tot 30 dagen na de laatste visite.

Seksueel actieve vrijwilligers moeten een combinatie van 2 onderstaande anticonceptie methoden gebruiken, met ten minste 1 onderstaande barriere methode:

- a. Hormonale anticonceptie (oraal, transdermale pleisters, vaginaal of injecties)
- b. Spiraal met of zonder hormonen
- c. Condoom (barriere methode)
- d. Diafragma of cervicale kap
- e. Geheel onthouding

Deze methoden van anticonceptie zijn niet van toepassing voor deelnemers in relaties met dezelfde sekse.

4. BMI tussen 18 en 32 kg/m²

5. Toestemmingsformulier getekend voor studie-specifieke procedures

6. Betrouwbaar en willens om zichzelf vrij te maken voor de duur van de studie en bereid zich aan de kliniek procedures te houden.

7. Heeft klinische laboratorium resultaten die binnen de normaal waarden van de populatie of kliniek vallen, of resultaten met acceptabele afwijkingen die als niet klinisch significant worden beschouwd door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Momenteel deelnemend aan een andere klinische studie of ander medisch onderzoek wat tegelijkertijd medisch of wetenschappelijk niet mogelijk is in combinatie met deze studie.
2. Eerder meegedaan aan een onderzoek met het huidige onderzoeksmiddel.
3. Geschiedenis of aanwezigheid van een medische aandoening, inclusief maar niet gelimiteerd tot cardiologische, hepatische, respiratoire, hematologische, endocriene, psychiatrische of neurologische aandoeningen, convulsies of nadere klinisch significante laboratorium resultaten die volgens de onderzoeker een medisch probleem aantonen.
4. Een gevaar voor zichzelf volgens de onderzoeker, of 'ja' hebben geantwoord op vragen 4 of 5 in de C-SSRS vragenlijst en de ideevorming en het gedrag vond plaats in de afgelopen 6 maanden.
5. Abnormaliteit in de 12-lead ECG welke volgens de onderzoeker een risico vormt voor deelname in de studie. Ook worden vrijwilligers met de volgende bevindingen uitgesloten voor deelname:
 - a. Frederica's gecorrigeerde QT interval $>450\text{msec}$ voor mannen en $>470\text{msec}$ voor vrouwen. De ECG mag eenmaal herhaald worden indien nodig.
6. Geschiedenis van klinisch significante meerdere of ernstige medicatie allergieën of ernstige hypergevoeligheid na behandeling, die volgens de onderzoeker het onderzoek kan belemmeren.
7. Directe familie van kliniek personeel mag niet deelnemen in de studie. Echtgenoot, ouder, kind of broer/zus (biologisch of legaal geadopteerd) vallen hier onder.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 21-06-2019
Aantal proefpersonen: 84
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-01-2020
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	EUCTR2019-001902-80-NL
CCMO	NL70175.056.19