

# Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, 3-way cross-over studie om de farmacodynamiek en de farmacokinetiek van een enkele intraveneuze dosering van biperideen in gezonde oudere mannen of vrouwen te karakteriseren.

Gepubliceerd: 27-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

- Karakterisering van het CNS-PD-profiel van intraveneus toegediende biperideen-  
Karakterisering van het farmacokinetisch profiel van intraveneus toegediende biperideen-  
Bevestiging van de plasmaconcentratie-effectrelatie van biperideen met behulp...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51272

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Intraveneuze biperideen challenge in ouderen

### Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

### Synoniemen aandoening

Cognitieve beperking, dementie

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Centre for Human Drug Research

**Overige ondersteuning:** Acadia Pharmaceuticals, Clinical research organization (non commercial)

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Anticholinerge challenge, biperideen, NeuroCart

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

-Karakterisering van het CNS PD profiel van IV toegediende biperiden

Neurocart testbatterij:

- a. Saccadische oogbewegingen
- b. Vloeiende achtervolging oogbewegingen
- c. Pupillometrie
- d. Lichaamsbeweging
- e. Adaptief volgen
- f. Visueel analoge schalen (VAS) volgens Bond en Lader
- g. N-Back taak
- h. VAS Misselijkheid

Cogstate cognitieve batterij

- a. Groton doolhof leertest
- b. Detectie test
- c. Identificatie test

d. Leertest met één kaart

e. Digitaal symbool substitutie test

qEEG

a. vermogensspectra (ogen dicht in rust, ogen open)

-Karakterisering van het farmacokinetisch profiel van IV toegediende biperideen

Plasmaparameters afgeleid door niet-compartmentele analyse:  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $CL$ ,  $t_z$ ,  $t^*$ ,  $t_{max}$ ,  $V_{ss}$ ,  $V_z$ ,  $CL$

- Bevestiging van de plasmaconcentratie-effectrelatie van biperideen met behulp van PK-PD-modellering.

a. Biperideen PK

b. Neurocart test batterij: adaptief volgen

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Behandelings-emergente (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's) tijdens de studie bij elk studiebezoek

- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek

- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema

- Klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema

- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens het

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Acetylcholine (ACh) is een belangrijke neurotransmitter en speelt een cruciale fysiologische rol in cognitieve processen zoals geheugen en (volgehouden) aandacht. Belangrijk is dat het betrokken is bij de pathofysiologie van neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer (AD) en/of neuropsychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie. Dienovereenkomstig zijn de momenteel beschikbare farmacologische behandelingsopties voor cognitieve stoornissen bij patiënten met milde tot matige AD de acetylcholinesteraseremmers (AChEI's) zoals donepezil en galantamine en de NMDA-receptorantagonist memantine. Deze geneesmiddelen zijn echter slechts bij een beperkt aantal patiënten werkzaam en gaan gepaard met aanzienlijke (gastro-intestinale) bijwerkingen als gevolg van de niet-selectiviteit van de verbinding, waardoor de mogelijkheid om effectieve dosisniveaus te bereiken wordt beperkt. Als reactie op het gebrek aan een doeltreffende behandeling voor deze patiënten zijn specifieke nicotine- en muscarine-agonisten in ontwikkeling. Verwacht wordt dat deze specifieke nicotine- en muscarine-agonisten minder bijwerkingen zullen hebben dan de relatief niet-specifiek werkende cholinesteraseremmers. Alvorens te beginnen met tijdrovende en kostbare patiëntenstudies om deze nieuwe verbindingen te testen, zou het nuttig zijn de farmacodynamische effecten van deze pro-cholinergische verbindingen te beoordelen. Daarom zijn anti-cholinerge farmacologische uitdagingen die kunnen worden toegepast om op betrouwbare wijze tijdelijke (reversibele) cognitieve stoornissen te induceren bij gezonde proefpersonen, potentieel informatieve farmacologische hulpmiddelen.

De muscarine-1 (M1) acetylcholine receptor (mAChR) komt op grote schaal tot expressie in het menselijk CZS en blijkt betrokken te zijn bij neurocognitieve functies. De selectieve, competitieve M1mAChR antagonist biperiden induceert stoornissen in het episodisch en werkgeheugen, selectieve aandacht en post-error verwerking. Er zijn verschillende studies gerapporteerd waarin biperiden is onderzocht als cognitief uitdagingmodel in verschillende groepen, waaronder gezonde jongeren, gezonde ouderen, en schizofreniepatiënten. Ook bij dieren (voornamelijk knaagdieren) zijn de cognitieve verminderende effecten van M1mAChR antagonisme door biperiden vastgesteld. Deze studies hadden echter belangrijke beperkingen in verband met de opzet. Daarom is er behoefte aan een betrouwbare farmacologische challenge test voor toepassing in klinische CNS geneesmiddelenontwikkeling.

CHDR heeft eerder een oraal toegediend biperiden challenge model gevalideerd

dat voldeed aan deze eisen REF van die studie. In deze studie werden met behulp van Neurocart betrouwbare en robuuste PD-effecten aangetoond op een breed scala van CNS-domeinen, waaronder werkgeheugen en volgehouden aandacht. Meer specifiek werd een significant effect aangetoond op adaptief volgen als maat voor volgehouden aandacht, visuomotorische coördinatie en fijne motoriek. De interindividuele plasma-PK was echter zeer variabel als gevolg van de beperkte orale biologische beschikbaarheid en de hoge variabiliteit in de absorptiekinetiek. Het PO biperiden challenge model is daarom niet voldoende betrouwbaar voor gebruik in proof-of-mechanism (PoM) studies met nieuwe M1mAChR agonisten. Op basis van CHDR-modelleringsgegevens wordt verwacht dat intraveneuze toediening van biperiden een minder variabele PK en daardoor een betrouwbaarder farmacologische uitdaging van het centrale cholinerge systeem bij de mens oplevert. In deze context zal toediening van maximaal 2,0 mg biperiden intraveneus (IV) naar verwachting maximale plasmaconcentraties opleveren waarvoor NeuroCart eerder gevoelig bleek te zijn. Door het korte halfwaardetijd van biperiden is het venster voor het uitvoeren van PD-metingen na een bolustoediening relatief beperkt. Om het volledige farmacodynamische profiel van biperiden te kunnen karakteriseren, zal het daarom gedurende 60 minuten IV worden toegediend.

In deze studie willen we biperiden, IV toegediend, valideren als een cognitieve farmacologische challenge die toegepast kan worden in proof-of-mechanism (PoM) studies met nieuwe selectieve M1mAChR agonisten.

## **Doel van het onderzoek**

- Karakterisering van het CNS-PD-profiel van intraveneus toegediende biperideen
- Karakterisering van het farmacokinetisch profiel van intraveneus toegediende biperideen
- Bevestiging van de plasmaconcentratie-effectrelatie van biperideen met behulp van populatie-PK-PD-modellering.

## **Onderzoeksopzet**

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 3-way cross-over onderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

3 doseringen: IV biperideen Lactaat (5mg/mL) 2,6 mg gedurende 60 min (komt overeen met biperideen base 2,0 mg) IV biperideen Lactaat (5mg/mL) 1,3 mg gedurende 60 min (komt overeen met biperideen base 1,0 mg) IV placebo (glucose 5%) gedurende 60 min

## **Inschatting van belasting en risico**

De belangrijkste mitigaties voor potentiële risico's van het studiegeneesmiddel zijn:

- De selectie van twee doseringsniveaus waarvan eerder is aangetoond dat zij veilig en verdraagbaar zijn bij oudere proefpersonen en die lager zijn dan de doseringsniveaus die klinisch worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinsons.
- Selectie van oudere proefpersonen omdat zij het best de doelpopulatie patiënten weerspiegelen.
- Vooraf gespecificeerde procedures voor veiligheidsmonitoring.
- De onderzoeksinstelling, waar nauwlettend toezicht kan worden gehouden en snel passende zorg kan worden verleend. Potentiële risico's kunnen klinisch en/of met laboratoriumtests worden gemonitord en zijn in aanmerking genomen bij het vaststellen van de stopvoorschriften voor deze klinische proef.

Naast de potentiële risico's die verbonden zijn aan de toediening van studiegeneesmiddelen, is er een minimaal risico verbonden aan de onderzoeksprocedures, waaronder het inbrengen van een canule voor het afnemen van bloed (beperkt tot < 500 ml) en niet-invasieve procedures, waaronder de beoordeling van vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's) en PD-beoordelingen. Over het geheel genomen wordt het baten-risicoprofiel voor deze studie passend geacht

## Contactpersonen

### Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8  
Leiden 2333CL  
NL

### Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8  
Leiden 2333CL  
NL

## Locaties

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Oudere mannelijke of vrouwelijke proefpersonen tussen 65 en 80 jaar oud (inclusief);
2. Gezonde proefpersonen zoals gedefinieerd door de afwezigheid van aanwijzingen voor een klinisch relevante actieve of chronische ziekte na een gedetailleerd onderzoek van de medische en chirurgische anamnese en een volledig lichamelijk onderzoek met inbegrip van vitale functies, ECG met 12 afleidingen, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek;
5. Afwezigheid van cognitieve stoornissen, die blijken uit een score van 28 of hoger op het Mini Mental State Examination (MMSE);

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

1. Klinisch relevante voorgeschiedenis van abnormale lichamelijke of geestelijke gezondheid die interfereert met het onderzoek, zoals bepaald op grond van de beoordeling van de medische voorgeschiedenis en de lichamelijke onderzoeken die tijdens het screeningbezoek en/of bij aanvang van de eerste onderzoeksdag voor elke periode zijn uitgevoerd en naar het oordeel van de onderzoeker (met inbegrip van (maar niet beperkt tot) neurologische (met inbegrip van myasthenia gravis, epilepsie en tardieve dyskinesie), cardiovasculaire (waaronder huidige hypertensie, orthostatische hypotensie en recent myocardiinfarct), respiratoire, gastro-intestinale (waaronder eerdere ileus of megacolon en vroegere of huidige gastro-intestinale stenose), lever-, nier-, urogenitale (waaronder urineretentie of prostaathypertrofie) aandoening of aanwezigheid van nauwe-hoekglaucoom).
2. Huidige of voorgeschiedenis van een klinisch relevante psychiatrische stoornis zoals geclassificeerd volgens de DSM-IV of DSM 5 (bv. psychotische stoornis, bv. schizofrenie/schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis type I of type II, persoonlijkheidsstoornis, depressieve stoornis/persisterende depressieve stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, paniekstoornis, anorexia

nervosa, boulimia nervosa, gegeneraliseerde angststoornis (GAD), posttraumatische stressstoornis (PTSS), autismespectrumstoornis (ASS), slaapstoornissen en eerder doorgemaakt delier).

3. Elke ziekte die gepaard gaat met cognitieve stoornissen

5. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor biperideen of voor de hulpstoffen die in de biperideenformulering worden gebruikt.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 17-02-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 12                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Akineton                                         |
| Generieke naam: | Biperiden Lactaat                                |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2021



|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 26-01-2022                                                       |
| 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  | EUCTR2021-006546-13-NL |
| CCMO     | NL80005.056.21         |