

Een dubbel-blinde, placebogecontroleerde, vijfweg gedeeltelijke cross-over studie met EVP-6124 en donepezil in het scopolamine challenge model in gezonde oudere vrijwilligers

Gepubliceerd: 23-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doelstellingen: • onderzoeken van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel van 3 verschillende enkelvoudige doseringen EVP-6124 vs. placebo; • onderzoeken van het farmacodynamische en farmacokinetische effect van verschillende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Geestelijke achterstandsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EVP-6124-donepezil interactiestudie in scopolaminemodel

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EnVivo Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: EnVivo Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: $\alpha 7$ nicotinerge receptor agonist, donepezil, gezonde vrijwilligers, scopolamine model

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek

- * Saccadic eye movements
- * Smooth pursuit eye movements
- * Adaptive tracking
- * Visual analogue scales (VAS) for alertness, mood, calmness and psychedelic effects
- * Body sway
- * Finger tapping
- * Pharmaco-Electroencephalography EEG (pEEG)
- * Visual verbal memory test (VVLTV)
- * Stroop color-word interference
- * Pupil size
- * N-back test
- * Symbol digit substitution test
- * Simple reaction time

Farmacokinetiek

- * Plasma PK EVP-6124: C_{max}, T_{max}
- * Plasma PK donepezil: C_{max}, T_{max}
- * Plasma PK scopolamine: C_{max}, AUC_{0-last}, AUC_{0-*}, T_{max}, t_{1/2β}

Bepaling van genen betrokken bij acetylcholinesterase en acetylcholine receptor transcriptie

Secundaire uitkomstmaten

Het verschil in respons van tumor necrosis factor α (TNF α) op een lipopolisacharide (LPS) challenge tussen de verschillende doseringen EVP-6124

Safety parameters: Adverse events (AEs), vitale functies waaronder bloeddruk en gewicht, lichamelijk en neurologisch onderzoek, 12-lead electrocardiograms (ECGs) en laboratoriumonderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EVP-6124 is een agonist van de $\alpha 7$ nicotinerge acetylcholine receptor, die gelokaliseerd is in diverse gebieden van de hersenen die betrokken zijn bij geheugen en cognitie. Onderzoek bij dieren toonde aan dat doses van 0.3 en 1.0 mg/kg EVP-6124 verbetering gaven van door scopolamine geïnduceerde amnesie. In ditzelfde model werd aangetoond dat wanneer EVP-6124 samen werd gegeven met een cholinesteraseremmer, lagere doses van beiden dezelfde reductie gaf van door scopolamine geïnduceerde cognitieve stoornissen als wanneer elk van beide middelen apart werd gegeven. Er wordt gedacht dat een nicotinerge acetylcholine receptor agonist het effect van acetylcholine versterkt door te binden aan een van de twee bindingsplaatsen voor acetylcholine op de $\alpha 7$ nicotinerge acetylcholine receptor. In een multiple ascending dose studie bij gezonde vrijwilligers werd een verbetering van cognitieve functies gevonden bij doses tot 4.0 mg, met name voor leervermogen, geheugen en visuoconstructie. Bij een hogere dosering (10mg) waren er aanwijzingen voor vermindering van

psychomotore functies en visuele attentie. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat er desensitisatie optreedt bij hogere doseringen.

De meest voorgeschreven behandeling tegen de symptomen van milde tot matige ziekte van Alzheimer zijn cholinesteraseremmers. Deze middelen verbeteren geheugen en aandacht door de hoeveelheid acetylcholine in het brein te verhogen. Doordat ook de perifere acetylcholinelevels stijgen, kan behandeling met cholinesteraseremmers leiden tot systemische bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken. Wanneer lagere doseringen van een cholinesteraseremmer gegeven zouden kunnen worden, door versterking van het effect van acetylcholine door gelijktijdige behandeling met EVP-6124, zou dit de perifere cholinerge bijwerkingen kunnen verminderen en daarmee de therapeutische breedte van cholinesteraseremmers kunnen vergroten. Gelijktijdige behandeling met EVP-6124 zou bovendien kunnen leiden tot een effectievere verbetering van de cognitieve functies als gevolg van de versterking van de centrale $\alpha 7$ nicotinerge effecten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- onderzoeken van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel van 3 verschillende enkelvoudige doseringen EVP-6124 vs. placebo;
- onderzoeken van het farmacodynamische en farmacokinetische effect van verschillende combinaties van 2 doses donepezil and 3 doses EVP-6124;
- onderzoeken welke van deze combinaties van donepezil en EVP-6124 het meest effectief is in het reduceren van door scopolamine geïnduceerde cognitieve stoornissen

Secundaire doelstellingen:

- onderzoeken van de veiligheid van EVP-6124 vs. placebo;
- onderzoeken van de veiligheid van EVP-6124 in combinatie met donepezil vs. placebo;
- onderzoeken van de dosis-respons-relatie van EVP-6124, donepezil en de combinatie van beide;
- onderzoeken wat het effect is van EVP-6124 vs. placebo op inflammatoire markers ex vivo.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, vijfweg gedeeltelijke cross-over opzet met drie parallelle cohorten van gezonde oudere vrijwilligers, die elk een scopolamine challenge ondergaan en een per cohort vast staande dosering donepezil krijgen in combinatie met 3 verschillende doses EVP-6124 met een wash-out van 2 weken tussen elke studieperiode

This will be a double-blind, placebo-controlled, 5-way partial crossover design

with three parallel cohorts of healthy elderly volunteers, each receiving a scopolamine challenge, a fixed dose of donepezil varying between cohorts, and 3 different doses of EVP-6124 with a wash-out of two weeks between each study period

Onderzoeksproduct en/of interventie

een per cohort vast staande dosis donepezil in combinatie met 3 verschillende doses EVP-6124

Inschatting van belasting en risico

In de verschillende studies waarin EVP-6124, donepezil, scopolamine of een combinatie van deze middelen werd toegediend, werden milde of soms matig ernstige bijwerkingen gezien. De belangrijkste te verwachten bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en diarree. Het ligt in de lijn der verwachting dat eventuele bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard zijn.

Contactpersonen

Publiek

EnVivo Pharmaceuticals

Arsenal Street 500
Watertown MA 02472
US

Wetenschappelijk

EnVivo Pharmaceuticals

Arsenal Street 500
Watertown MA 02472
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)

1. Leeftijd van 65 t/m 85 jaar ;
2. Body mass index tussen 18 en 32 kg/m²;
3. In staat om het toestemmingsformulier te lezen en te begrijpen, studiegerelateerde procedures te vervullen en met het studieteam te communiceren;
4. Niet-rokers;
5. Bereid zich aan de studierestricties te houden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante voorgeschiedenis van afwijkende fysieke of mentale gezondheid die met de studie interfereert, zoals bepaald door anamnese en lichamelijk onderzoek bij de medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
2. Klinisch relevante abnormale laboratoriumwaarden, ECG en vitale functies, of bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
3. Mini Mental State Examination lager dan 27/30;
4. Positieve testuitslag voor hepatitis B, C of HIV;
5. Voorgeschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik in de drie jaar voorafgaand aan de medische keuring;
6. Proefpersoon is niet in staat zich te onthouden van alcohol vanaf 24 uur voor de start van de dosering op dag 1 van periode 1-5;
7. Gebruik van tabak en/of nicotine-houdende producten binnen 90 dagen voor dosering op dag 1 van periode 1;
8. Een hemoglobine waarde van <8.0 mmol/L bij keuring;
9. aspartaat transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine waarden >1.5 keer de bovengrens van de normaalwaarden bij keuring;
10. Aanwijzingen voor significante nierinsufficiëntie, geïndiceerd door een serum kreatinine hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden bij keuring;
11. Aanwijzingen voor verhoogde bloeddruk bij keuring of een bloeddruk van >160 mmHg systolisch of >100 mmHg diastolisch op baseline;
12. Een ECG bij keuring met een gecorrigeerd QT (QTc) interval berekend met Bazetts

formule van >450 msec voor mannen en >470 msec voor vrouwen of the aanwezigheid van klinisch significante hartafwijkingen, inclusief, maar niet beperkt tot, een patroon passend bij cardiale ischemie, electrolytafwijkingen of atriale of ventriculaire ritmestoornissen of significante geleidingsstoornissen;

13. De proefpersoon is een forse gebruiker van drankjes met cafeïne (meer dan 6 koppen koffie of equivalent/dag) tijdens de studie en/of is niet in staat geen (methyl)xanthines (zoals koffie, thee, cola, chocolade) vanaf 12 uur voorafgaand aan doseren tot het einde van de studiedag;

14. Positieve testuitslag voor drugs, alcohol of cotinine bij medische keuring en/of dag -1 van elke studieperiode;

15. Het gebruik van medicijnen die CYP2D6 (o.a. kinidine, paroxetine, fluoxetine) of CYP3A4 (o.a. ketoconazol, ritonavir) inhiberen binnen 21 dagen voorafgaand aan dag 1 van periode 1;

16. Proefpersoon is niet in staat af te zien van het gebruik van medicijnen die naar mening van de onderzoeker interfereren met de mogelijkheid mee te doen in de studie, vanaf 7 dagen voor de dosering op dag 1 van periode 1 tot de follow-up visit;

17. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met ernstige allergieën of heeft een anafylactische reactie gehad op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie of voedsel;

18. Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor een ziekte en/of bestaan van een chirurgische of medische toestand die kan interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van de studiemedicatie;

19. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosering van de studiemedicatie of vaker dan 4 keer per jaar;

20. Donatie van bloed/plasma buiten de richtlijnen van de Sanquin Bloedbank van ongeveer 500 ml of significant bloedverlies;

21. Deelname als plasma donor in een plasmafereseprogramma in de 7 dagen voorafgaand aan keuring;

22. Eerdere behandeling met een andere nicotinerge receptoragonist binnen 3 maanden voorafgaand aan keuring of eerdere behandeling met EVP-6124;

23. Voorgeschiedenis van een allergische reactie op nicotine bevattende producten;

24. Proefpersoon heeft niet op beide armen geschikte venen voor plaatsing van een canule;

25. Elke andere factor die naar beoordeling van de onderzoeker de uitvoering van de studie zou compliceren of concessies zou doen aan het welbevinden van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-01-2012
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	aricept
Generieke naam:	donepezil hydrochloride
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	scopolamine
Generieke naam:	scopolamine hydrobromide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
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	EUCTR2011-006016-31-NL
CCMO	NL38837.056.11