

Een adaptieve, gerandomiseerd, dubbelblinde, placebo-gecontroleerd, enkele en meerdere (oplopende) doseringen RGH-338 om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voedsel­effect in gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 20-02-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken en om de farmacokinetiek (PK) van RGH-338 te karakteriseren in gezonde proefpersonen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55280

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Eerste toediening in mensen van RGH-338

Aandoening

- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Autisme

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gedeon Richter Plc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autism, FIH, GABAB receptor, PAM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie / veiligheidseindpunten

Veiligheid: vitale functies, 12-leads-ECG, lichamelijk onderzoek,

laboratoriumtests (routinematige hematologie, biochemie, urineonderzoek en stolling), C-SSRS, bijkomende medicatie en bijwerkingen.

Verdraagbaarheid: bijwerkingen.

Farmacokinetische eindpunten

De volgende farmacokinetische parameters van RGH-338 worden bepaald voor zover van toepassing

Deel 1: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC₀₋₂₄, AUC_{inf}, MRT, CL / F, VZ / F, t_{1/2}.

Deel 2: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC₀₋₂₄, AUC_{inf}, MRT, CL / F, VZ / F, t_{1/2}

Deel 3: Voor de eerste dag van meervoudige dosering: C_{max}, T_{max} en AUC_{tau}. Voor de laatste dag van meervoudige dosering: C_{max}, T_{max}, C_{min}, C_{avg}, AUC_{0-t}, AUC_{tau}, AUC_{inf}, MRT, CL / F, V / F, t_{1/2}, Fluctuatie%, Rac.

De renale klaring en de cumulatieve hoeveelheid RGH-338 die in de urine wordt

uitgescheiden, zullen worden bepaald, indien van toepassing.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

Deel 1:

1. Hartslag gecorrigeerd QT-interval gemeten met 12-lead Holter ECG voor nauwkeurige QT-analyse.

2. Veranderingen in subjectief slaappatroon beoordeeld met Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ).

3. De NeuroCart CNS-testbatterij omvat de volgende kernbeoordelingen om het farmacodynamische profiel van RGH-338 in SAD te karakteriseren.

4. Handknijpkrachtmeter / hand-held dynamometer

5. Plasma groeihormoonspiegels.

Deel 3:

1. Hartslaggecorrigeerd QT-interval gemeten met 12-afleidingen Holter ECG voor nauwkeurige QT-analyse.

2. Veranderingen in het subjectieve slaappatroon beoordeeld met de Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

3. Polysomnografie (PSG) omvat onder meer de volgende parameters voor analyse.

4. De NeuroCart CNS-testbatterij bestaat uit verschillende beoordelingen om het farmacodynamische profiel van RGH-338 in part 1 en 3 te karakteriseren.

5. De PainCart-testbatterij (in deel 3) bestaat uit verschillende beoordelingen om het effect van RGH-338 op nociceptieve (pijn) detectie en tolerantiedrempel te karakteriseren.

6. Dynamo-handdynamografie (HHD)

7. Plasmagroeihormoon als een perifere neuro-endocriene biomarker voor GABAB-receptorbetrokkenheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autisme wordt gekenmerkt door o.a. beperkingen op het gebied van sociale interactie en sociale communicatie. Imaging data tonen een verlaagde GABA-neurotransmissie in autistische mensen. Dit kan betekenen dat de expressie van GABA receptoren ondanks de normale GABA productie lager is in autistische mensen. Positieve allosterische modulatoren (PAM) zouden voor een verhoging van de expressie van GABA receptoren zorgen welk de GABA-neurotransmissie kan stimuleren, en zo de symptomen van autisme zou kunnen verhelpen.

RGH-338 is een orale selectieve PAM voor de GABAB receptor. Pre klinische studies wijzen aan dat RGH-338 het sociaal gedrag zou kunnen bevorderen. Daarnaast kan het verbeteren van de GABA-receptorfunctie therapeutisch voordeel hebben bij het behandelen van andere aandoeningen, zoals chronische pijn.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken en om de farmacokinetiek (PK) van RGH-338 te karakteriseren in gezonde proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal in drie delen worden uitgevoerd in gezonde mannelijke deelnemers: Deel 1 SAD, Deel 2 Food Effect en Deel 3 MAD.

Deel 1; eenmalige (oplopende) doseringen (SAD) van RGH-338.

Deel 2 zal een open-label, gerandomiseerde, two-way cross-over studie zijn om het effect van voedsel op de farmacokinetiek van RGH-338 te beoordelen. Deel 2 is bedoeld om te beginnen na beoordeling van voldoende tussentijdse veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische data uit Deel 1. Alle proefpersonen ontvangen één dosis RGH 338 na een nacht vasten en een andere dosis RGH 338 na consumptie van een vetrijk ontbijt, de twee verschillende gelegenheden gescheiden door een uitwasperiode van ten minste 2 weken (of 5 maal de halfwaardetijd van RGH-338 bepaald in Deel 1, welke van de twee langer

is).

Deel 3 is een meervoudige dosering (oplopend) RGH-338 in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RGH-338 of placebo (orale tabletten), startdosis van 0,05 mg in cohort 1 van deel 1, volgende dosislevels worden bepaald aan de hand van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamische en farmacokinetiek van eerdere cohorten.

Inschatting van belasting en risico

Deze fase 1-studie is ontworpen om de bekende risico's geassocieerd met GABA-potentiators als klasse in het algemeen en de potentiële risico's op basis van de niet-klinische toxiciteitsgegevens RGH-338 in het bijzonder te beperken. Aangezien deze proef zal worden uitgevoerd bij gezonde mannelijke proefpersonen, is er geen verwacht klinisch voordeel voor proefdeelnemers. De belangrijkste mitigaties voor deze potentiële risico's omvatten het handhaven van een passende veiligheidsmarge op basis van niet-klinische blootstelling aan onderzoeksgeneesmiddelen, een geschikte selectie van de onderzoekspopulatie, vooraf gespecificeerde procedures voor veiligheidsmonitoring en de selectie van de onderzoeksfaciliteit, waar nauw toezicht kan worden uitgevoerd en snel instelling van passende zorg kan worden gegeven. De potentiële risico's geassocieerd met GABAB-receptorpotentiators als klasse en het potentiële risico op basis van niet-klinische toxiciteitsgegevens kunnen klinisch en / of met laboratoriumtests worden gevolgd en zijn overwogen bij het bepalen van de stopregels voor deze klinische proef.

Naast de potentiële risico's verbonden aan de toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, is er een minimaal risico verbonden aan proefprocedures, waaronder geplande, periodieke flebotomie (beperkt tot <500 ml), pijn testen en niet-invasieve procedures, waaronder beoordelingen van vitale functies, electrocardiogrammen (ECG's) en PD-beoordelingen. Over het algemeen wordt het baten-risicoprofiel geschikt geacht voor deze proef.

Contactpersonen

Publiek

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

Budapest H-1103
HU

Wetenschappelijk

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21
Budapest H-1103
HU

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. Gezonde mannelijke vrijwilligers.
2. Van 18 tot 45 jaar oud (inclusief).
3. Een body mass index tussen 18,5 - 30,0 kg / m² (inclusief) bepaald bij de keuring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante abnormale geschiedenis, klinische bevindingen tijdens de keuring, 12-leads ECG of laboratoriumuitslagen bij de keuring die de doelstellingen van het onderzoek of de veiligheid van de vrijwilliger zou kunnen verstoren.
2. Familiegeschiedenis van epileptische aanvallen of een klinisch significante psychiatrische stoornis.

5. Risico op zelfmoord, zoals beoordeeld door een onderzoeker, op basis van beschikbare informatie - inclusief de C-SSRS of familiegeschiedenis van zelfmoord - met vermelding van huidige suïcidale ideeën of een geschiedenis van suïcidale ideeën of zelfmoordpogingen.
28. Positieve SARS-CoV-2 PCR uitslag voor inname van het onderzoeksmiddel.
29. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening, met name bestaande aandoeningen die de gevoeligheid voor kou zouden kunnen beïnvloeden (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (zoals een ziekte die pijn veroorzaakt, hypesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie, neuropathie).
30. Deelnemers die aangeven dat pijntesten ondraaglijk zijn bij screening. Deelnemers die een tolerantie bereiken bij > 80% van de maximale invoerintensiteit voor tests met koude druk en elektrische pijnprikkels worden uitgesloten. Als de tolerantie van de druktest voor pijn > 80% van de maximale invoerintensiteit is, kunnen ze worden geïnccludeerd naar het oordeel van de PI.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-03-2020
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RGH-338

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2021
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

ID: 23656

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004694-15-NL
CCMO	NL72621.056.20
OMON	NL-OMON23656