

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd eenmalige dosering en meervoudige doseringen onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van VRG50635 en Food Effect in gezonde vrijwilligers (fase 1a)

Gepubliceerd: 23-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Deel 1; Eenmalige oplopende dosering (hoofddoel)- De veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige orale dosering VRG50635 in gezonde volwassen proefpersonen onderzoeken
Deel 1; Enkele oplopende dosis (secundaire doelstelling) • Karakterisering van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwzortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56052

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAD MAD van VRG50635 in HV

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwzortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofische laterale sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Verge Genomics

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1; Eenmalige oplopende dosis:

- Ongewenste voorvallen (AE's), vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's), lichamelijk onderzoek, Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) en veiligheidslaboratoriumtests
- PK-parameters in urine: cumulatieve totale hoeveelheid uitgescheiden in urine en cumulatief percentage van dosis in urine

Deel 2; Meervoudige oplopende dosering

- AE's, vitale functies, ECG's, lichamelijk onderzoek, C-SSRS en veiligheidslaboratoriumtests

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 Eenmalige oplopende dosis / Effect van voeding

- VRG50635 en VRG50468 gemeten met LC-MS/MS in plasmamonsters na eenmalige orale dosering VRG50635. De farmacokinetische parameters omvatten: Tmax, tlag, Cmax, AUC(0-laatste), AUC(0-inf) en T1/2

Voedingsmiddel Effect deel 1

-PK van VRG50635 en VRG50468 na eenmalige orale toediening aan gezonde volwassen proefpersonen in de nuchtere en de gevoede toestand, waar mogelijk en van toepassing op basis van de volgende parameters: Tmax, tlag, Cmax, AUC(0-last), AUC(0-inf) en T1/2

Deel 2; Meervoudige oplopende dosering

- VRG50635 en VRG50468 gemeten met LC-MS/MS in plasmamonsters en CSF na meervoudige orale doses VRG50635. De farmacokinetische parameters omvatten:

Tmax, tlag, Cmax, AUC(0-tau), Ctrough, Cavg, T1/2 en ARAUC

- VRG50635 en VRG50468 concentraties gemeten door LC-MS/MS in CSF en plasma/CSF ratio

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) is een neurodegeneratieve aandoening die het gevolg is van het verlies van motorische neuronen in de hersenen en het ruggenmerg, wat leidt tot verlamming van willekeurige spieren. Zoals bij de meeste neurodegeneratieve aandoeningen wordt ALS veroorzaakt door abnormale eiwitaggregatie en verstoring van de autofagie pathway die neuroprotectief is en essentieel voor synaptische plasticiteit, gliale neuroinflammatie, oligodendrocyten ontwikkeling en neurogenese in de hersenen. Herstel en/of behoud van de integriteit van het neuronale kwaliteitscontrolesysteem voor proteïnen is dus een aantrekkelijk en opkomend therapeutisch doelwit.

Verge heeft VRG50635 geïdentificeerd, waarvan wordt verondersteld dat het de gezondheid en overleving van motorische neuronen verbetert, blootgesteld is aan het centrale zenuwstelsel (CZS), effecten heeft op relevante doelwit-, pathway- en ziektebiomarkers die de vertaalbaarheid ondersteunen, en een gunstig veiligheidsprofiel heeft in niet-menselijke modellen. Bovendien kan VRG50468 in vitro de dood van motorneuronen bij ALS-patiënten in meerdere genetische subtypes verminderen met een werkzaamheid die de huidige goedgekeurde

ALS-medicijnen overtreft.

Doel van het onderzoek

Deel 1; Eenmalige oplopende dosering (hoofddoel)

- De veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige orale dosering VRG50635 in gezonde volwassen proefpersonen onderzoeken

Deel 1; Enkele oplopende dosis (secundaire doelstelling)

- Karakterisering van het farmacokinetische (PK) profiel in plasma en urine van Prodrug VRG50635 en Parent VRG50468 na enkelvoudige orale doses VRG-50635 bij gezonde volwassen proefpersonen

Deel 1; Eenmalige oplopende dosering Voedsel effect (secundaire doelstelling)

- Het karakteriseren van het effect van voedsel (vette maaltijd) op de plasma-PK van Prodrug VRG50635 en Parent VRG50468 na een eenmalige orale dosering VRG50635 in een gevoed toestand, wanneer toegediend aan gezonde volwassen proefpersonen.

Deel 2; Meervoudige oplopende dosering (hoofddoel)

- De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere orale doseringen VRG50635 in gezonde volwassen proefpersonen onderzoeken

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelige, eerste toediening in mensen, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle groep, dosisafhankelijke studie in gezonde proefpersonen (deel 1 en 2) om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en van VRG50635 te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Orale toediening van capsules VRG50635 of placebo Deel 1: eenmalige dosering VRG50635 of placebo (Food effect cohort 3 : 2 x eenmalige dosering VRG50635 of placebo) Deel 2: meervoudige doseringen VRG50635 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Voor deze first-in-human studie zal de populatie bestaan uit gezonde vrijwilligers.

Contactpersonen

Publiek

Verge Genomics

Two Tower Place, Suite 950
South San Francisco 94080
US

Wetenschappelijk

Verge Genomics

Two Tower Place, Suite 950
South San Francisco 94080
US

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)

Insluitingscriteria - deel 1 en 2

1. Gezonde man of vrouw tussen 18 en 65 jaar oud bij de screening (inclusief).
4. Voor mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd:
Proefpersonen en hun echtgeno(o)t(e)/partners die zwanger kunnen worden, moeten bij seksuele activiteit zeer effectieve anticonceptie gebruiken, bestaande uit 2 vormen van anticonceptie (waarvan 1 een barrièremethode zoals latex- of polyurethaancondooms moet zijn), te beginnen bij de screening en voort te zetten gedurende de klinische studieperiode, en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel.
5. Voor mannen: Proefpersoon mag geen sperma doneren vanaf de screening en gedurende de gehele klinische studieperiode, en gedurende 90 dagen na de

laatste toediening van het onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria - Deel 1 en 2

1. Voorgeschiedenis van klinisch significante hematologische, renale, neurologische, pancreas-, gastro-intestinale, lever-, cardiovasculaire, psychologische, pulmonale, metabole, endocriene, immunologische, allergische ziekte, of andere ernstige aandoeningen.
2. Huidige ernstige medische of psychiatrische aandoening.
4. Bewijs van klinisch significante lever- of nierfunctiestoornis naar het oordeel van de onderzoeker, waaronder alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) >1,5 de bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine > 1,5 ULN. Patiënten met het Gilbert-syndroom zonder bewijs van leverfunctiestoornis kunnen deelnemen.
14. Slechte perifere veneuze toegang.
21. Een levenslange geschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten beoordeeld aan de hand van een positief antwoord ("Ja") op vraag 4 of vraag 5 van de C-SSRS bij screening.
26. Alleen voor deel 2: Proefpersonen die niet in aanmerking komen voor een lumbaalpunctie (antistollings-, antistollings- of bloedstollingspathologieën, recente wervelkolomchirurgie, verworven of aangeboren misvorming van de wervelkolom, klinische aanduidingen van intracraniële hypertensie, cutane infectie op de punctieplaats)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-09-2022
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VRG50635
Generieke naam:	Not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 22-11-2023
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	EUCTR2022-002747-22-NL
CCMO	NL81735.056.22
Ander register	T.b.d.