

Een onderzoek in drie delen, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo-gecontroleerde enkelvoudig oplopende dosis studie om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van orale toediening van HTL0018318 te beoordelen bij gezonde jongere volwassenen en oudere proefpersonen.

Gepubliceerd: 05-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Hoofddoelstellingen deel 1 • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige orale dosis HTL0018318, toegediend in één van ten minste drie oplopende dosisniveaus (maximaal 8 oplopende doses) bij gezonde jong volwassen mannelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42509

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van HTL0018318

Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

dementie & schizofrenie, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

Schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Heptares Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: by the sponsor; Heptares Therapeutics Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie & schizofrenie, HTL0018318, Pharmacodynamiek, Pharmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Parameters:

Veiligheid

- (serieuze) Bijwerkingen die voortkomen uit de behandeling ((S)AEs)
- Concomitante medicatie
- Klinische laboratoria testen (Haematologie, Chemie, Urine analyse)
- Vitale functies: polsslag, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk
- ECG: hartslag, PR, QRS, QT, QTcF

Farmacokinetiek

Er zal een populatie PK model worden gemaakt op basis van de studie resultaten.

Farmacodynamiek (deel 1 en 3):

Adaptieve tracker test

Visueel analoge schaal

N-back test

Milner doolhof leer test

Pupillometrie

EEG/ERP

Pharmacodynamiek deel 1, 2 en 3:

- Ademhalings functie
- Speeksel vorming

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de concentratie HTL0018318 in CSF.

Preliminair onderzoek naar de metaboliëten van HTL0018318 in specifieke samples.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Toegenomen levensverwachting als gevolg van betere gezondheidszorg heeft in de laatste decennia een toename van de incidentie en prevalentie van neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie, tot gevolg gehad. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer (AD). Onderzoek heeft aangetoond dat er een aanzienlijk en progressief verlies is van cholinerge neuronen met hun corticaal uitstekende axonen in AD. Deze cholinerge

degeneratie is gecorreleerd met de cognitieve achteruitgang waargenomen in AD en wordt ondersteund door de tijdelijke cognitieve stoornissen bij cognitief normale patiënten geïnduceerd door toediening van het anticholinergicum scopolamine en de daaropvolgende omkering door toediening van fysostigmine , een cholinesteraseremmer (AChEI).

Tot op heden is geen behandeling beschikbaar is voor AD en patiënten kunnen alleen profiteren van geneesmiddelen die zijn gericht op symptomatische verlichting. De primaire keuze voor de symptomatische behandeling zijn AChEIs, zoals galantamine, donepezil en rivastigmine, die de afbraak van acetylcholine afgegeven in de synaptische clefts vertragen, en de beschikbaarheid van acetylcholine (ACh) verhogen en daardoor de cholinerge neurotransmissie verbeteren. Echter, behandeling met AChEIs leidt vaak tot gastro-intestinale bijwerkingen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken en diarree) geassocieerd met een verhoogde activering van perifeer gelegen ACh receptoren, wat beperking van de dosering met zich mee brengt en een aanzienlijke belasting is voor de patiënten.

Er zijn twee soorten ACh receptoren, namelijk nicotine en muscarine receptoren (nAChRs en mAChRs). De familie mAChR bestaat uit 5 subtypes (M1-M5). M1 is de overheersende mAChR in het centrale zenuwstelsel (CNS) en blijkt uitgedrukt in de prefrontale cortex, striatum en hippocampus, hersengebieden geassocieerd met cognitieve processen. Geneesmiddelen die gericht zijn op M1 receptoren in het bijzonder hebben terwijl de negatieve bijwerkingen gezien bij niet-specifieke pro-cholinerge drugs geminimaliseerd blijven. Van selectieve M1 agonisten kan worden verwacht dat het potentieel heeft om een grotere mate van cognitieve versterking te produceren dan cholinesteraseremmers omdat de dosering niet wordt beperkt door de perifere niet-M1 gemedieerde muscarinische bijwerkingen en omdat de voordelen niet afhankelijk zijn van het bestaan van cholinergische tonus in het centrale zenuwstelsel, in tegenstelling tot cholinesteraseremmers. Naast het gunstige effect van geneesmiddelen die M1 receptoren richten op AD, heeft klinisch onderzoek de werkzaamheid aangetoond bij schizofreniepatiënten. Schizofrenie is een psychiatrische aandoening die ongeveer 1% van de bevolking treft. Vooral de cognitieve stoornissen die zijn geassocieerd met deze ziekte worden niet effectief behandeld met de huidige antipsychotica. Uit onderzoek naar M1 selectieve receptoren bij schizofreniepatiënten is gebleken dat er een verminderde receptor expressie is. Dit leidt tot de hypothese dat M1 selectieve receptoragonisten de receptor expressie kunnen versterken en de cognitieve gebreken van schizofrenie patiënten kan verminderen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstellingen deel 1

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige orale dosis HTL0018318, toegediend in één van ten minste drie oplopende dosisniveaus (maximaal 8 oplopende doses) bij gezonde jong volwassen mannelijke proefpersonen te beoordelen.
- Om het plasma en urine farmacokinetiek van HTL0018318 te evalueren bij gezonde jong volwassen mannelijke proefpersonen.

- Om de farmacodynamiek van HTL0018318 evalueren bij gezonde jong volwassen mannelijke proefpersonen.

Hoofddoelstelling deel 2

- Om het effect van voedsel op de PK van HTL0018318 te evalueren na een eenmalige toediening bij gezonde jonge volwassen mannelijke proefpersonen.

Verkennde doelstelling Deel 2

- Om CSF farmacokinetiek van HTL0018318 evalueren bij gezonde jongere volwassenen.

Hoofddoelstellingen deel 3

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige orale dosis HTL0018318, toegediend in één van de drie oplopende doses bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen.
- Om het plasma en urine farmacokinetiek van HTL0018318 te evalueren bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.
- Om de farmacodynamiek van HTL0018318 bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te evalueren.

Verkennde doelstellingen delen 1, 2 & 3

- Om vooronderzoek naar de metaboliet(en) van HTL0018318 in geselecteerde en/of samengevoegde monsters uit te voeren

Onderzoeksopzet

Deel 1: Oplopende HTL0018318 dosisniveaus in minimaal 3 cohorten en maximaal 8, afhankelijk van de interim tolerantie, PK en PD analyses tussen cohorten bij gezonde (jonge) mannelijke personen.

Deel 2: Voedsel effect/CSF cohort voor gezonde jongere volwassenen. Onderwerpen worden onderverdeeld in een gevoede (vetrijke) staat en in een niet-gevoede toestand (hetzelfde als in deel 1). Selectie van de dosis zal worden bepaald op de veiligheid data van de dosis niveaus in de gezonde jongere volwassen proefpersonen in deel 1. PD evaluaties zullen worden uitgevoerd. CSF monsters worden genomen van alle personen tijdens de niet-gevoede toestand.

Deel 3: Oplopende HTL0018318 dosisniveaus in minimaal 3 cohorten (en maximaal 6, afhankelijk van de interim tolerantie, PK en PD analyses tussen cohorten) bij gezonde ouderen, beginnend bij een dosis die ook in deel 1 toegediend is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zal HTL0018318 oraal worden toegediend (in de vorm van een drank en mogelijk ook een capsule).

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De belasting voor de deelnemers omvat de tijdsinvestering die vrijwilligers moeten doen om naar de informatiebijeenkomst, keuring, de onderzoeksdag(en) en de nakeuring te komen. Verder moeten zij zich houden aan verschillende

leefregels. Tijdens de keuring, onderzoeksdag(en) en nakeuring zal er bloed en urine worden verzameld. Tijdens de onderzoeksdag krijgen de deelnemers 1 malig een dosering van het nieuwe middel HTL0018318. Het is een orale dosering in de vorm van een drankje of capsule. In deel 2 van het onderzoek wordt de helft van de deelnemers gevraagd voor een tweede onderzoeksdag te komen waarbij de deelnemers dus in totaal 2 maal dezelfde dosering HTL0018318 toegediend krijgen.

Risico:

Het risico voor de deelnemers wordt als laag beschouwd, omdat de start dosis (1 mg) HTL0018318, 10-voudig onder NOAEL ligt. Verdere verhoging van de dosering zal afhangen van zowel veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en pharmacodynamiek en zal alleen na interim analyse van de resultaten gebeuren. Verdere kan een venapunctie zorgen voor een blauwe plek. In deel 2 van het onderzoek wordt een Lumbaal punctie afgenomen. Dit kan zorgen voor hoofdpijn klachten na afloop. Mochten deze klachten aanhouden, dan wordt en gehandeld volgens standaard procedures. Het nuchter zijn en de onthouding van cafeïne kan symptomen als misselijkheid en hoofdpijn als gevolg hebben.

Contactpersonen

Publiek

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark Broadwater Road BioPark
Hertfordshire AL7 3AX
GB

Wetenschappelijk

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark Broadwater Road BioPark
Hertfordshire AL7 3AX
GB

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 personen. Gezonde toestand wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van enige active of chronische ziekte(s) na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek met vitale tekenen, 12-lead ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek;
2. BMI tussen 18 and 34 kg/m², inclusief;
3. Het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal;
4. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen;
5. Bereid en in staat zijn om de cognitieve tests uit te voeren, zoals blijkt uit de prestaties op de training van de cognitieve tests;

Deel 1 en 2 (gezonde jong volwassen mannelijke deelnemers);

- Leeftijd 18 tot 55 jaar, inclusief.

Deel 3 (gezonde oudere deelnemers, man/vrouw);

- Leeftijd ≥ 65 jaar, inclusief.

- Vrouwen moeten postmenopauzaal zijn of onvruchtbaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Juridisch onvermogen of onvermogen om te begrijpen of te voldoen aan de eisen van het onderzoek;
2. Klinisch relevant verleden van abnormale fysieke of geestelijke gezondheid dat het onderzoek kan belemmeren zoals bepaald door medische anamnese en lichamelijk onderzoek verkregen tijdens de screening en/of aan het begin van de eerste studiedag voor elke periode als beoordeeld door de onderzoeker (inclusief (maar niet beperkt tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, lever- of nierstoornis);
3. Een geschiedenis van chronische ademhalingsproblemen zoals astma, terugkerende infecties van de luchtwegen, COPDA;
4. Een geschiedenis van epilepsie of aanvallen van welke aard dan ook op elk mogelijk moment;
5. Aandoeningen geassocieerd met cognitieve stoornissen, waaronder (maar niet beperkt tot) schizofrenie en dementie;
6. Klinisch relevante afwijkende laboratoriumresultaten (zoals lever en nieren panelen,

volledig bloedbeeld, chemiepaneel en urineanalyse), elektrocardiogram (ECG) en vitale tekens of fysieke bevindingen bij de screening en/of aan het begin van de eerste studiedag per periode (zoals beoordeeld door de onderzoeker) . In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen de tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of te beoordelen of ze klinisch irrelevant zijn voor gezonde personen;

7. De systolische bloeddruk (SBP) groter dan 140 of minder dan 90 mm **Hg en diastolische bloeddruk (DBP) groter dan 90 of minder dan 50 mm Hg of een significante periode van hypertensie beoordeeld door de hoofdonderzoeker;

8. Opmerkelijke rustende bradycardie (HR < 45 slagen per minuut) of tachycardie (HR > 100 slagen per minuut) bij de screening of baseline visit;

9. QTcF > 450 of < 300 msec bij rustende ECG bij de screening of baseline visit;

10. Persoonlijke of familiale geschiedenis van congenitale lange QT-syndroom of plotselinge dood;

11. Positief getest op Hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg) , hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of menselijk immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de screening;

12. Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT) , gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine > 1,5 keer de normale bovengrens bij de screening;

13. Bewijs van significante nierinsufficiëntie, aangeduid met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan de ondergrens van normaal (met betrekking tot leeftijd) bij de screening;

14. Bestaand of historie van (binnen 3 maanden na de screening) alcoholmisbruik bevestigd door medische geschiedenis, of de dagelijkse alcoholconsumptie van meer dan 2 standaard glazen per dag gemiddeld voor vrouwen of meer dan 3 standaard glazen per dag gemiddeld voor mannen (1 standaard glas = 10 gram alcohol), of een positieve adem alcohol test bij de screening of bij toelating tot de Clinical Research Unit (CRU), en het onvermogen om zich te onthouden van het gebruik van alcohol vanaf 24 uur voor de screening , dosering en elk geplande bezoek tot ontslag uit de klinische onderzoekseenheid (CRU) (alcoholgebruik zal worden verboden tijdens het verblijf in het CHDR gedurende de studie);

15. Het gebruik van tabak en/of nicotine bevattende producten binnen 90 dagen van de dosering;

16. Gewone en zware consumptie van cafeïnehoudende dranken (meer dan 8 kopjes koffie of gelijkwaardig per dag) bij de screening en/of niet in staat zijn zich te onthouden van het gebruik van (methyl) xanthine (zoals koffie, thee, cola , chocolade) vanaf 24 uur voor dosering tot ontslag uit de CRU;

17. Positieve urine drugs test (UDS) of alcohol of cotinine test bij de screening en/of pre - dosis;

18. Inname van voedsel of inname van dranken met cranberry, granaatappel, sterfruit, grapefruit, pomelo's, exotische citrusvruchten en Sevilla sinaasappels (inclusief jam en sappen gemaakt van deze vruchten) binnen 3 dagen voor de start van deelname en terwijl preofpersonen zich in het CHDR bevinden;

19. Historie van ernstige allergieën, of een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicijnen of voedsel (niet-actieve hooikoorts is acceptabel);

20. Historie of klinisch bewijs van een ziekte en/of het bestaan **van een chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, het metabolisme of uitscheiding van de studie medicijnen zou kunnen belemmeren;

21. Deelname aan een experimenteel geneesmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand

aan de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of meer dan 4 keer per jaar;

22. Donatie of verlies van bloed van meer dan 500 ml binnen de 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening;

23. Alle andere gelijktijdige ziektes of aandoeningen, of de behandelingen daarvan, die uitvoering van het onderzoek kunnen belemmeren, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de patiënt in deze studie kunnen vormen;

24. Deel 1 en 2 (gezonde jonge volwassen patiënten);

- Geen gelijktijdige medicatie is toegestaan 21 dagen voor aanvang van de studie tot na het laatste bezoek;

25. Deel 2

Elke contra-indicatie voor het afnemen van CSF, beoordeeld door de hoofd onderzoeker.

26. Deel 3 (gezonde oudere patiënten);

- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die remmers/inductoren zijn van CYP3A4 (bijv. ketoconazol, macroliden, ritonavir, fenytoïne) en CYP2C9 (bijv. fluconazol, amiodaron, carbamazepine, rifampicine), vanaf 21 dagen voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel;

- Gelijktijdige medicatie met een smalle therapeutische index die substraten zijn voor CYP2C9 (bijv. coumarineanticoagulantia);

- De patiënt is niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van gelijktijdige medicatie die, naar het oordeel van de onderzoeker, hun vermogen om deel te nemen aan het proces belemmert, vanaf 7 dagen vóór de toediening tot de laatste follow-up visit.

Aan de hand van de ECG holter monitor welke tijdens de keuring wordt uitgevoerd kunnen mogelijke deelnemers geexcludeerd worden op de volgende criteria:

- Meer dan 200 ventriculaire ectopics in 24 uur.

- Ventriculaire tachycardie (gedefinieerd als drie of meer ventriculaire ectopische slagen met een snelheid van tenminste 120 slagen per min-1.)

- Tweede graads AV blok

- constante onregelmatige hartslag (atriumfibrillatie, SVT, compleet AV blok)

- andere symptomatische onregelmatigheden (uitgezonderd; geïsoleerde extra systole)

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

Blindering: Dubbelblind

Controle: Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-10-2015
Aantal proefpersonen: 72
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: HTL0018318
Generieke naam: NVT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2016
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	EUCTR2015-00387531-NL
CCMO	NL54978.056.15