

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde, single-center, cross-over studie om de farmacodynamische, farmacokinethische, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen te onderzoeken van padsevoniol in gezonde vrijwilligers die ethanol of cannabidiol toegediend krijgen.

Gepubliceerd: 19-06-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair- Deel A: Evaluatie van farmacodynamische (PD) interactie tussen steady-state behandeling met padsevoniol (PSL) en ethanol- Deel B: Evaluatie van de farmacokinetische (PK) interactie tussen steady-state behandeling met padsevoniol (PSL) en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49954

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Padsevoniol interactie studie met ethanol of cannabidiol

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, epileptische insulten.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cannabidiol, Epilepsie, Ethanol, Interactie, Padsevonil

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

1. Percentage smooth pursuit eye movements tijdens deel A
2. Cmax voor padsevonil tijdens deel B
3. Cmax voor cannabidiol tijdens deel B
4. AUC0-tau voor padsevonil tijdens deel B
5. AUC0-tau voor cannabidiol tijdens deel B.

Secundaire uitkomstmaten

1. Ethanol dosis toegediend over tijd tijdens deel A
2. Cmax voor padsevonil tijdens deel A
3. AUC0-tau voor padsevonil tijdens deel A
4. T1/2 voor padsevonil tijdens deel B
5. T1/2 voor cannabidiol tijdens deel B
6. CLss/F voor padsevonil tijdens deel B
7. CLss/F voor cannabidiol tijdens deel B
8. Saccadische pieksnelheid om sedatie te bepalen tijdens deel A

9. Saccadische pieksnelheid om sedatie te bepalen tijdens deel B
10. Adaptieve tracking om visuo-motorische controle en waakzaamheid te beoordelen tijdens deel A
11. Adaptieve tracking om de visuo-motorische controle en waakzaamheid te beoordelen tijdens deel B
12. Smooth pursuit (%) om de oogcoördinatie te beoordelen, alleen voor deel B
13. Lichaamsslingering om de houdingsstabiliteit te beoordelen tijdens deel A
14. Lichaamsslingering om de houdingsstabiliteit te beoordelen tijdens deel B
15. Aantal deelnemers met bijwerkingen tijdens deel A
16. Aantal deelnemers met bijwerkingen tijdens deel B
17. Aantal deelnemers met ernstige bijwerkingen tijdens deel A
18. Aantal deelnemers met ernstige bijwerkingen tijdens deel B
19. Aantal deelnemers met behandelingsgerelateerde bijwerkingen tijdens deel A
20. Aantal deelnemers met behandelingsgerelateerde bijwerkingen tijdens deel B
21. Aantal deelnemers met bijwerkingen dat leidde tot stopzetting van het onderzoek tijdens deel A
22. Aantal deelnemers met bijwerkingen dat leidde tot stopzetting van het onderzoek tijdens deel B

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Padsevonil (PSL) is een nieuwe chemische entiteit die wordt ontwikkeld als aanvullende behandeling voor medicament-resistente focale aanvallen bij patiënten met epilepsie, een ziekte met een nood voor adequate behandeling. PSL heeft een uniek werkingsmechanisme door met hoge affiniteit op de

presynaptische versicle protein 2 isovormen te werken, en tegelijkertijd effect te hebben op de postsynaptische cBZR plaatsen op de GABA-A receptor.

Epilepsie wordt vaak gelijktijdig met meerdere medicatie behandeld. Geneesmiddelinteracties moeten daarom in een vroeg stadium worden onderzocht, evenals de interactie met CZS-werkende en veelgebruikte middelen zoals alcohol. Alcohol is een van de meest (mis)bruikte producten in de wereld, en er is van bekend dat het een effect op het CZS heeft. Een PD interactie met PSL wordt daarom mogelijk geacht, en deze moet worden onderzocht. Cannabidiol (CBD), in de vorm van Epidiolex, is recent geregistreerd als behandeling tegen epilepsie in Amerika. Aangezien studies hebben aangetoond dat CBD een potente onderdrukker van bepaalde CYP-enzymen is, PSL door deze zelfde route wordt afgebroken en beide stoffen mogelijk als behandeling voor dezelfde patientpopulatie zullen dienen, wordt deze studie uitgevoerd om de mogelijke effecten op PK/PD, veiligheid en tolerantie te observeren, wanneer PSL in combinatie met CBD, of alcohol, wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Primair

- Deel A: Evaluatie van farmacodynamische (PD) interactie tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en ethanol
- Deel B: Evaluatie van de farmacokinetische (PK) interactie tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en cannabidiol (CBD)

Secondair

- Deel A: Evaluatie van farmacokinetische (PK) interactie tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en ethanol
- Deel B: Evaluatie van de farmacokinetische (PK) interactie tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en cannabidiol (CBD)
- Deel A en B: Evaluatie van farmacodynamische (PD) interactie tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en ethanol of tussen steady-state behandeling met padsevonil (PSL) en cannabidiol (CBD)
- Delen A en B: Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van padevonil (PSL) bij studie-deelnemers die gelijktijdig ethanol of cannabidiol (CBD) kregen

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, single-center, cross-over studie om de PD, PK, veiligheid en verdraagbaarheid van steady-state behandeling van PSL te evalueren bij gezonde studiedeelnemers die ofwel ethanol (deel A) of steady-state behandeling van CBD (deel B).

Deelnemers aan het onderzoek die deel A van de studie meedoen, komen niet in aanmerking om aan deel B mee te doen; evenzo komen studiedeelnemers die aan deel B hebben meegedaan niet in aanmerking om aan deel A mee te doen, en vice

versa.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Padsevonil, placebo van padsevonil, ethanol, placebo van ethanol, cannabidiol

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen hebben de klinische farmacologie en klinische onderzoeken met betrekking tot geneesmiddelresistente epilepsie aangetoond dat het AE-profiel van PSL in het algemeen consistent is met de farmacologische activiteit van het product en zoals verwacht in de context van vroege dosisescalatiestudies bij gezonde studiedeelnemers en patiënten met epilepsie. De veiligheidsbevindingen tot op heden suggereren dat de AE's waarvan proefpersonen die enkelvoudige en herhaalde doses PSL gebruikten, hoofdzakelijk beperkt waren tot CZS-effecten. De AE's leken dosisafhankelijk in frequentie en intensiteit, zelflimiterend en verminderde gedurende de eerste paar dagen na toediening.

De gezonde deelnemers aan de studie die in dit onderzoek zijn opgenomen, ontvangen geen medisch voordeel van deelname. De risico's van deelname aan het onderzoek zullen tot een minimum worden beperkt door selectie van geschikte dosisniveaus, selectie van geschikte onderzoeksdeelnemers gedefinieerd door de opname/exclusiecriteria en veiligheidsbewaking.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Allee de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Allee de la Recherche 60
Brussels 1070
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)

- De deelnemer moet tussen de 18 en 55 jaar oud zijn, op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
- Deelnemers die duidelijk gezond zijn, bepaald door medische evaluatie, waaronder medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en hartbewaking.
- Deelnemer moet ervaring hebben met alcoholgebruik en moet daarom bekend zijn met de effecten en in staat zijn om normale hoeveelheden alcohol die te verdragen.
- Deelnemer heeft een lichaamsgewicht van minstens 50 kg (mannen) of 45 kg (vrouwen) en een body mass index (BMI) van 18 tot 30 kg / m² (inclusief)
- Deelnemers zijn man of vrouw:
Een mannelijke deelnemer moet ermee instemmen om anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in het protocol tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 7 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling en zich onthouden van het doneren van sperma tijdens deze periode
Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - +Geen vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) zoals gedefinieerd in het protocol OF
 - +Een WOCBP die ermee instemt om de contraceptieve richtlijnen in het protocol te volgen tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
- Deelnemer moet in staat zijn geschreven informed consent te kunnen geven zoals beschreven in appendix 1 (sectie 10.1 van het protocol), waaronder het zich houden aan de regels en richtlijnen die beschreven staan in het informed consent document (ICD).
- Deelnemer moet betrouwbaar worden geacht en zich aan het protocol moeten kunnen

houden, naar oordeel van de onderzoeker, en kan voldoende communiceren met de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Deelnemer heeft een medische of psychiatrische conditie die, volgens de onderzoeker, het vermogen van de deelnemer om mee te doen aan het onderzoek kan bemoeilijken of zelfs compromitteren, zoals een voorgeschiedenis van schizofrenie, andere psychotische aandoeningen, bipolaire stoornissen, of zware unipolaire stoornissen. Het voordoen van een potentiële exclusie gebaseerd op de psyche wordt gebaseerd op de psychiatrische voorgeschiedenis die bij de keuring wordt gedaan.

- Deelnemer heeft voorgeschiedenis of aanwezigheid van cardiovasculaire, respiratoire, hepatische, renale, gastro-intestinale, endocrinologische, hematologische of neurologische aandoeningen die de absorptie, het metabolisme of de uitscheiding van geneesmiddelen significant kan veranderen; een risico vormt bij het nemen van de onderzoeksinterventie; of interfereren met de interpretatie van gegevens.

- Deelnemer heeft een geschiedenis van chronisch alcohol- of drugsmisbruik in de afgelopen 6 maanden of de aanwezigheid van drugs- of alcoholverslaving bij screening of dag -1 of positieve tests voor alcohol en/of drugs bij screening of dag -1.

-Deelnemer heeft een positieve drug screen voor de start van de studie (op zijn minst getest op: amfetamines, barbituraten, cocaine, opiaten, cannabinoïden, benzodiazepinen).

- Deelnemer heeft een bekende overgevoeligheid voor componenten van de studiemedicatie of vergelijkbare geneesmiddelen (en/of een onderzoeksinstrument) zoals vermeld in dit protocol.

-Deelnemer heeft een abnormale bloeddruk.

-Deelnemer heeft een levenslange voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen (inclusief een daadwerkelijke poging, geïnterrumpeerde poging of gestaakte poging) of heeft suicidale gedachten gehad in de afgelopen 6 maanden als gezien door een positief antwoord ('ja') op vraag 4 of vraag 5 van de 'screening/baseline' versie van de C-SSRS bij de screening.

- Deelnemer heeft een geschiedenis van onverklaarde syncope of een familiegeschiedenis van plotseling overlijden als gevolg van lang QT-syndroom.

- Deelnemer heeft binnen de afgelopen 5 jaar lymfomen, leukemie of andere maligniteiten, behalve basale of squameuze epitheliale carcinomen van de huid die zijn gereseceerd zonder bewijs van gemetastaseerde ziekte gedurende 3 jaar.

- Deelnemer heeft voorbij of beoogd gebruik van vrij verkrijgbare of voorgeschreven medicatie inclusief kruidenmedicijnen binnen 2 weken of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering. Specifieke medicatie zoals beschreven in sectie 6.5.1. is toegestaan.

- Deelnemer heeft leverenzyminducerende geneesmiddelen (bijv. glucocorticoiden,

phenobarbital, isoniazid, phenytoine, rifampicine etc.) gebruikt binnen 2 maanden voorafgaand aan de dosering. Bij twijfel dient de medical monitor geconsulteerd te worden.

- Deelnemer heeft eerder PSL toegediend gekregen in deze of een andere studie.
- Deelnemer heeft in een andere studie met een IMP (en/of een onderzoeksapparatuur) binnen 30 dagen of 5 half-lives (welke langer is) deelgenomen, of doet momenteel aan een andere studie met een IMP (of onderzoeksapparatuur) mee.
- Deelnemer heeft alanine transaminase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) of alkalische fosfatase (ALP) > 1,0x bovengrens van normaal (ULN).
- Deelnemer heeft bilirubine >1.0xULN (geïsoleerd bilirubin >1.0ULN is acceptabel als gefractioneerd en direct bilirubine <35% is).
- Deelnemer heeft huidige of chronische geschiedenis van leverziekte of bekende lever- of galafwijkingen (met uitzondering van het syndroom van Gilbert of asymptomatische galstenen).
- Deelnemer heeft een klinisch relevante elektrocardiogram (ECG) bevinding bij het screeningsbezoek of bij de baseline. Studiedeelnemer heeft een abnormaliteit in het 12-leads ECG dat, naar de mening van de onderzoeker, een verhoogd risico geeft bij studiedeelnemer. Daarbij worden alle studiedeelnemers met een van de volgende bevindingen geëxcludeerd: (a) QT interval gecorrigeerd voor hartslag gebruik makend van Bazett's formule (QRcB) of Fridericia's formule (QTcF) >450ms in deelnemers in 2 van de 3 ECG metingen; (b) andere conductie abnormaliteiten (gedefinieerd als PR interval > of= 220ms); (c) onregelmatige ritmes, anders dan sinus arrhythmia's, of incidenteel, zeldzaam supraventriculaire of zeldzame ventriculaire ectopische slagen. In geval van out-of-range resultaat is 1 her-meting toegestaan. Als deze wederom buiten bereik is, kan de deelnemer niet worden geïnccludeerd.
- Deelnemer heeft andere klinische laboratoriumuitslagen buiten de lokale referentie waardes die als klinisch significant worden beoordeeld door de onderzoeker. In het geval van onzekerheid mogen out-of-range labwaarden eenmaal her-test worden. Als labwaardes buiten de referentie waardes als niet klinisch significant worden beoordeeld door de onderzoeker, mag de studiedeelnemer deelnemen aan de studie. Dit soort inclusies moeten wel met toestemming van de UCB studie arts.
- Deelnemer heeft de aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) bij screening.
- Deelnemer heeft een positief hepatitis C-antilichaamtestresultaat bij screening.
- Deelnemer heeft een positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV) antilichaam bij screening.
- Deelnemer heeft een bloed of plasma donatie gedaan of had vergelijkend bloedverlies (>450mL) binnen de laatste 90 dagen voor de screening. Bloeddonatie tijdens de studie is niet toegestaan.
- Deelnemer heeft een cafeïneconsumptie van meer dan 600mg/dag (200mL koffie bevat ongeveer 100mg cafeïne. 200mL zwarte thee bevat ongeveer 30mg en 200mL cola bevat ongeveer 20mg).
- Deelnemer rookt meer dan 5 sigaretten per dag (of gelijkwaardig) of heeft dit de afgelopen 6 maanden voor de screening gedaan. Roken is vanaf 48 uur voor de

CNS metingen niet toegestaan.

-Deelnemer neemt grapefruit, passievrucht of pawpaw tot zich (als drank, fruit of supplement) binnen 72 uur voor elke IMP toediening. Als dit bij het begin van de studie zo is, mag de deelnemer herkeurd worden.

- Vrouwelijke deelnemers met een positieve zwangerschapstest, plannen om tijdens de studie zwanger te worden, of die borstvoeding geven.

-Studiedeelnemer heeft een dieet dat duidelijk anders is van de 'normale' proteïne-, carbohydraat- en vet-inname, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

- Studiedeelnemer heeft een plotselinge en/of extreme verandering in lichamelijke activiteit binnen twee weken voor de screening.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-07-2019
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Padsevonil
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2020

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	EUCTR2019-000703-32-NL
CCMO	NL69595.056.19