

Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, parallele, placebo-gecontroleerde, drug-drug interactie studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen te onderzoeken van meerdere doses van HTL0018318, alleen en in combinatie met donepezil in oudere vrijwilligers.

Gepubliceerd: 16-09-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van het toevoegen van meerdere orale doses van HTL0018318 in oudere proefpersonen bij het nemen van donepezil bij steady-state te evalueren.* Om de farmacokinetische profielen van HTL0018318 en donepezil te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43229

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HTL0018318 en donepezil interactie studie in ouderen.

Aandoening

- Overige aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

dementie & schizofrenie, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

Schizophrenia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Heptares Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: Heptares Therapeutics Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: donepezil, HTL0018318

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verdraagbaarheids/veiligheids parameters:

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AES)

- Gelijktijdig toegediende medicatie

- Klinische laboratoriumtests

o Hematologie

o Chemistry

o Urineonderzoek

- Vitale functies

o Pulse Rate (bpm)

o systolische bloeddruk (mmHg)

o diastolische bloeddruk (mmHg)

- Elektrocardiogram (ECG)

2 - Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, parallele, placebo-gecontroleerde, drug ... 1-05-2025

- o Hartslag (HR) (bpm) , PR, QRS , QT , QTcF

- Holter 24 uur

Farmacokinetische parameters

Farmacokinetiek door niet-compartmentele analyse: plasma en urine PK analyse

van HTL0018318 Dag 20 (en 45) 27 (52); Cmax, Tmax, Cdal, AUC (0-t, 0-tau,

0-oneindig), Az , half-life, CLP/F en Vd/F, renale klaring en hoeveelheid

uitgescheiden in de urine. Plasma PK analyse van donepezil (parameters zoals

bij HTL0018318) in stabiele toestand (dag 19) en in combinatie met HTL0018318

(Dag 20-24) . Bank monsters voor genotypering zullen worden verzameld voor post

hoc analyse indien nodig geacht voor het beter kunnen interpreteren van de

farmacokinetische gegevens. Metaboliet profilering kan worden uitgevoerd op

geselecteerde of samengevoegde monsters en afzonderlijk worden gerapporteerd.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

- Visuele Analoge Schalen (VAS) volgens Bond en Lader om het volgende te

beoordelen :

- o stemming (mm)

- o alertheid (mm)

- o kalmte (mm)

- VAS misselijkheid (mm)

- speeksel meting (g)

- respiratoire functie

- o Geforceerde vitale capaciteit (FVC)

o Volume geforceerde verlooping in 1 seconde (FEV1)

o piekstroom (PEF) in liters per seconde

- Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) :

o Het slapengaan (GTS) (mm)

o De kwaliteit van de slaap (QOS) (mm)

o Ontwaken volgende op de slaap (AFS) (mm)

o Gedrag na ontwaken (BFW) (mm)

- Evaluatie van de hartslagvariabiliteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De toegenomen levensverwachting als gevolg van betere gezondheidszorg heeft de incidentie en prevalentie van neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie, in de laatste decennia verhoogd. 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 in AD en wordt ondersteund door de tijdelijke cognitieve verslechtering in gezonde proefpersonen na door toediening van het anticholinergische middel scopolamine. Daarbij wordt de verslechtering omgekeerd door toediening van de cholinesteraseremmer (AChEI) fysostigmine.

Tot op heden is er geen genezende behandeling beschikbaar voor AD en patiënten kunnen alleen profiteren van medicijnen die gericht zijn op verlichting van de symptomen. De primaire keuze voor de symptomatische behandeling zijn AChEIs, zoals galantamine, donepezil en rivastigmine, die de afbraak van acetylcholine in de synaptische spleet vertragen, waardoor de beschikbaarheid van acetylcholine (ACh) en daardoor cholinerge neurotransmissie verbetert. Echter, behandeling met AChEIs leidt vaak tot gastro-intestinale bijwerkingen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken en diarree), die zijn geassocieerd met een verhoogde activering van perifeer gelegen ACh receptoren. Dit leidt tot doseringsbeperkingen en een zware last voor 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 meest voorkomende mACh receptor in het centrale zenuwstelsel en komt tot

expressie in de prefrontale cortex, striatum en hippocampus (hersengebieden geassocieerd met cognitieve processen) Geneesmiddelen die zich in het bijzonder richten op M1 receptoren kunnen potentieel cognitief bevorderend werken en tegelijk de negatieve bijwerkingen minimaliseren die samenhangen met (niet-specifieke) cholinerge geneesmiddelen. Dit zou een voordeel kunnen bieden bij het behandelen van AD. Van selectieve M1 agonisten kan worden verwacht dat ze potentieel een grotere mate van cognitieve verbetering geven dan cholinesteraseremmers. Dit omdat de dosering niet wordt beperkt door activering van perifere muscarinerge receptoren, wat resulteert in negatieve bijwerkingen. Daarnaast vanwege de voordelen dat M1 agonisten onafhankelijk zijn van cholinergische niveaus in het centraal zenuwstelsel, in tegenstelling tot cholinesteraseremmers.

Doel van het onderzoek

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van het toevoegen van meerdere orale doses van HTL0018318 in oudere proefpersonen bij het nemen van donepezil bij steady-state te evalueren.
- * Om de farmacokinetische profielen van HTL0018318 en donepezil te vergelijken wanneer deze alleen/in combinatie gegeven worden bij steady state.
- * Om de perifere farmacodynamische effecten van HTL0018318 en donepezil te vergelijken wanneer deze alleen/in combinatie gegeven worden bij steady state.

Onderzoeksopzet

Alle cohorten worden gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd en placebo gecontroleerd. Randomisatie wordt passend geacht om een selectie bias voor actieve substantie of een placebo behandeling te vermijden. Een dubbelgeblindeerde en placebo gecontroleerde opzet wordt geschikt geacht vanwege de farmacodynamische metingen (bijv. speeksel, kwaliteit van de slaap, respiratoire functie), die zal worden uitgevoerd in deze delen van de studie. Doordat het een dubbelgeblindeerde studie is wordt bias als gevolg van de kennis van proefpersonen of de onderzoeker over de behandelings toewijzing vermeden. De dosering van HTL0018318 die gebruikt zal worden wordt gekozen op basis van de farmacokinetische en veiligheidsgegevens verkregen uit de vorige studie HTL0018318-102/CHDR1527. Voorts zal de dosis voor cohort 3 in deze studie worden bepaald gebaseerd op gegevens van cohort 1 en 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

HTL0018318 zal worden toegediend als drank.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers omvat de tijdsinvestering die zij moeten doen om naar de informatiebijeenkomst, keuring, de onderzoeksdagen, terugkomdagen en

de nakeuring te komen. De onderzoeksperiode omvat twee opnames van 7 en 6 nachten. Tevens zijn er 5 terugkomdagen en een nakeuring. Verder moeten zij zich houden aan verschillende leefregels. Tijdens de keuring, onderzoeksdagen en nakeuring zal er bloed en urine worden verzameld. Tijdens het onderzoek krijgen de deelnemers 5 dagen donepezil 5mg en 19 dagen donepezil 10mg oraal toegediend, wat voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen kan veroorzaken.

Tevens krijgen de deelnemers 10 maal een orale dosering HTL0018318 in de vorm van een drankje. HTL0018318 werd in voorafgaande studies over het algemeen goed verdragen, er werden geen ernstige bijwerkingen geregistreerd. De bijwerkingen die het meest voorkwamen waren hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid, opvliegers, transpireren, rillingen en gastro-intestinale klachten. Bij alle eerdere deelnemers werd een stijging van de bloeddruk en vertraging van de hartslag gemeten. Bij de 20mg dosis van HTL0018318 werd een kleine toename van speekselproductie gezien. Er werden geen significante veranderingen bij ECG's en longfunctietesten gezien.

Door een voorzichtige startdosering van de HTL0018318 wordt zoveel mogelijk veiligheid nagestreefd. De HTL0018318 doseringen zullen de maximale dosering (25mg) bij ouderen in de nog lopende MAD studie (CHDR1526/18318-102) niet overschrijden.

Contactpersonen

Publiek

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark
Welwyn Garden City AL73AX
GB

Wetenschappelijk

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark
Welwyn Garden City AL73AX
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. Oudere mannelijke of vrouwelijke proefpersonen tussen de 65 en 80 (inclusief) jaar oud;
2. Gezonde proefpersonen, zoals gedefinieerd door de afwezigheid van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde review van medische en chirurgische geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek met inbegrip van vitale tekenen, 12-lead ECG, hematologie, bloed chemie, en urineonderzoek;
3. BMI tussen de 18 en 34 kg/m², inclusief;
4. In staat om de verplichtingen van het onderzoek te begrijpen en om effectief te communiceren met de onderzoeker en de medewerkers van de kliniek;
5. Indien vrouw in de vruchtbare leeftijd: Moet instemmen met consistent en correct gebruik (vanaf keuring, tijdens de hele studie en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste inname van studiemedicatie) van een dubbele barrière anticonceptie (een condoom in combinatie met een anticonceptiemethode met een failure rate van <1% per jaar), is seksueel inactief, of heeft een gesteriliseerde partner; anders vrouwen die niet zwanger kunnen worden gedefinieerd als postmenopauzaal (d.w.z. amenorroe gedurende ten minste 1 jaar zonder alternatieve medische oorzaak) of chirurgisch steriel of natuurlijk;
6. Indien mannelijke proefpersoon: Moet instemmen met consistent en correct gebruik (vanaf keuring, tijdens de hele studie en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste inname van studiemedicatie) van een dubbele barrière anticonceptie (een condoom in combinatie met spermicide), zijn seksueel inactief, of hebben een gesteriliseerde partner;
7. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Juridische onbekwaamheid of het onvermogen om te begrijpen of te voldoen aan de eisen van de studie.
2. Klinisch relevant verleden van abnormale fysieke of psychische gesteldheid zoals bepaald uit de medische geschiedenis, alsmede van uit fysieke onderzoeken verkregen tijdens de

- keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag voor elke periode van de studie zoals beoordeeld door de onderzoeker (waaronder, (maar niet beperkt tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale (zoals een voorgeschiedenis van ulcus of gastro-intestinale bloedingen), lever- of nierstoornis).
3. Een recent (<5 jaar) voorgeschiedenis van chronische ademhalingsproblemen zoals astma, terugkerende infecties van de luchtwegen, chronische obstructieve longziekte (COPD).
 4. Aandoeningen geassocieerd met cognitieve stoornissen, waaronder, maar niet beperkt tot schizofrenie en dementie.
 5. Een geschiedenis van epilepsie of aanvallen van welke aard dan ook (behalve ongecompliceerde infatiele koortsstuipen)
 6. Geschiedenis van ernstige allergieën, of een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op medicatie verkrijgbaar met of zonder recept of voedsel (non-actieve hooikoorts is acceptabel).
 7. Geschiedenis van overgevoeligheid voor donepezil, piperidinederivaten, of de in de donepezil aanwezige hulpstoffen (lactose monohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, talk, macrogol, hypromellose, titaandioxide en geel ijzeroxide).
 8. Geschiedenis of klinisch bewijs van een ziekte en/of het bestaan **van een chirurgische of medische aandoening die zou kunnen interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van de studiemedicatie.
 9. De systolische bloeddruk (SBP) groter dan 150 of minder dan 90 mm Hg en/of de diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg bij keuring en baseline of geschiedenis van een aanzienlijke periode van hypertensie zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker.
 10. Opmerkelijke rust bradycardie (HR <45 slagen per minuut) of tachycardie (HR > 100 bpm) bij de keuring of baseline visite.
 11. Een QTcF > 450 (voor mannen) of > 460 (voor vrouwen) of <300 msec bij de rust ECG bij keuring en baseline visite
 12. persoonlijke of familiale geschiedenis van congenitale lange QT-syndroom, "sick sinus syndrome" of met andere supraventriculaire geleidingsstoornissen aandoeningen zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok of plotselinge dood.
 13. Op basis van de resultaten van de 24 uren ECG Holter tijdens keuring, kunnen potentiële patiënten worden uitgesloten op basis van de volgende uitsluitingscriteria: meer dan 200 ventriculaire ectopia in 24 uur. Ventriculaire tachycardie (gedefinieerd als drie of meer opeenvolgende ventriculaire ectopische slagen met een snelheid van ten minste 120 slagen per minuut). Tweede hartblok. Aanhoudende hartritmestoornissen (voorkamerfibrillatie, SVT, compleet hartblok). Elke symptomatische aritmie (met uitzondering van geïsoleerde extra systolen).
 14. Klinisch relevante afwijkende laboratoriumresultaten (waaronder hepatische en renale panelen, volledige bloedtelling, chemiepaneel en urineanalyse), electrocardiogram (ECG) en vitale tekenen of fysieke bevindingen bij de keuring 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 uitgevoerd tijdens keuring worden herhaald voor randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of dat ze klinisch niet relevant zijn voor gezonde personen.
 15. Positieve test op hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij keuring.

16. Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine > 1,5 keer de normale bovengrens bij keuring en baseline. Behalve als een verhoogd (voornamelijk ongeconjugeerd) bilirubin van >1.5 keer de normale bovengrens past in de diagnose van Gilbert's syndrome zoals beoordeeld door de studie arts.
17. Bewijs van significante nierinsufficiëntie, aangegeven met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan de normale ondergrens (met betrekking tot leeftijd) bij keuring en baseline.
18. Positieve urine drug screen (UDS), alcohol test, cotinine test, of serum zwangerschapstest voor vrouwen van vruchtbare leeftijd bij de keuring en/of pre-dosis.
19. Aanwezigheid of geschiedenis (binnen 3 maanden voor keuring) van alcoholmisbruik bevestigd door de medische geschiedenis, of de dagelijkse consumptie van alcohol van meer dan 2 standaardglazen per dag gemiddeld voor vrouwen of meer dan 3 standaardglazen per dag gemiddeld voor mannen (1 standaard drankje = 10 g alcohol), of een positieve ademalcohol test bij keuring of bij de toegang tot de Clinical Research Unit (CRU), en het onvermogen om zich te onthouden van alcohol vanaf 24 uur voor de keuring, 24 uur vóór en tijdens elke behandelingsperiode (donepezil en HTL0018318) en elk gepland bezoek tot 2 dagen na vertrek uit de CRU (alcoholgebruik tijdens de verblijfperiode in de CRU is verboden).
20. Gebruik van tabak en/of nicotine bevattende producten binnen 90 dagen voor toediening en gedurende de studie tot nakeuring.
21. Gewone en zware consumptie van cafeïnehoudende dranken (meer dan 8 kopjes koffie of gelijkwaardig/dag) bij de keuring en/of niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van (methyl) xanthine (zoals koffie, thee, cola, chocolade) tijdens het verblijf in de CRU.
22. Inname van voedsel of dranken met cranberry, granaatappel, ster fruit, grapefruit, pomelo's, exotische citrusvruchten en Sevilla sinaasappels (met inbegrip van jam en sappen gemaakt van deze vruchten) binnen 3 dagen voor de toelating tot de CRU en tot 3 dagen na definitief vertrek uit de CRU.
23. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die remmers/inductoren zijn van CYP3A4 en CYP2C9 (bijv. Ketoconazol, rifampicine, fluconazol, carbamazepine) vanaf 21 dagen voorafgaand aan de toediening van de studiemedicatie.
24. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die remmers/inductoren zijn van CYP2D6 of die kunnen interageren met donepezil (bijv. kinidine, bupropion, paroxetine, fluoxetine, fenytoïne, dextromethorfan, desimipramine, perfenazine, tolterodine of degenen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van CYP2D6 (thioridazine, pimozide).
25. Gelijktijdige medicatie met een smalle therapeutische index die substraten zijn van CYP2C9 (bijv. Coumarineanticoagulantia) of CYP3A4 (bijv. Cyclosporine).
26. Alle andere gelijktijdige ziektes of aandoeningen die kunnen interfereren met, of waarvoor de gelijktijdige behandeling zou kunnen interfereren met de uitvoering van de studie, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon in deze studie vormen.
27. De proefpersoon is niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van gelijktijdige medicatie, die, naar het oordeel van de onderzoeker, interfereert met hun vermogen om deel te nemen aan de studie, vanaf 7 dagen vóór de toediening tot de laatste nakeuring.
28. Deelname aan klinisch onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van de studiemedicatie of meer dan 4 keer per jaar.
29. Donatie of bloedverlies van meer dan 500 ml binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-09-2016
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DONEPEZIL HYDROCHLORIDE
Generieke naam:	Donepezil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HTL0018318
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

10 - Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, parallele, placebo-gecontroleerde, drug ... 1-05-2025

Datum: 19-09-2016
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2016-003212-13-NL
CCMO	NL58837.056.16