

Een single-center, tweedelig, gerandomiseerd, open-label, parallel-groep, vier-sequentie, vier-behandeling, vier-periode cross-over studie om de bio-equivalentie en het effect van voedsel op de farmacokinetiek en veiligheid van enkelvoudige orale doses te onderzoeken van twee verschillende formuleringen van RO6868847 bij gezonde deelnemers

Gepubliceerd: 05-07-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

In deel 1 zullen we onderzoeken en vergelijken in welke mate RO6868847 wordt geabsorbeerd, gedistribueerd, gemetaboliseerd en geëlimineerd uit het lichaam van 2 verschillende soorten tabletsamenstellingen. Dit wordt gedaan om te zien of beide...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51381

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bio-equivalentie en voedsel-effect van 2 formuleringen van RO6868847

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

niet-prolifererende diabetische retinopathie (NPDR)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biovergelijkbaarheid, PK, RO6868847, voedselinvloed

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel 1 (Bio-equivalentie)

RO6868847 plasmaconcentraties en afgeleide farmacokinetische (PK) parameters.

Deel 2 (Voedseleffect)

RO6868847 plasmaconcentraties en afgeleide farmacokinetische (PK) parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 en deel 2

Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's).

Veranderingen in vitale functies, fysieke bevindingen, elektrocardiogram (ECG)

parameters en klinische laboratoriumtestresultaten.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

RO6868847 wordt ontwikkeld voor de mogelijke behandeling van diabetische retinopathie. Diabetische retinopathie is een complicatie van diabetes, veroorzaakt door hoge bloedsuikerspiegels die de achterkant van het oog

beschadigen, wat het gezichtsvermogen ernstig kan beïnvloeden. Het is gemaakt om te binden aan een structuur die bekend staat als CB2 (cannabinoïde 2) receptor, die veel in verschillende weefsels door het lichaam wordt aangetroffen, inclusief het netvlies (weefsel aan de achterkant van het oog). In experimenten met dieren en testen met menselijke cellen werd aangetoond dat RO6868847 ontstekingsremmende effecten heeft. Aangezien diabetische retinopathie een ontsteking inhoudt, kan RO6868847 gunstige effecten hebben op diabetische retinopathie.

RO6868847 is een experimenteel onderzoeksmiddel, wat betekent dat gezondheidsautoriteiten het niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van welke ziekte dan ook.

RO6868847 is eerder aan mensen gegeven in twee andere onderzoeken. Tot nu toe hebben in totaal 128 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen RO6868847 gekregen.

Doel van het onderzoek

In deel 1 zullen we onderzoeken en vergelijken in welke mate RO6868847 wordt geabsorbeerd, gedistribueerd, gemetaboliseerd en geëlimineerd uit het lichaam van 2 verschillende soorten tabletsamenstellingen. Dit wordt gedaan om te zien of beide tabletsamenstellingen de onderzoeksverbinding (RO6868847) op dezelfde manier in het lichaam afgeven.

In deel 2 zullen we onderzoeken hoe voedsel de absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie van de studiestof (RO6868847) uit het lichaam beïnvloedt. Hiervoor wordt de studiestof eenmaal op een volle maag en eenmaal op een lege maag gegeven om te kijken of dit de opname van de studiestof verandert.

Ook onderzoeken we hoe veilig de nieuwe verbinding RO6868847 is en hoe goed deze wordt verdragen bij gebruik door gezonde vrijwilligers.

We kijken ook naar het effect van de genetische informatie op de reactie van de vrijwilliger zijn lichaam op RO6868847. Dit deel van het onderzoek is verplicht.

Onderzoekopzet

Het onderzoek van het eerste bezoek (keuring) tot en met het laatste bezoek (nacontrole) ongeveer 12 weken.

Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 4 periodes van 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Hierna is er nog 1 kort bezoek aan het onderzoekscentrum per periode.

De vrijwilliger krijgt 30 mg en 200 mg RO6868847 als tabletten via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan-) water. In Deel 1 krijgt de vrijwilliger RO6868847 4 maal in totaal met twee verschillende tabletsamenstellingen.

Alle vrijwilligers in Deel 2 zullen het onderzoeksmiddel tweemaal met en tweemaal zonder ontbijt krijgen op Dag 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel Behandeling Conditie Tablet samenstelling Dag Hoe vaak
1 A: 30 mg RO6868847 nuchter Type 1/2
1 Eénmaal B: 30 mg RO6868847 Type 3 C: 200 mg RO6868847 Type 1/2
D: 200 mg RO6868847 Type 3
2 A: 30 mg RO6868847 nuchter Type 3 B: 30 mg RO6868847
gevoed C: 200 mg RO6868847 nuchter D: 200 mg RO6868847
gevoed

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen:

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

RO6868847 is getest in 128 gezonde vrijwilligers in twee onderzoeken. In die onderzoeken werden alle geteste doses RO6868847 goed verdragen en waren ze veilig. Bijwerkingen waren mild en namen niet toe met toenemende dosis RO6868847. De bijwerkingen die het meest werden gemeld waren: roodheid van de huid waar bloed werd afgenomen (11 gevallen), complicaties bij bloedafnames (4 gevallen), hoofdpijn (3 gevallen) en verstopping (2 gevallen). In een onderzoek waar een enkele dosering van RO6868847 werd gegeven werd geen verstopping waargenomen. Elk van deze bijwerkingen is *vaak voorkomend* en kan optreden bij 1 op de 10 en 1 op de 100 mensen.

Er waren geen belangrijke veranderingen in laboratoriumtesten, urine, bloeddruk of polsslag of ECG, lichamelijke en neurologisch onderzoek en vragenlijsten die zelfdodingsgedachten, stemming en waarneming volgden. Eén proefpersoon die meerdere doseringen van 300 mg RO6868847 ontving gedurende 11 dagen vertoonde een toename van de hartslag met ECG veranderingen die geen symptomen veroorzaakten. Toen de proefpersoon stopte met het gebruik van RO6868847 keerde de ECG veranderingen binnen een paar dagen terug naar normaal.

Om mogelijke risico's te minimaliseren zullen hart en bloedvaten goed in de gaten worden gehouden bij de keuring en tijdens dit onderzoek.

Laboratoriumexperimenten hebben gesuggereerd dat RO6868847 een wisselwerking kan hebben met bepaalde andere medicijnen. De verantwoordelijke arts kan u vertellen wat deze andere medicijnen zijn. U mag geen andere medicatie gebruiken, tenzij de verantwoordelijke arts hiermee heeft ingestemd.

Het onderzoeksmiddel kan ook (ernstige) bijwerkingen hebben die nog onbekend

zijn. Naast onbekende bijwerkingen, bestaat er een (kleine) kans dat er een allergische reactie ontstaat. Dit kan worden veroorzaakt door de werkzame stof of de andere noodzakelijke hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.

Mogelijke ongemakken:

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule (een slangetje in een ader in de arm) kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding (blauwe plekken) rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer 246 milliliter (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. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de proefpersoon te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

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

Maaltijden

Het vetrijk ontbijt is een groot ontbijt, met onder andere 2 gebakken eieren, gebakken aardappels en spek (alleen Deel 2). De vrijwilliger moet dit ontbijt helemaal op eten. Met name voor kleine eters kan het moeite kosten om dit ontbijt volledig op te eten.

Coronavirus test

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de vrijwilliger zijn neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de vrijwilliger zijn keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de vrijwilliger zijn neus wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de vrijwilliger zijn ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bereid om deel te nemen en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de studiebeperkingen volgens International Council for Harmonization (ICH) en lokale regelgeving.
2. Man of vrouw, tussen 18 en 64 jaar, bij screening.
3. Gezonde deelnemers. Gezondheidsstatus wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-leads ECG, hematologie, bloedchemie, serologie, coagulatie en urineonderzoek.
4. Deelnemers moeten minimaal 50,0 kg wegen en een body mass index (BMI) hebben tussen 18,0 en 32,0 kg/m².
5. Mannen en vrouwen: De anticonceptie- en onthoudingsvereisten zijn bedoeld om

blootstelling van een embryo aan de onderzoeksbehandeling te voorkomen. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding om in aanmerking te komen voor inschrijving moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van de klinische studie en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermische of post-ovulatiemethoden) en onthouding zijn geen acceptabele methoden om blootstelling aan foetale/embryonale geneesmiddelen te voorkomen.

a) Vrouwen:

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is:

- Vrouw die niet zwanger kan worden (WONCBP).
- Vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP), die:
 - stemt ermee in zich te onthouden (zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of een condoom te gebruiken plus een aanvullende zeer effectieve anticonceptiemethode die resulteert in een misluktingspercentage van <1% per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoek behandeling. Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een misluktingspercentage van <1% per jaar zijn bilaterale occlusie van de eileiders, geslachtsgemeenschap met een gesteriliseerde man, vastgesteld correct gebruik van hormonale anticonceptiva die de ovulatie remmen, hormoonafgeevende spiraaltjes en koperen spiraaltjes.
 - Heeft een negatieve zwangerschapstest bij screening en dag -1.

b) Mannen:

Tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling, stemt u ermee in om:

- Blijf abstinēt (afzien van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik een condoom plus een aanvullende zeer effectieve anticonceptiemethode die resulteert in een misluktingspercentage van <1% per jaar zoals hierboven beschreven, met een partner die een WOCBP is.
- Blijf bij een zwangere vrouwelijke partner onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik anticonceptie zoals een condoom om te voorkomen dat het embryo wordt blootgesteld.
- Afzien van het doneren van sperma.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van een klinisch significante gastro-intestinale, renale, lever-, broncho-pulmonale, neurologische, psychiatrische, cardiovasculaire, endocrinologische, hematologische of allergische ziekte, stofwisselingsstoornis of cirrose.
2. Gelijktijdige ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren, of waarvan de behandeling zou kunnen interfereren met de uitvoering van het onderzoek, of die, naar de mening van de onderzoeker, een

onaanvaardbaar risico zou vormen voor de deelnemer aan dit onderzoek, met inbegrip van, maar niet beperkt tot elke ernstige ziekte binnen 4 weken vóór het screeningsonderzoek of elke koortsachtige ziekte binnen 1 week voorafgaand aan de screening en tot de toediening van de eerste onderzoeksbehandeling.

3. Geschiedenis of bewijs van een medische aandoening die mogelijk de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van geneesmiddelen verandert. Chirurgische voorgeschiedenis van het maagdarmkanaal die de maagmotiliteit beïnvloedt of het maagdarmkanaal verandert (met uitzondering van ongecompliceerde appendectomie en hernia-herstel).

4. Geschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ECG-afwijkingen op basis van het gemiddelde van drievoudige ECG-registraties (bijv. PQ/PR-interval >210 ms, QTcF >450 ms voor mannen en QTcF >470 ms voor vrouwen) of hart- en vaatziekten (bijv. insufficiëntie, coronaire hartziekte, cardiomyopathie, congestief hartfalen, familiegeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van plotselinge dood).

5. Geschiedenis van maligniteit in de afgelopen 5 jaar.

Verdere criteria zijn van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-08-2022
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

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	EUCTR2022-001575-13-NL
CCMO	NL81676.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 07-12-2022

Datum resultaten gemeld: 06-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

25-08-2023