

# Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo- en referentie- gecontroleerde, meervoudig oplopende dosis studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van meerdere doses van Memogain door intranasale toediening aan gezonde oudere proefpersonen te evalueren.

Gepubliceerd: 26-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Doelstelling(en): • Om de veiligheid en verdraagbaarheid na intranasale toediening van oplopende meerdere doses Memogain bij gezonde oudere proefpersonen te evalueren. • Om de PK na intranasale toediening van oplopende meerdere doses Memogain bij...

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Dementie en amnestische stoornissen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek               |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43526

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Meervoudige oplopende dosis studie met Memogain .

### Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

## **Synoniemen aandoening**

Dementie en de ziekte van Alzheimer

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** NEURODYN LIFE SCIENCES INC

**Overige ondersteuning:** Neurodyn Inc.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Alzheimers, farmacodynamisch, farmacokinetische, Memogain

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Verdraagbaarheid/veiligheid uitkomstmaten

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AES) tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na stopzetting studie geneesmiddel (Memogain).
- Tijdens de behandeling optredende afwijkingen in de vitale functies (bloeddruk en hartslag) tot het einde van de studie (EOS).
- Tijdens de behandeling optredende gemarkeerde ECG afwijkingen tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na stopzetting studie geneesmiddel (Memogain).
- Tijdens de behandeling optredende gemarkeerde laboratoriumafwijkingen tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na stopzetting studie geneesmiddel (Memogain).
- De bovenstaande 4 eindpunten zullen ook worden onderzocht na toediening galantamine in cohort 2

- Post-dosis nasale onderzoeken.

## Farmacokinetische uitkomstmaten

### PK-model

Een populatie PK model zal worden ontwikkeld om het farmacokinetische profiel van Memogain en galantamine in plasma te beschrijven. De geschatte populatiewaarden van de model parameters (zowel vaste als toevallige effecten) worden gebruikt om individuele empirische Bayes\* ramingen van de primaire farmacokinetische parameters zoals CL/F, V/F en Vss/F bepalen en afgeleide waarneembare parameters waaronder, maar niet beperkt tot, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC-0- en schijnbare terminale halveringstijd. Aanvullende farmacokinetische parameters worden berekend indien nodig.

### CSF

Om mogelijke verschillen tussen de concentratie van galantamine afgesplitst van Memogain en concentraties van galantamine na orale toediening in het centrale zenuwstelsel te onderzoeken, zullen CSF galantamine en Memogain concentraties worden vergeleken \*within-subject\* in cohort 2 (Memogain 11mg). 12 proefpersonen die actieve behandeling kregen in cohort 2 zullen worden gerandomiseerd naar één van de vier verschillende CSF monstername tijdstippen (d.w.z. 3 personen per tijdstip). In totaal zullen twee CSF monsters worden genomen per proefpersoon (de één na Memogain toediening op dag 1, en één na Galantamine orale toediening) om de tijd-concentratie curve te karakteriseren voor Memogain en Galantamine.

## PK / PD relatie

De relatie tussen plasma Memogain en Galantamine concentraties en een overeenkomstige selectie van relevante farmacodynamische metingen worden uitgezet om de relatie grafisch te evalueren. Indien de waargenomen farmacodynamische effecten het toelaten, zal een geschikt PK/PD model worden ontwikkeld om de belichting/concentratie-effect relatie te beschrijven.

## Farmacodynamische uitkomstmaten

NeuroCart tests, waaronder:

- Adaptive-tracking test
- EEG: 21-lead EEG-opnamen; standaard power spectrum analyse
- Event-gerelateerde potentials (ERP), dat wil zeggen P300
- Saccadische en vloeiende oogbewegingstest
- N-back taak (0-back, 1-back en 2-back voorwaarden)
- Visueel Verbale Leer-test
- VAS volgens Bond en Lader (alertheid, stemming, rust) en misselijkheid

## Secundaire uitkomstmaten

nvt

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie in de westerse wereld . Dysfunctie van cholinerge neuronen speelt een belangrijke rol bij deze ziekte. Galantamine is een nicotinerge acetylcholine receptor modulator en cholinesteraseremmer (CEL) en wordt gebruikt om patiënten met AD

te behandelen Patiënten behandeld met CELs ervaren vaak bijwerkingen zoals misselijkheid en braken. Memogain® is een prodrug van galantamine dat intranasaal kan worden toegediend . Er wordt gedacht dat het een hogere CZS penetratie heeft, waardoor de effectiviteit toeneemt en het met minder perifere bijwerkingen gepaard gaat.

In deze meervoudige oplopende dosis studie zal de veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetiek (PK) van meerdere doses Memogain worden beoordeeld. Daarnaast zal de relatie tussen Memogain / galantamine concentraties (in het bloed en liquor) en farmacodynamische effecten (PD , bijvoorbeeld Neurocart) worden gemodelleerd.

## **Doel van het onderzoek**

Doelstelling(en):

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid na intranasale toediening van oplopende meerdere doses Memogain bij gezonde oudere proefpersonen te evalueren.
- Om de PK na intranasale toediening van oplopende meerdere doses Memogain bij gezonde oudere proefpersonen te evalueren.
- Om de PD na intranasale toediening van oplopende meerdere dose Memogain bij gezonde oudere proefpersonen te evalueren.
- In cohort 2: Om mogelijke verschillen in de cerebrospinale vloeistof ( CSF) galantamine concentraties na orale toediening van galantamine en intranasale Memogain onderzoeken.

Verkennde doelstelling:

- Om de PK -PD relatie na intranasale toediening van oplopende meerdere doses van Memogain bij gezonde oudere proefpersonen te evalueren.

## **Onderzoeksopzet**

Dit zal een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo-gecontroleerde, sequentiële cohort, meervoudige oplopende dosis studie bij 48 gezonde oudere proefpersonen zijn. 12 proefpersonen uit cohort 2 zullen terugkomen voor galantamine toediening en CSF meting.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De proefpersonen zullen tweemaaldaags gedurende 7 dagen Memogain of placebo krijgen (12 vs 4 respectievelijk). De 12 proefpersonen uit cohort 2 op Memogain treatment zullen ook eenmaal een orale dosis galantamine 16 mg krijgen alsmede lumbaalpuncties.

## **Inschatting van belasting en risico**

Galantamine hydrobromide

Galantamine hydrobromide (aangeduid als galantamine in deze ABR, merknaam Reminyl® EU), is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau en de Nederlandse GGD voor de behandeling van dementie van het Alzheimer type.

Ernstige huidreacties ( Stevens-Johnson syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) zijn gemeld door een zeer kleine minderheid van de proefpersonen die galantamine hydrobromide toegediend kregen. De in deze studie gebruikte doses overschrijden het niveau dat in de klinische praktijk gebruikt wordt niet. De risico's worden daarom als minimaal beschouwd.

### Memogain

Aangezien Memogain een pro - drug is zonder farmacologische activiteit, wordt verwacht dat de systemische effecten van Memogain worden toegeschreven aan het splitsingsproduct galantamine. Het neveneffect profiel is naar verwachting gunstig voor galantamine, bij vergelijkbare galantamine hersenconcentraties. Er is echter bewijs uit een aantal studies dat intranasale toediening geassocieerd wordt met lokale irritatie. Resultaten van de enkelvoudig oplopende dosis studie met Memogain in 5 cohorten van 5.5, 11, 22, 33, en respectievelijk 44 mg, leidde tot de volgende conclusies: Alle tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAEs ) waren licht of matig van intensiteit en waren zelf-beperkend. Er waren geen ernstige bijwerkingen (SAE's). Memogain werd goed verdragen en resulteerde niet in klinisch significante veranderingen in het bloed en urine laboratoriumwaarden, vitale functies en ECG veiligheidsparameters en er waren geen klinisch significante veranderingen in deze waarden vergeleken met de waarden bij baseline .

De verbreiding van misselijkheid na toediening van de hoogste Memogain dosisniveaus (bijv. 33 en 44 mg) werd bij 50% (3 van de 6) proefpersonen waargenomen. In de huidige studie zal de hoogste toegediende dosis 22 mg. zijn. In vergelijking met de orale toediening van galantamine, resulteerde toediening van Memogain in een groter deel van TEAEs die waren gerelateerd aan de luchtwegen, borstkas en mediastinumaandoeningen Symptoom Orgaan Klassen (SOC). Deze TEAEs werden waargenomen in alle Memogain doseringsniveaus, waren relatief vergelijkbaar voor Memogain 5.5, 11, 22 en 33 mg en bestonden vooral uit nasaal ongemak en rinorroe. Hoofdpijn en slaperigheid werden het vaakst gemeld door proefpersonen die placebo toegediend kregen. De nasale onderzoeken vertoonden afwijkingen in de vorm van droge witte plaques in de neus en in mindere mate rood en geïrriteerd neusslijmvlies, alleen in het Memogain 44 mg cohort.

Memogain heeft mogelijk productgerelateerde bijwerkingen zoals duizeligheid en misselijkheid. Proefpersonen zullen in de kliniek blijven onder toezicht na de eerste 3 intranasale toedieningen, de proefpersonen kunnen zo nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele nadelige tekenen tijdens de verschillende behandelingen. Proefpersonen zullen worden ontslagen uit de kliniek door een arts of verpleegkundige als hun medische toestand het toelaat. Daarom zal, indien het protocol wordt nageleefd, zorgvuldige observatie en medisch management de mogelijke gevaren in deze studie minimaliseren.

## Contactpersonen

### Publiek

NEURODYN LIFE SCIENCES INC

University Ave 550  
Charlottetown PE C1A 4P3  
CA

### Wetenschappelijk

NEURODYN LIFE SCIENCES INC

University Ave 550  
Charlottetown PE C1A 4P3  
CA

## 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 of postmenopauzale vrouwelijke proefpersonen van 65 jaar en ouder. Gezonde status wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een uitgebreide medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek met vitale tekenen, 12 - lead elektrocardiogram ( ECG ), hematologie, bloed chemie en urineonderzoek;
2. Body Mass Index (BMI) tussen 18 kg / m<sup>2</sup> en 30 kg / m<sup>2</sup> (inclusief) en met een minimum gewicht van 50 kg;
3. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te

7 - Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo- en referentie- gecontroleerde, ... 1-05-2025

geven en te voldoen aan de studie regels;

4. Afwezigheid van cognitieve stoornissen duidelijk door een score van 26 of hoger op de Mini Mental State Examination (MMSE);

5. Niet-rokers.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Juridisch onvermogen of onvermogen om te begrijpen om te voldoen aan de eisen van het onderzoek;
2. Klinisch relevante geschiedenis van abnormale fysieke of geestelijke gezondheid die het onderzoek kunnen beïnvloeden zoals bepaald door medische anamnese en lichamelijk onderzoek verkregen tijdens de keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag voor elke periode zoals beoordeeld door de onderzoeker;
3. Elke ziekte geassocieerd met cognitieve stoornissen, waaronder (maar niet beperkt tot), schizofrenie en dementie;
4. Klinisch relevante afwijkende laboratoriumresultaten (zoals lever en nieren panelen, compleet bloedbeeld, chemiepaneel en urineanalyse), elektrocardiogram (ECG) en vitale tekens of fysieke bevindingen bij de keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag voor elke periode (zoals beoordeeld door de onderzoeker). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen de tests uitgevoerd tijdens de keuring worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of dat het klinisch irrelevant is voor gezonde personen;
5. Systolische bloeddruk (SBP) groter dan 145 of minder dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk (DBP) groter dan 90 of minder dan 50 mm Hg;
6. Opmerkelijke rust bradycardie (HR <45 slagen per minuut) of tachycardie (HR > 100 slagen per minuut) bij de keuring of baseline bezoek;
7. Mannen: QTcF > 450 of <300 msec bij de keuring of baseline bezoek;; Vrouwen: QTcF >460 or <300 msec bij de keuring of baseline bezoek;
8. Positieve test voor Hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de screening;
9. Aanwezigheid of geschiedenis (binnen 3 maanden na screening) van alcoholmisbruik bevestigd door medische geschiedenis, of de dagelijkse consumptie van alcohol van meer dan 2 standaard eenheden per dag gemiddeld voor vrouwen of meer dan 3 standaard eenheden per dag gemiddeld voor mannen (1 standaard eenheid = 10 gram alcohol), of een positieve adem alcohol test tijdens keuring of bij de toelating tot de klinische onderzoekseenheid (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 het ontslag uit de klinische onderzoekseenheid (CRU) (alcoholgebruik zal tijdens het studiverblijf worden verboden);
10. De proefpersoon is niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van alcohol van 24 uur voor het doseren tot ontslag uit de CRU;
11. Gebruik van tabak en/of nicotine bevattende producten binnen 90 dagen voor de dosering;
12. Positief urine drug scherm (UDS) of alcohol of cotinine test tijdens keuring en/of pre-dosis;

13. Gewone en zware consumptie van cafeïnehoudende dranken (meer dan 8 kopjes koffie of gelijkwaardig / dag) tijdens de keuring en/of niet in staat zich te onthouden van het gebruik van (methyl) xanthine (zoals koffie, thee, cola, chocolade) vanaf 24 uur voor de dosering tot ontslag uit de CRU.
14. aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine > 1,5 keer de normale bovengrens tijdens de keuring;
15. Bewijs van significante nierinsufficiëntie, aangeduid met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan de normale ondergrens (met betrekking tot leeftijd) tijdens de keuring;
16. Gelijktijdig gebruik van cholinerge (bijv varenicline, donepezil, rivastigmine) of anti-cholinerge (zoals clozapine, olanzapine) medicatie binnen 21 dagen voorafgaand aan de dosering;
17. Gelijktijdig gebruik van remmers of opwekker van CYP2D6 (bv kinidine, paroxetine, fluoxetine) of van CYP3A4 (bv ketoconazol, ritonavir) binnen 21 dagen voorafgaand aan de dosering;
18. 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 het proces, vanaf 21 dagen vóór de toediening tot de nakeuring;
19. Proefpersoon heeft een geschiedenis van ernstige allergieën, of heeft een anafylactische reactie op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicijnen of voedsel;
20. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of vergelijkbare drugs of geneesmiddelen van dezelfde klasse, of voor één van de hulpstoffen;
21. Historie 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 studie medicatie;
22. Resultaat uit nasale onderzoek tijdens keuring die volgens de mening van de onderzoeker of de arts, drug opname kan beïnvloeden na intranasale toediening;
23. Deelname aan een experimentele geneesmiddelstudie in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of meer dan 4 keer per jaar ;
24. Schenking of bloedverlies van meer dan 500 ml binnen de 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen ) voorafgaand aan de keuring;
25. Een andere voorwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker de studie zou bemoeilijken of afbreuk zou doen aan de studie, of het welzijn van de proefpersoon ;
26. Onwil of het onvermogen om te voldoen aan het studie protocol om een andere reden

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over            |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Blinding: | Dubbelblind            |
| Controle: | Placebo                |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 07-03-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 48                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Memogain                                               |
| Generieke naam: | N/A                                                    |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Reminyl                                                |
| Generieke naam: | Galantamine                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 26-01-2016                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 17-02-2016                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-03-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 28-04-2016                                                       |
| 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  | EUCTR2015-005533-42-NL |
| CCMO     | NL56079.056.16         |