

# Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo-gecontroleerde meervoudig oplopende dosis studie om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van orale HTL18318 bij gezonde jonge volwassenen en oudere proefpersonen te beoordelen.

Gepubliceerd: 23-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

1. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen. 2. Om de farmacokinetiek van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46086

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Meervoudig oplopende dosis studie van HTL18318

### Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

## **Synoniemen aandoening**

dementie & schizofrenie, Ziekte van Alzheimer

## **Aandoening**

Schizofrenie, Neurodegenerative disorders

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Heptares Therapeutics Ltd.

**Overige ondersteuning:** Heptares Therapeutics Ltd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** farmacodynamiek, farmacokinetiek, HTL18318, veiligheid

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

- Behandelingsgerelateerde (serieuze) adverse events ((S)AEs) tot aan de  
nakeuring (EOS).
- Behandelingsgerelateerde abnormaliteiten in de vitale tekenen (zoals bloeddruk  
en  
hartslag) tot aan de nakeduring (EOS).
- Behandelingsgerelateerde gemarkeerde ECG abnormaliteiten tot aan de nakeduring  
(EOS).
- Behandelingsgerelateerde gemarkeerde laboratorische abnormaliteiten tot aan de  
nakeduring (EOS).
- Gelijktijdige medicatie
- Speekselmeting
- Ademhalingsmeting

-NeuroCart metingen:

\*Adaptive Tracking test

\*Milner Maze test (onmiddellijke, vertraagde en omgekeerde conditie)

\*N-back test (0-back, 1-back en 2-back conditie)

\*Pupillometrie

\*Elektro-encefalogram (EEG): 21-lead EEG opnames; standaard

power spectrum analyse (optioneel: EEG analyse door NBT analytics)

\*Event-gerelateerde mogelijkheden (ERPs) (o.a. P300 en mismatch-negativity (MMN) taken)

\*Visual Analogue Scales volgens Bond en Lader (alertheid, stemming, kalmheid) en voor misselijkheid.

- Leeds sleep evaluatie vragenlijst

### **Secundaire uitkomstmaten**

nvt

## **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 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 er geen curatieve behandeling beschikbaar is voor AD en

patiënten kunnen alleen profiteren van drugs 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 afgeven in de synaptische clefts 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) geassocieerd met een verhoogde activering van perifeer gelegen ACh receptoren, wat 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 overheersende mAChR in het centrale zenuwstelsel (CNS) en blijkt uitgedrukt in de prefrontale cortex, striatum en hippocampus, hersengebieden geassocieerd met cognitieve processen. Geneesmiddelen die zich in het bijzonder richten op M1 receptoren kunnen cognitief bevorderend potentieel hebben en tegelijk de negatieve neveneffecten waargenomen in niet-specifieke pro-cholinerge geneesmiddelen minimaliseren, en zouden dus kunnen potentieel voordeel kunnen bieden bij het behandelen van AD. Van selectieve M1 agonisten kunnen worden verwacht dat het potentieel om een grotere mate van cognitieve versterking dan cholinesteraseremmers produceren gaat omdat de dosering niet wordt beperkt door de perifere niet-M1 gemedieerde muscarinische bijwerkingen en vanwege de voordelen niet afhankelijk van het bestaan van cholinergische tonus in het CZS is, in tegenstelling cholinesteraseremmers.

HTL18318 is een M1 selectieve receptor agonist en een enkele oplopende dosis studie met gezonde jonge volwassenen, gezonde ouderen en voedsel interactie cohorten wordt momenteel uitgevoerd.

## **Doel van het onderzoek**

1. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen.
2. Om de farmacokinetiek van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen.
3. Om de farmacodynamiek van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te evalueren.
4. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te evalueren.
5. Om de farmacokinetiek van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen.
6. De farmacodynamiek van oplopende meerdere orale doses HTL18318 bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te beoordelen.

## **Onderzoeksopzet**

Monocentrische, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo-gecontroleerde, meervoudige oplopende dosis studie bij gezonde jonge volwassenen en ouderen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

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

## Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De belasting voor de deelnemers omvat de tijdsinvestering die vrijwilligers moeten doen om naar de informatiebijeenkomst, keuring, de onderzoeksdagen en de nakeuring te komen. De onderzoeksperiode omvat een periode van 20 dagen, 21 nachten. Verder moeten zij zich houden aan verschillende leefregels. Tijdens de keuring, onderzoeksdagen en nakeuring zal er bloed en urine worden verzameld. Tijdens de onderzoeksdagen krijgen de deelnemers 20 maal een dosering (een per dag) van het nieuwe middel HTL0018318. Het is een orale dosering in de vorm van een drankje.

## Contactpersonen

### Publiek

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark Broadwater Road BioPark  
Welwyn Garden City AL73AX  
GB

### Wetenschappelijk

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark 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. Jonge volwassenen: leeftijd 18-55 inclusief. Oudere volwassenen: leeftijd \*65 jaar, inclusief.
2. Gezonde jonge en oudere mannelijke en vrouwelijke proefpersonen. Gezonde status wordt gedefinieerd door de afwezigheid van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een uitgebreide medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek met vitale tekenen, 12-lead ECG, hematologie, bloed chemie en urineonderzoek;
3. BMI tussen 18 en 34 kg/m<sup>2</sup>, inclusief;
4. In staat zijn om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal;
5. Jonge vrouwelijke proefpersonen (18-45 jaar inclusief) moeten een negatieve serum zwangerschapstest uitslag hebben bij de keuring en urine zwangerschapstest pre-dosis op dag 1. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten consistent en correct een betrouwbare methode van anticonceptie met een failure rate van <1% per jaar gebruiken (van keuring, tijdens de hele studie, en voor ten minste 90 dagen na de laatste studie inname van het geneesmiddel), seksueel inactief zijn, of een gevasectomiseerde partner hebben. Vrouwen van niet-vruchtbare leeftijd zijn gedefinieerd als menopausaal (dat wil zeggen, amenorroe gedurende ten minste 1 jaar zonder alternatieve medische oorzaak) of chirurgisch steriel of natuurlijk steriel. Mannelijke deelnemers moeten consistent en correct van screening tot 90 dagen na de laatste dosering dubbele barriere voorbehoedsmiddelen gebruiken (een condoom gecombineerd met spermicide), seksueel inactief zijn of een gesteriliseerde partner hebben.
6. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen;
7. Bereid en in staat om de cognitieve tests uit te voeren, zoals blijkt uit de prestaties op de training van de cognitieve tests;

#### 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 kan interfereren met het onderzoek 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 (inclusief (maar niet beperkt tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, lever- of nierstoornis;
3. Aandoeningen geassocieerd met cognitieve stoornissen, waaronder maar niet beperkt tot schizofrenie en dementie;
4. Klinisch relevante afwijkende laboratoriumresultaten (zoals lever en nieren panelen, volledig bloedbeeld, chemiepaneel en urineanalyse), elektrocardiogram (ECG) en vitale tekens 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 de keuring worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of dat klinisch irrelevant voor gezonde personen blijkt te zijn;
5. 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 voorgeschiedenis van een significante periode van hypertensie zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker;
6. Opmerkelijke rust bradycardie (HR <45 slagen per minuut) of tachycardie (HR > 100 slagen per minuut) bij de keuring of baseline bezoek;
7. QTcF > 450 of <300 msec bij rust ECG bij de keuring of baseline bezoek;
8. persoonlijke of familie geschiedenis van congenitale lange QT-syndroom of plotselinge dood
9. Positieve test voor Hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de keuring;
10. aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal bij de keuring;
11. Bewijs van significante nierinsufficiëntie, aangeduid met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan de ondergrens van normaal (met betrekking tot leeftijd) bij de keuring;
12. Aanwezigheid of historie van (binnen 3 maanden na keuring) alcoholmisbruik bevestigd door medische geschiedenis, of de dagelijkse consumptie van alcohol 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 keuring of bij de toelating tot de Clinical Research Unit (CRU), en het onvermogen om zich te onthouden van het gebruik van alcohol vanaf 24 uur voor de keuring, doseren en elk geplande bezoek tot ontslag uit de klinische onderzoekseenheid (CRU) (alcoholgebruik zal verboden worden tijdens het studieverblijf
13. Het gebruik van tabak en / of nicotine bevattende producten binnen 90 dagen van de dosering;
14. Gewone en zware consumptie van cafeïnehoudende dranken (meer dan 8 kopjes koffie of gelijkwaardig / dag) bij 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 dosering tot ontslag uit de CRU;
15. Positieve urine drugsscherm (UDS), serum/urine zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd of alcohol of cotinine test bij keuring en / of pre-dosis;
16. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die remmers / inductoren zijn van CYP3A4 (bv ketoconazol, ritonavir) vanaf 21 dagen voorafgaand aan de toediening van het

geneesmiddel;

17. Gelijktijdige medicatie met een smalle therapeutische index die substraten zijn van CYP2C9 (bijv. coumarineanticoagulantia)

18. 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 terwijl proefpersonen zijn beperkt tot de CRU;

19. 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 het laatste follow-up bezoek;

20. Geschiedenis van ernstige allergieën, of een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op medicijnen (op recept of niet-voorgeschreven) of voedsel (non-actieve hooikoorts is acceptabel);

21. Geschiedenis van epilepsie of aanvallen van welke aard dan ook op elk gewenst moment ;

22. 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;

23. Deelname aan een experimenteel geneesmiddel onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of meer dan 4 keer per jaar ;

24. Donatie of bloedverlies van meer dan 500 ml binnen de 3 maanden (mannen ) of 4 jaar (vrouwen ) voorafgaand aan de keuring;

25. Alle andere gelijktijdige ziektes of aandoeningen die kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling van zou kunnen interfereren met de uitvoering van het onderzoek, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon in deze studie zouden vormen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 01-03-2016  
Aantal proefpersonen: 99  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: HTL0018318  
Generieke naam: N.V.T.

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-02-2016  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-03-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-07-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-07-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-12-2016

|                           |                                                                  |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 24-01-2017                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-04-2017                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-04-2017                                                       |
| 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  | EUCTR2015-005807-10-NL |
| CCMO     | NL56353.056.16         |