

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisafhankelijke partieel-blok cross-over studie om het effect van intraveneuze oliceridine op de werking van het CZS en de nociceptieve drempels bij gezonde proefpersonen te onderzoeken, in vergelijking met morfine.

Gepubliceerd: 16-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair Het evalueren van de effecten van oliceridine na IV bolus dosis toediening op neurocognitief functioneren, in vergelijking met morfine en placebo  
Secundair Het evalueren van de effecten van oliceridine na IV bolus dosis toediening op...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50676

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Oliceridine effecten op CNS en pijn

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Acute pijn, pijn

## **Aandoening**

Acute Pain

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Trevena Inc.

**Overige ondersteuning:** Trevena Inc.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** CNS werking, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Oliceridine

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

o Saccadische oogbeweging: pieksnelheid (°/s)

### **Secundaire uitkomstmaten**

o Saccadische oogbeweging: reactietijd (s), onnauwkeurigheid (%)

o Vloeiende oogbewegingen volgen: percentage van de tijd dat de ogen van de proefpersonen het doel vloeiend nastreven (%)

o Pupillometrie (pupil/iris ratio): pupilvernauwing tov baseline (mm)

o Adaptief volgen: gemiddelde prestatie (%)

o Lichaamszwaai: antero-posterieure zwaai (mm)

o Symbol-cijfer substitutietest (SDST): totaal aantal juiste en onjuiste antwoorden, gemiddelde reactietijd voor 1e SDST-proef tot 36e SDST-proef

o Visueel analoge schaal (VAS) Bond & Lader (alertheid, stemming, kalmte) (mm)

o VAS Bowl (interne perceptie, externe perceptie, \*high voelen\*) (mm)

o Koudedruktest

-Pijndetectiedrempel (PDT) (s)

-Pijntolerantiedrempel (PTT) (s)

-Gebied boven de curve (AAC) (s\*mm)

-Post-test VAS (mm)

o De maximale waargenomen plasmaconcentratie ( $C_{max}$ )

o Tijd om  $C_{max}$  te bereiken ( $t_{max}$ )

o Het gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot het tijdstip van de laatst kwantificeerbare concentratie ( $AUC_{last}$ )

o Het gebied onder de concentratietijdcurve van tijdstip nul tot 12 uur ( $AUC_{0-12}$ )

o Het gebied onder de concentratietijdcurve vanaf het tijdstip nul en geëxtrapoleerd vanaf het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie tot oneindig ( $AUC_{inf}$ )

o De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )

o Andere parameters, waaronder verdelingsvolume ( $V_z$ ), klaring (CL) en andere parameters, naar gelang van het geval, alsmede dosisafhankelijke parameters kunnen worden bepaald

o EC50 en Emax voor de effecten van oliceridine en morfine op NeuroCart-metingen en de koude-druktest, zoals bepaald door PK/PD-modellen

o Behandelingsgerelateerde AE's (TEAE's)

o Klinische laboratoriumonderzoeken: hematologie, biochemie met inbegrip van glucose, coagulatie, en urineonderzoek

o Vitale functies: systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur

o Veiligheid 12-afleidingen ECG: hartslag (bpm), PR, RR, QRS, QT, QTcF

o Specifieke beoordelingen voor opioïde effecten:

-Pasero Opioid-Induced Sedation Scale (POSS)

-Pulsoximetrie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

TRV130, geregistreerd als oliceridine injectie of Olinvyk®, is een nieuwe, kleine molecule mu opioïde receptor (MOR) agonist. In vitro stimuleert oliceridine de G-eiwit signalering met een hogere potentie dan morfine. Daarentegen is oliceridine duidelijk minder effectief dan morfine, fentanyl en hydromorfon in het stimuleren van rekrutering van  $\kappa$ -arrestine2 aan de MOR. Deze bevindingen definiëren oliceridine als een "G proteïne-biased ligand", een nieuwe klasse van G proteïne gekoppelde receptor (GPCR) liganden die slechts een subset van het normale repertoire van receptor koppelingsmechanismen stimuleren.

Twaalf fase 1-studies (negen bij gezonde proefpersonen en drie bij bijzondere populaties), twee fase 2-studies, één fase 2-pilotstudie, twee fase 3-pivotal werkzaamheids- en veiligheidsstudies, en een fase 3 open-label veiligheidsstudie zijn voltooid. Oliceridine is door de FDA goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van acute pijn die ernstig genoeg is om een intraveneus opioïde analgeticum te vereisen, en alternatieve behandelingen ontoereikend zijn of naar verwachting niet zullen worden verdragen.

Artsen hebben gerapporteerd dat ze een duidelijk beter neurocognitief functioneren hebben waargenomen bij patiënten die oliceridine kregen toegediend dan bij patiënten die werden behandeld met klassieke opioïden zoals morfine. Deze studie is opgezet om het neurocognitief functioneren te evalueren aan de hand van de NeuroCart testbatterij van het Centre for Human Drug Research bij gezonde proefpersonen wanneer zij een IV bolusdosis oliceridine toegediend krijgen in vergelijking met IV doses morfine of placebo.

### Doel van het onderzoek

Primair

o Het evalueren van de effecten van oliceridine na IV bolus dosis toediening op neurocognitief functioneren, in vergelijking met morfine en placebo

## Secundair

- o Het evalueren van de effecten van oliceridine na IV bolus dosis toediening op neurocognitief functioneren, in vergelijking met morfine en placebo
- o De analgetische activiteit van oliceridine en morfine na IV bolus toediening evalueren
- o De farmacokinetiek van oliceridine, morfine en morfine metaboliet M6G na IV bolus toediening onderzoeken
- o De farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) relaties van oliceridine na IV bolus toediening onderzoeken
- o De verhouding CNS effect:analgesie onderzoeken en vergelijken tussen oliceridine en morphine met gebruik van utility functions
- o De veiligheid en verdraagbaarheid na IV bolus toediening van oliceridine en morfine beoordelen

## Onderzoeksopzet

Deze single-centre, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 3-wegs gedeeltelijke cross-over studie zal de effecten van IV oliceridine op CNS functies, opioïd gerelateerde parameters, en opgewekte pijntesten onderzoeken bij ongeveer 20 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers, in de leeftijd van 18-55 jaar. Elke proefpersoon zal 3 studieperiodes van 24 uur hebben (avond Dag -1 tot avond Dag 1) met behandeling toegediend op Dag 1 en PD testen uitgevoerd doorheen de dag.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Oliceridine 1 mg Oliceridine 3 mg Morfine HCl 5 mg Morfine HCl 10 mg Passend placebo

## Inschatting van belasting en risico

Opioïden zijn effectieve behandelingen die vaak worden voorgeschreven bij pijn. Aan opioïde pijnmedicatie zijn echter ernstige risico's verbonden, waaronder overdosering, ademhalingsdepressie, constipatie, sedatie en opioïde gebruikstoornissen. Daarom is er een on vervulde behoefte aan goed verdraagbare en effectieve therapieën, waaronder opioïden met verbeterde veiligheidskenmerken, voor de behandeling van pijn.

Vaak gemelde bijwerkingen van opioïde agonisten zijn onder meer constipatie, misselijkheid, braken, sedatie, hoofdpijn en pruritus. Moleculen met een voorkeur voor G-eiwit gekoppelde intracellulaire signalering met lage niveaus van  $\mu$ -arrestine rekrutering, zoals oliceridine, worden verondersteld de analgetische werkzaamheid te behouden en het risico van belangrijke bijwerkingen van opioïden te verminderen. Morfine, het geneesmiddel dat in deze studie als referentietherapie werd gebruikt, kan deze symptomen uitlokken. De totale maximale dosis van 10 mg morfine IV op één dag werd gekozen omdat verwacht wordt dat deze voldoende analgetische eigenschappen en mogelijk meetbare effecten op neurocognitieve testen zal geven, terwijl de bijwerkingen

beheersbaar blijven.

De klinische gegevens die beschikbaar zijn voor oliceridine en morfine worden in overweging genomen bij de risicobeoordeling van deze studie, met inbegrip van de in- en uitsluitingscriteria van de studie, evenals de geplande veiligheidsmonitoring van de deelnemende proefpersonen. Alle toedieningen van studiegeneesmiddelen zullen worden uitgevoerd in de kliniek onder medisch toezicht. De proefpersonen die studiegeneesmiddelen krijgen toegediend, blijven gedurende ten minste 12 uur na de eerste toediening van studiegeneesmiddelen op elke dag van toediening in de kliniek en worden tijdens de behandelingsperiode(n) door medisch gekwalificeerd personeel nauwlettend gecontroleerd op ongewenste voorvallen, waarbij adequate rescue therapie beschikbaar is (bv. aanvullende zuurstof, naloxon als antidotum). De medische controle omvat perifere zuurstofsaturatie (SpO2), ademhalingsfrequentie, sedatie en ECG. Proefpersonen zullen alleen door een arts worden ontslagen als hun medische toestand dit toelaat. De beoordeling van de alertheid volgens de Pasero Opioid Sedation Scale (POSS), die ook gepland is voor de 12 uur na de dosis, zal worden gedocumenteerd, en er zal rekening mee worden gehouden wanneer de beslissing wordt genomen om een proefpersoon te ontslaan. Daarom zullen zorgvuldige observatie en medisch beheer elk geassocieerd risico in deze studie minimaliseren.

## Contactpersonen

### Publiek

Trevena Inc.

Chesterbrook Blvd., Suite 110 955  
Chesterbrook PA 19087  
US

### Wetenschappelijk

Trevena Inc.

Chesterbrook Blvd., Suite 110 955  
Chesterbrook PA 19087  
US

## Locaties

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

### Deelname eisen

#### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

#### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen om in deze studie te worden opgenomen:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door de studie voorgeschreven procedure.
2. In staat zijn om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid en in staat zijn om de procedures te volgen en te voldoen aan studiebeperkingen zoals uiteengezet in het protocol.
3. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van \*18 jaar en \*55 jaar oud op het moment van informed consent.
4. Body mass index (BMI) \*18 en <32 kg/m<sup>2</sup> bij screening.
5. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van de contraceptiemethode met dubbele barrière, d.w.z. het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode (bijv. een intra-uterien apparaat (IUD), pessarium met zaaddodend middel, oraal anticonceptiemiddel, progesteron injectie, subdermaal implantaat of een eileiderligatie) in combinatie met het gebruik van een condoom door een mannelijke partner van de vrouwelijke proefpersoon, vanaf de screening tot en met 5 halfwaardetijden of 90 dagen, afhankelijk van welke periode het langst is, na toediening van de laatste dosis IP.
6. Mannen die seksueel actief zijn en van wie de partner een vrouw is die kinderen kan krijgen, moeten ermee instemmen condooms te gebruiken vanaf de screening tot vijf halfwaardetijden of, als dat langer is, 90 dagen na toediening van de laatste dosis IP, en hun partners moeten bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (bijvoorbeeld een spiraaltje, een pessarium met zaaddodend middel, orale anticonceptie, injecteerbaar progesteron, subdermale implantaten of een eileiderligatie) vanaf de screening tot vijf halfwaardetijden of, als dat langer is, 90 dagen na toediening van de laatste dosis IP.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Slechte metaboliseerders van CYP 2D6-substraten, bepaald na genotypering bij screening.
2. Gebruik van voorgeschreven of vrij verkrijgbare geneesmiddelen die klinisch relevante CYP P450 3A4 of CYP P450 2D6 inducers of remmers zijn vanaf 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel tot aan de follow-up.
3. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening die de gevoeligheid voor koude (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (met inbegrip van pijn-aandoeningen, zoals chronische lage rugpijn en osteoartritis, of ziekten of aandoeningen die pijn, hypaesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie, neuropathie, enz. veroorzaken) zou beïnvloeden, naar het oordeel van de onderzoeker.
4. Proefpersonen die aangeven dat de pijntest niet kan worden verdragen tijdens de screening of die een pijntolerantie bereiken van >80% van de maximale inputintensiteit voor de koude-druk-pijntest.
5. Klinisch significante ziekte of aandoening (bijv. psychiatrische stoornissen, aandoeningen van het maagdarmkanaal, de lever [met uitzondering van het syndroom van Gilbert], de nieren [inclusief nefrectomie], het ademhalingssysteem, het endocriene systeem, het hematologische systeem, het neurologische systeem of het cardiovasculaire systeem, dermatologische aandoeningen, klinisch significante infectie binnen 2 weken na toediening, of proefpersonen met een aangeboren afwijking van het metabolisme), of enig klinisch significant abnormaal symptoom of orgaanaandoening, zoals beoordeeld door de onderzoeker, geconstateerd op basis van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, bevinding van een elektrocardiogram (ECG), of hetzij abnormale laboratoriumwaarden of laboratoriumtestresultaten bij screening of baseline.
6. Elke bevinding die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of zijn vermogen om zich aan de protocolvereisten te houden kan beïnvloeden (bijv. problemen met veneuze toegang of angst voor naalden).
7. Aanwezigheid van een aandoening waarbij een opioïd gecontra-indiceerd is (bijv. opioïdintolerantie, significante ademhalingsdepressie, acute of ernstige bronchiale astma, gastro-intestinale ileus, etc.).
8. Een verlengd gecorrigeerd QT-interval (Fridericia gecorrigeerd QT-interval [QTcF] >450 ms bij mannen en >470 ms bij vrouwen) aangetoond op het ECG tijdens de screening of baseline.
9. Een voorgeschiedenis van risicofactoren voor torsade de pointes (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom). Een voorgeschiedenis van myocardinfarct, ischemische hartziekte of hartfalen bij de screening. Voorgeschiedenis van klinisch significante aritmie of ongecontroleerde aritmie zoals bepaald door de onderzoeker bij de screening.
10. Linker bundeltakblok bij screening of baseline.
11. Systolische bloeddruk (BP) >140 of <90 mmHg of diastolische bloeddruk >90 of <50 mmHg bij de screening of baseline, of voorgeschiedenis van klinisch



significante orthostatische hypotensie.

12. Hartfrequentie (HR) <45 slagen per minuut (bpm) of >100 bpm bij screening of baseline.

13. Aantoonbare allergische reacties (bv. voedsel-, medicijn-, atopische reacties of astmatische episodes) die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen, in de weg staan.

14. Positieve hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis B-kernantistoffen (Anti-HBc), hepatitis C-antistoffen (HCV Ab), of antistoffen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV Ab) bij de screening.

15. Gebruik van nicotinebevattende producten binnen 4 weken voor het screeningsbezoek en niet in staat om te stoppen met roken tijdens de studie.

16. Voorgeschiedenis van een opioïdengebruiksstoornis volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) classificatie, of andere drugs/stoffen- of alcoholafhankelijkheid of -misbruik vóór de screening, of personen die een positieve drugstest of alcoholtest hebben bij de screening of baseline.

17. Gebruik van geneesmiddelen op recept, vrij verkrijgbare geneesmiddelen of kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten, en voedingssupplementen binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering, afhankelijk van welke periode langer is. Een uitzondering wordt gemaakt voor incidenteel gebruik van paracetamol of ibuprofen, dat is toegestaan tot 48 uur voor aanvang van elk bezoek. Andere uitzonderingen zijn alleen toegestaan indien duidelijk gedocumenteerd door de onderzoeker.

18. Een klinisch significante levenslange geschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale ideatie en/of een huidig (in het afgelopen jaar) suïciderisico, zoals beoordeeld door scores op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bij de screening per beoordeling van de onderzoeker.

19. Ontvangst van bloedproducten binnen 4 weken, bloeddonatie of bloedverlies >250 mL binnen 8 weken, of donatie van plasma binnen 1 week na toediening van een dosis geneesmiddel voor onderzoek.

20. In dienst is bij Trevena, het Centre for Human Drug Research (CHDR), de onderzoeker of de onderzoekslocatie (vaste aanstelling, tijdelijke contractarbeider, of aangewezen die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de studie), of naaste familie\* is van een medewerker van Trevena, het CHDR, de onderzoeker of de onderzoekslocatie.

\* Naaste familie wordt gedefinieerd als een echtgenoot/echtgenote, ouder, broer/zus of kind, biologisch of wettelijk geadopteerd

21. Momenteel ingeschreven is in een ander klinisch onderzoek of een onderzoeksgeneesmiddel of hulpmiddel heeft gebruikt binnen 3 maanden voorafgaand aan de dosering of heeft deelgenomen aan meer dan 4 onderzoeken naar onderzoeksgeneesmiddelen binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 04-02-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Morfine HCl                                      |
| Generieke naam: | Morfinehydrochloride                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-12-2021                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-01-2022                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| 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  | EUCTR2021-006334-39-NL |
| CCMO     | NL79823.056.21         |