

Een fase 1, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van enkelvoudige en meervoudige oplopende doses PRAX-628 bij gezonde deelnemers.

Gepubliceerd: 07-11-2022 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Deel A (SAD): Primair: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale doses PRAX-628. Secundair: evalueren van de farmacokinetiek (PK) van enkelvoudige orale doses PRAX-628. Deel B (MAD): Primair: Beoordelen van de veiligheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51482

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRAX-628 bij HV

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Focale epilepsie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Praxis Precision Medicines

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblind, Fase 1, Gerandomiseerd, Placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A (SAD):

- Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's)
- Veranderingen in metingen van vitale functies
- Veranderingen in klinische laboratoriumresultaten
- Veranderingen in elektrocardiogram (ECG)-parameters

Deel B (MAD):

- Incidentie en ernst van AE's
- Veranderingen in metingen van vitale functies
- Veranderingen in klinische laboratoriumresultaten
- Veranderingen in ECG-parameters
- Incidentie van Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) gemeten
suïcidale ideatie of gedrag.

Deel C (Voedingseffect):

- Incidentie en ernst van AEs

- Veranderingen in metingen van vitale functies
- Veranderingen in klinische laboratoriumresultaten
- Veranderingen in ECG-parameters

Secundaire uitkomstmaten

Deel A (SAD):

- Plasmaconcentraties van PRAX-628
- Maximaal waargenomen concentratie (C_{max})
- Tijd tot maximaal waargenomen concentratie (t_{max})
- Gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd nul tot oneindig (AUC_{inf})
- Gebied onder de concentratietijdcurve van tijdstip nul tot de laatst meetbare concentratie (AUC_{last})
- Schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd (t^*)
- Klaring (CL/F)
- Verdelingsvolume (V_d/F)
- Dosis genormaliseerde C_{max}
- Voor de dosis genormaliseerde AUC_{inf}

Deel B (MAD):

- Plasmaconcentraties van PRAX-628
- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{tau}
- t^*

- Accumulatieratio gebaseerd op AUC ($Rac(AUC)$)
- Accumulatieratio gebaseerd op Cmax ($Rac(Cmax)$)

Deel C (Voedingseffect):

- Plasmaconcentraties van PRAX-628
- Cmax
- tmax
- AUCinf
- AUClast
- AUC0-120
- CL/F
- Vz/F
- t^*
- %AUCex

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een aanzienlijke behoefte aan beter verdragen NaV-blokkers voor patiënten met focale epilepsie. PRAX-628 heeft het potentieel om een veilige en effectieve behandeling te zijn voor patiënten met deze aandoening en heeft werkzaamheid aangetoond in knaagdiermodellen van epilepsie. De momenteel beschikbare standaard NaV-blokkers voor de behandeling van epilepsie worden beperkt door een lage therapeutische index en een vereiste om te titreren tot een werkzame concentratie en tegelijkertijd de verdraagbaarheid te beheersen. Belangrijke klassegerelateerde bijwerkingen zijn gerelateerd aan het CZS, waaronder ataxie, slaperigheid en duizeligheid, die mogelijk te wijten zijn aan de excessieve en langdurige remming van de piek INa, waardoor de bestaande NaV-blokkers niet in staat zijn de hyperexciteerbaarheid selectief te verminderen en tegelijkertijd de normale hersenfunctie te sparen.

Uit preklinische gegevens blijkt dat PRAX-628 zich op verschillende manieren onderscheidt van goedgekeurde NaV-blokkers, wat leidt tot een verhoogde preklinische beschermingsindex (bereik tussen blootstellingen die effectief zijn in het maximale elektroshock-assay [MES] aanvalsmodel en blootstellingen die spontane beweging verminderen in het spontane locomotorische activiteitsmodel [sLMA]). Deze verhoogde beschermingsindex kan een grotere klinische verdraagbaarheid van PRAX-628 voorspellen. Kenmerken van PRAX-628 die deze verhoogde beschermingsindex kunnen ondersteunen, zijn een toename van de potentie voor persistent en piek INa, snelle INa-remkinetiek, toename van activiteitsafhankelijke remming van piek INa, en verhoogde selectiviteit tegen niet-NaV-gemedieerde activiteit.

PRAX-628 heeft evaluatie in 4-weekse Good Laboratory Practice (GLP) toxicologische studies bij 2 diersoorten, rat en hond, afgerond. Dosisniveaus voor deze eerste studie bij mensen (FIH) zijn bepaald op basis van gegevens uit niet-klinische veiligheids- en toxicologische studies, werkzaamheid in een epilepsiemuismodel en de menselijke equivalente dosis (HED) van het niveau zonder waargenomen nadelige effecten (NOAEL) in de meest gevoelige soort, de rat. Op basis van de voorspelde menselijke PK-blootstellingen en de latentie van uitbreidingsaanvallen in het MES-muismodel van gegeneraliseerde aanvallen, werd voorspeld dat een enkele dosis van 4,6 mg PRAX-628 zou leiden tot blootstellingen die resulteren in een minimaal verwacht biologisch effectniveau (MABEL) (maximale waargenomen concentratie [C_{max}] < MES EC₅₀ van de muis). Op basis van een persoon van 60 kg bedraagt de HED van het NOAEL bij ratten (dosis van 5 mg/kg/dag), met inachtneming van een 10-voudige veiligheidsmarge, 4,8 mg. Ook wordt op basis van de voorspelde menselijke PK-blootstelling voorspeld dat een dosis van 6,6 mg een AUC van 300 ng/mL oplevert, 1/50e van de NOAEL-blootstelling bij ratten. Gezien de convergentie van de aanbevolen startdosis op basis van deze 3 methoden, werd een startdosis van 5 mg gekozen, die naar verwachting een veiligheidsmarge oplevert die groter is dan het 20-voudige van de blootstelling (gebaseerd op vrije C_{max}) bij de NOAEL in zowel de rat als de hond. Meer informatie is beschikbaar in de onderzoekersbrochure.

Doel van het onderzoek

Deel A (SAD):

Primair: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale doses PRAX-628.

Secundair: evalueren van de farmacokinetiek (PK) van enkelvoudige orale doses PRAX-628.

Deel B (MAD):

Primair: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 10-daagse herhaalde orale doses PRAX-628.

Secundair: evalueren van de PK van 10-daagse herhaalde orale doses PRAX-628

Deel C (voedingseffect)

Primair: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van orale doses PRAX-628 in gevoede en nuchtere toestand.

Secundair: evalueren van het effect van voedsel op de PK van PRAX-628.

Onderzoeksopzet

Dit is een studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van PRAX-628 te beoordelen bij gezonde deelnemers van 18 tot en met 55 jaar. De studie bestaat aanvankelijk uit 3 delen, als volgt:

Deel A is gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. Deel A is ontworpen om de veiligheid, PK en PD van enkelvoudige oplopende doses PRAX-628 te onderzoeken.

Deel B is gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. Deel B is bedoeld om de veiligheid, PK en PD van meerdere oplopende doses (geselecteerd op basis van de resultaten van deel A) van PRAX-628 te onderzoeken.

Deel C is een gerandomiseerde, open-label, cross-over evaluatie van het voedingseffect om de PK van een enkele dosis van 30 mg van PRAX-628 in nuchtere en gevoede toestand te onderzoeken.

De delen A en B zijn dubbelblind. De delen A, B en C bestaan uit 3 periodes: Screening/basislijn, interventie en veiligheidsfollow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A (Single Ascending Dose) actief PRAX-628 of placebo: A1: 5 mg, oraal, nuchter A2: Tot 15 mg, oraal, nuchter A3: tot 45 mg, oraal, nuchter A4: tot 130 mg, oraal, nuchter A5 en verder: Maximaal het 3-voudige van de hoogste eerder geteste dosis, oraal, nuchter Deel B (Multiple Ascending Dose) actief PRAX-628 of placebo: A1: 5 mg, oraal, nuchter A2: tot 15 mg, oraal, nuchter A3: tot 45 mg, oraal, nuchter A4: tot 130 mg, oraal, nuchter A5 en verder: Maximaal het 3-voudige van de hoogste eerder geteste dosis, oraal, nuchter Deel C (evaluatie van het voedingseffect): 30 mg, oraal, nuchter en gevoede staat

Inschatting van belasting en risico

PRAX-628 is niet eerder bij mensen onderzocht en er zijn geen voordelen bekend.

De meest opvallende bevindingen in de GLP-toxicologische studies bij ratten en honden waren ataxie bij ratten met een hoge dosis en hypoactiviteit en spierfasciculatie (één dier) bij honden met een hoge dosis. Deze bevindingen werden niet als schadelijk beschouwd gezien het ontbreken van een effect op het lichaamsgewicht en/of de voedselconsumptie en het ontbreken van een negatief effect op de algemene gezondheid en het welzijn van de dieren. Beven en/of ernstigere CNS-gerelateerde klinische symptomen werden waargenomen bij hogere

doses in voorlopige onderzoeken naar de toxiciteit binnen het bereik. Nadere informatie is te vinden in het IB.

Contactpersonen

Publiek

Praxis Precision Medicines

High Street 99, 30th Floor
Boston 02110
US

Wetenschappelijk

Praxis Precision Medicines

High Street 99, 30th Floor
Boston 02110
US

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 en in staat om geïnformeerde toestemming te geven waaruit blijkt dat ze het doel van de klinische proef en de procedures die vereist zijn voor de klinische proef begrijpen, en dat ze bereid zijn om geplande bezoeken en alle studiegerelateerde procedures na te leven.

2. Man of vrouw in de leeftijd van 18 tot en met 55 jaar.
3. Body mass index (BMI) van 18,0 tot en met 32,0 kg/m² en een totaal lichaamsgewicht van ten minste 50 kg.
4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd hebben een negatieve serumzwangerschapstest bij Screening en een negatieve urinezwangerschapstest bij Baseline en zijn niet van plan zwanger te worden tijdens de duur van het onderzoek.
5. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen als gevolg van een operatie of ten minste 1 jaar postmenopauzaal (d.w.z. 12 maanden sinds de laatste menstruatie) met bevestiging door middel van follikelstimulerend hormoon (FSH) bij de screening,
of
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die bereid zijn een of meer zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken zoals gedefinieerd in dit protocol en gedurende de in dit protocol voorgeschreven periode,
of
Mannen die bereid en in staat zijn één of meer zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken zoals gedefinieerd in dit protocol en voor de in dit protocol voorgeschreven duur.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Alle klinisch significante afwijkingen, medische of psychiatrische aandoeningen die uit een gedetailleerde medische voorgeschiedenis of lichamelijk onderzoek naar voren komen en die naar de mening van de onderzoeker een extra veiligheidsrisico voor de deelnemer inhouden of de doelstellingen van het onderzoek in gevaar brengen.
2. Een voorgeschiedenis van hartziekte(n)/cardiale geleidingsstoornissen/of cardiale structurele afwijking(en) (bv. atriale of ventriculaire septumdefecten, valvulaire hartziekte, coarctatie van de aorta, of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie).
3. Heeft een geschiedenis van een levenslange zelfmoordpoging of actieve zelfmoordgedachten zoals bevestigd door C-SSRS Baseline Version (alleen deel B).
4. Elke chirurgische of medische aandoening die de absorptie, de distributie, het metabolisme of de uitscheiding van geneesmiddelen aanzienlijk kan wijzigen of die de deelnemer in gevaar kan brengen bij deelname aan het onderzoek. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen omvatten (maar zijn niet beperkt tot):
 - a. Voorgeschiedenis van inflammatoir darmsyndroom, gastritis, gastro-intestinale of rectale bloeding;
 - b. Voorgeschiedenis van grote operaties aan het maagdarmkanaal (d.w.z. gastrectomie, darmresectie, enz.);
 - c. Geschiedenis of bewijs van pancreasletsel of pancreatitis;
 - d. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van verminderde nierfunctie zoals

- aangegeven door abnormale nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] <90 mL/min/1,73m²) of abnormale urinebestanddelen (bv. albuminurie).
5. Abnormale vitale functies na ten minste 5 minuten rust in rugligging:
- a. Systolische bloeddruk ≤90 of ≥140 mmHg
 - b. Diastolische bloeddruk ≤40 of ≥90 mmHg
 - c. Hartslag ≤40 of ≥100 bpm
 - d. Lichaamstemperatuur ≤35,5°C of ≥37,5°C
6. Abnormaal standaard 12-afleidingen ECG na ten minste 5 minuten rust in rugligging:
- a. PR-interval <120 met aanwijzingen voor pre-excitatiesyndroom (bv. deltagolf) of >220 ms
 - b. QRS >120 ms
 - c. QTcF <320 ms of ≥450 ms bij mannen of <320 ms of ≥470 ms bij vrouwen.
7. Elke bevinding die naar het oordeel van de onderzoeker een klinisch significante afwijking is, inclusief testwaarden voor serumchemie, hematologie, stolling en urineonderzoek (abnormale testresultaten kunnen ter bevestiging worden herhaald).
8. Een verhoging van ≥1,5× ULN voor AST of ALT/serum glutamine pyruvic transaminase (SGPT) of ≥2×ULN voor totaal bilirubine.
9. Positieve test op HIV, hepatitis B (HBsAg) of hepatitis C.
10. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik.
11. Positieve drugs- of alcoholtest bij Screening of Baseline. (Abnormale testresultaten kunnen worden herhaald ter bevestiging).
12. Roker (gebruik van tabak of nicotinehoudende producten in de afgelopen 3 maanden) of bewijs van dergelijk gebruik zoals aangegeven door cotininetests bij Screening en Baseline.
13. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel of -apparaat binnen 90 dagen of 5 halve levens voorafgaand aan de eerste dosis studiegeneesmiddel, afhankelijk van wat het langst is.
14. Gebruik van geneesmiddelen op recept of zonder recept of dieet- of kruidensupplementen van klinisch belang binnen 7 dagen of binnen 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd (wat het langste duurt) voorafgaand aan de eerste dosis studiegeneesmiddel. Zie de desbetreffende paragraaf(en) van het protocol voor mogelijke uitzonderingen die door de sponsor/aangewezenen moeten worden goedgekeurd.
15. Onvermogen om zich te onthouden van het eten of drinken van grapefruit of aan grapefruit verwante citrusvruchten (bv. Sevilla-sinaasappelen, pomelo's) vanaf 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studiegeneesmiddel tot de afname van het laatste PK-bloedmonster.
16. Elke vaccinatie binnen 14 dagen na de eerste dosis studiegeneesmiddel.
17. Bloeddonatie (met uitzondering van plasmadonaties) of significant bloedverlies van ongeveer 500 mL of meer binnen 90 dagen (man) of 120 dagen (vrouw) voorafgaand aan de eerste dosis studiegeneesmiddel.
18. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van enige allergie of overgevoeligheid voor een bestanddeel van het geneesmiddel voor studie, of voorgeschiedenis van ernstige allergie of anafylaxie voor een geneesmiddel, voedsel of andere blootstelling.

19. Het niet willen of kunnen voldoen aan de in dit protocol beschreven leefstijloverwegingen.
20. Een werknemer of familielid van een werknemer van de sponsor, of een werknemer of familielid van het personeel van de onderzoekslocatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	02-12-2022
Aantal proefpersonen:	112
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PRAX-628
Generieke naam:	N.A.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2024
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	EUCTR2022-003054-31-NL
CCMO	NL82665.056.22