

Een fase 1, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en positief-gecontroleerde studie met parallelle groepen om het effect van LMTM op de respons op een orale tyramine-uitdaging te evalueren en om de farmacokinetiek van meervoudige doses van LMTM te bepalen.

Gepubliceerd: 17-02-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deel 1: Het doel van deze studie is om te bepalen of LMTM monoamineoxidase (MAO) remt. MAO is een enzym (eiwit dat betrokken is bij reacties in het lichaam) dat tyramine afbreekt. Door deelnemers tyramine te geven wat de bloeddruk verhoogt kunnen we...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tyramine challenge met LMTM

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, denken en gedrag beïnvloedt, type dementie die het geheugen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TauRx Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LMTM, Pharmacokinetiek, Tyramine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om te bepalen of LMTM MAO remt, zoals zal blijken uit een verlaging van de dosis tyramine die nodig is om een verhoging van 30 mmHg van de systolische bloeddruk (SBP) te veroorzaken, vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

- De farmacokinetiek van meervoudige doses (PK) van LMTM karakteriseren.
- De veiligheid en verdraagbaarheid van LMTM beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LMTM is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer. De ziekte van Alzheimer is een zich langzaam ontwikkelende hersenziekte die het geheugen en andere functies van de hersenen aantast. Het is een ziekte waarbij het verkeerd vouwen van tau eiwitten optreedt in de hersenen. Tau eiwitten zijn belangrijk om de stabiliteit van bepaalde hersencellen te onderhouden. Wanneer deze verkeerd gevouwen worden veroorzaakt dit schade aan deze hersencellen. Daarom wordt een behandeling die helpt om het verkeerd vouwen van tau eiwitten te voorkomen of te verminderen getest als mogelijke behandeling voor de ziekte van Alzheimer. Het wordt

verondersteld dat LMTM het verkeerd vouwen van tau eiwitten voorkomt en reeds verkeerd opgevouwen tau eiwitten oplost.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

Het doel van deze studie is om te bepalen of LMTM monoamineoxidase (MAO) remt. MAO is een enzym (eiwit dat betrokken is bij reacties in het lichaam) dat tyramine afbreekt. Door deelnemers tyramine te geven wat de bloeddruk verhoogt kunnen we indirect MAO meten. Als LMTM MAO remt, is er minder tyramine nodig om een vooraf bepaalde bloeddrukstijging te bereiken, vergeleken met placebo.

Grote hoeveelheden tyramine kunnen worden gevonden in sommige specifieke voedingsmiddelen (vooral in gefermenteerde voedingsmiddelen). De eigenschappen van sommige voedingsmiddelen veranderen door fermentatie (afbraak van biologische producten in de afwezigheid van zuurstof door bijvoorbeeld bacteriën) waarbij tyramine wordt gevormd, dit gebeurt met name in producten als oude kaas, gerijpt vlees, en soja producten (sojasaus). Meer voorbeelden van tyraminerijk eten en drinken zijn genoemd in Hoofdstuk 5 en Bijlage E.

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe ook hoe veilig het nieuwe middel LMTM is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

De effecten van LMTM vergelijken we met de effecten van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof. We vergelijken ook de werking en veiligheid van LMTM met de werking en veiligheid van vergelijkbare middelen, selegiline en phenelzine. Selegiline wordt al gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en phenelzine voor de behandeling van depressie. Let op: wanneer we de term 'onderzoeksmiddel' in dit document gebruiken, dan bedoelen we LMTM, placebo, selegiline of phenelzine.

LMTM is al eerder gebruikt door gezonde vrijwilligers en patiënten. Ook is het uitgebreid in het laboratorium en op dieren getest.

Deel 2:

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel LMTM is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre LMTM door het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

LMTM is al eerder gebruikt door gezonde vrijwilligers en patiënten. Ook is het uitgebreid in het laboratorium en op dieren getest.

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger maximaal 1 periode van 32 dagen (31 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Hierna is er nog 1 nacontrole bezoek aan het onderzoekscentrum. Dit bezoek is tussen 6 en 8 dagen na het verlaten van het onderzoekscentrum.

Dag 1 is de eerste dag waarop de vrijwilliger tyramine krijgt. We verwachten de vrijwilliger op de dag voorafgaand aan de eerste toediening van tyramine in het onderzoekscentrum. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum voor of op Dag 30 van het onderzoek afhankelijk van de tyramine response. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op zijn vroegst op Dag 19.

Hieronder staat een overzicht van de dagen waarop de vrijwilliger in het onderzoekscentrum verblijft of waarop de vrijwilliger een bezoek brengt aan het onderzoekscentrum voor zowel Groep 1 als Groep 2.

Keuring:

Dag -28 t/m Dag 2

Binnenkomst:

Dag -1

Verblijfsperiode:

Dag -1 t/m Dag 31*

Vertrek:

Dag 31*

Nacontrole:

Tussen 6 en 8 dagen na het verlaten van het onderzoekscentrum

* De verblijfsduur kan korter zijn op basis van de tyramine response. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op zijn vroegst op Dag 19.

In Groep 1 krijgt de vrijwilliger LMTM 60 mg/dag, placebo of phenelzine 30 mg/dag als capsules via de mond met 240 milliliter (ml) water.

In Groep 2 krijgt de vrijwilliger LMTM 16 mg/dag, placebo of selegiline 10 mg/dag als capsules via de mond met 240 milliliter (ml) water.

Tijdens de eerste 1,5 uur na de inname van het onderzoeksmiddel mag de vrijwilliger niet liggen (behalve wanneer een van de onderzoekers u dit vraagt), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel kan beïnvloeden.

Of de vrijwilliger LMTM, placebo, phenelzine (Groep 1) of selegiline (Groep 2) krijgt, wordt door loting bepaald. Per behandelingsgroep krijgen 6 deelnemers LMTM, 6 deelnemers placebo en 6 deelnemers phenelzine (Groep 1) of selegiline

(Groep 2). Zowel de vrijwilliger als de onderzoekers weten niet of de vrijwilliger LMTM, placebo, selegiline of phenelzine krijgt.

Alle vrijwilligers krijgen ook tyramine als capsules eenmaal daags in oplopende doseringen (6,25 tot 600 mg/dag, zie tabel hieronder). Tyramine is geen geneesmiddel, maar een stof die van nature voorkomt in meerdere voedingsmiddelen en dranken. Deze behandeling zal duren tot een bepaalde vooraf vastgestelde stijging van de bloeddruk is bereikt. De stijging van de bloeddruk zal waarschijnlijk plaatsvinden tussen een half uur en 1 uur na inname van tyramine en weer gedaald zijn naar normale waarden 2 uur na inname van tyramine. Dit zal nauwkeurig in de gaten worden gehouden door het onderzoeksteam. Tijdens de eerste 0,5 uur voor de tyramine toediening en ongeveer 2 uren hierna moet u liggen (tenzij anders aangegeven door een van de onderzoekers), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel en de bloeddruk die wordt gemeten kan beïnvloeden.

Deel 2:

Dag 1 is de eerste dag waarop de vrijwilliger het onderzoeksmiddel krijgt. We verwachten de vrijwilliger op de dag voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 11 van het onderzoek.

Hieronder staat een overzicht van de dagen waarop de vrijwilliger in het onderzoekscentrum verblijft of waarop de vrijwilliger een bezoek brengt aan het onderzoekscentrum:

Keuring:

Dag -28 t/m Dag 1

Binnenkomst:

Dag -1

Vertrek:

Dag 2

Thuis verblijf:

Dag 2 t/m Dag 8

Binnenkomst:

Dag 9

Vertrek:

Dag 11

Nacontrole:

Tussen Dag 17 en Dag 19.

De vrijwilliger krijgt tweemaal daags 8 mg LMTM (eenmaal *s ochtends en eenmaal *s avonds) als tablet met 240 milliliter (ml) water bij elke gelegenheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Voor tyramine zijn de geplande doseringen als volgt: - Alle behandelingsgroepen krijgen Tyramine oplopend van 100 mg tot 600 mg, éénmaal daags als orale capsules van dag 1 tot 6. - Alle behandelingsgroepen krijgen nadat een vooraf vastgestelde stijging van de bloeddruk is bereikt, een enkele dosis tyramine tussen de 150 en 550 mg gegeven als orale capsules op dag 7. - De LMTM dosis 1 en 2, placebo en selegiline groep krijgt Tyramine oplopend van 25 mg tot 600 mg, éénmaal daags als orale capsules van dag 18 tot 30. -De Phenelzine groep krijgt Tyramine oplopend van 6,25 mg tot 350 mg, éénmaal daags als orale capsules van dag 18 tot 30. * De behandeling stopt wanneer een vooraf vastgestelde stijging van de bloeddruk is bereikt. Het is belangrijk om te weten dat de vrijwilliger van het onderzoek wordt uitgesloten als de vooraf vastgestelde stijging van de bloeddruk bij de minimale en maximale dosis tyramine niet bereikt is tussen Dag 1 en Dag 7. Hieronder staan de geplande behandelingsgroepen in dit onderzoek: - LMTM dosis 1 groep krijgt LMTM 16 mg/dag, tweemaal daags orale capsules van dag 8 tot maximaal 30. - LMTM dosis 2 groep krijgt LMTM 60 mg/dag, tweemaal daags orale capsules van dag 8 tot maximaal 30. - Placebo groep krijgt Placebo, tweemaal daags orale capsules van dag 8 tot maximaal 30. - Selegiline krijgt Selegiline 10 mg/day, tweemaal daags orale capsules van dag 8 tot maximaal 30. - Phenelzine groep krijgt Phenelzine 30 mg/dag, tweemaal daags orale capsules van dag 8 tot maximaal 30. * De behandeling stopt wanneer een vooraf vastgestelde stijging van de bloeddruk is bereikt. Deel 2: Hieronder staan de geplande behandelingen in dit onderzoek: LMTM 8 mg tablet via de mond (twee tabletten van 4 mg) Tweemaal daags op dag 1-9 Eénmaal daags op dag 10

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname:

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer Deel 1: 53 ml ; Deel 2: 213 ml bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer in één keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje:

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op armen, borst en benen

geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Coronavirus test:

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter de neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat men moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan men een prikkelend gevoel ervaren en kunnen ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

TauRx Therapeutics Ltd.

King Street 395
Aberdeen AB24 5RP
GB

Wetenschappelijk

TauRx Therapeutics Ltd.

King Street 395
Aberdeen AB24 5RP
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekening van een door een onafhankelijke ethische commissie goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan klinische studiegerelateerde procedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen
 - 2.1. Van 18 tot 60 jaar, inclusief (Tyramine Challenge delen 1 en 2);
 - 2.1.1. Het doel is om voor elk onderdeel ongeveer 12 of meer proefpersonen van ≥ 50 jaar in te schrijven.
 - 2.2. Leeftijd ≥ 50 jaar (PK-deelstudie).
3. Een gewicht tussen 50 en 110 kg inclusief, zodanig dat de body mass index (BMI) 18,5 t/m 32 kg/m² is.
4. In goede gezondheid naar het oordeel van de PI zoals vastgesteld door:
 - 4.1. Medische geschiedenis;
 - 4.2. Fysiek onderzoek;
 - 4.3. Beoordeling van vitale functies;
 - 4.4. 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG); en
 - 4.5. Klinische laboratoriumevaluaties.
5. Indien een vrouw, aan een van de volgende voorwaarden voldoen:
 - 5.1. Permanent steriel, gedefinieerd als ten minste 6 maanden na hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie.
 - 5.2. Een bilaterale occlusie / ligatie van de eileiders hebben ondergaan ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening.
 - 5.3. Postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als ten minste 12 maanden na het stoppen van de menstruatie (zonder alternatieve medische oorzaak); postmenopauzale status zal worden bevestigd met een screeningserum follikelstimulerend hormoon (FSH) niveau hoger dan 33,4 mIU/ml.
 - 5.4. Gebruik van adequate anticonceptie en stemt ermee in dit te doen tijdens de gehele deelname aan het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; het volgende wordt beschouwd als effectieve vorm van anticonceptie:
 - 5.4.1. Hormonale anticonceptiva begonnen ten minste 90 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;
 - 5.4.2. Intra-uterine anticonceptiemiddel (hormonaal of niet-hormonaal) geplaatst ten minste 4 weken voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;
 - 5.4.3. condoom voor mannen;
 - 5.4.4. Steriele mannelijke partner (gevasectomiseerd gedurende ten minste 6 maanden); en
 - 5.4.5. Gehele onthouding (wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van het onderwerp).
6. Als een vrouw, inclusief degenen die een hysterectomie hebben ondergaan, ermee instemt geen eicellen te doneren vanaf dag -1 en gedurende de gehele klinische onderzoeksperiode, en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

7. Als een man en seksueel actief is met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden (vrouwen die zwanger kunnen worden worden gedefinieerd als vrouwen die niet postmenopauzaal of operatief steriel zijn), moeten ze bereid zijn een van de volgende aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel tot ten minste 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel:

7.1. Gelijktijdig gebruik van een mannencondoom en, voor de vrouwelijke partner, hormonale anticonceptiva die sinds minstens 4 weken worden gebruikt of intra-uteriene anticonceptiemiddelen die sinds minstens 4 weken zijn geplaatst;

7.2. Gelijktijdig gebruik van een mannencondoom en, voor de vrouwelijke partner, een pessarium of pessarium.

8. Indien een man ermee instemt geen sperma te doneren vanaf dag -1 tot 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Indien een vrouw, zwanger of lacterend.

2. Geschiedenis van allergie/gevoeligheid voor het volgende:

2.1. Fenelzine, selegiline of andere geneesmiddelen van een vergelijkbare klasse (alleen Tyramine Challenge delen 1 en 2).

2.2. Methylthioninium (methyleenblauw) of soortgelijke organische kleurstoffen, zoals bepaald door de PI.

2.3. Elk van de hulpstoffen die in LMTM worden gebruikt (waaronder mannitol, cellulose, crospovidon en magnesiumstearaat).

3. Klinisch significante voorgeschiedenis van allergische aandoeningen (inclusief ernstige overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen, astma, eczeem of anafylactische reacties, maar exclusief onbehandelde, asymptomatische seizoensgebonden allergieën op het moment van toediening), zoals beoordeeld door de PI.

4. Alleen voor Tyramine Challenge delen 1 en 2, indien de proefpersoon de capsulegroottes die in dit onderzoek zijn gebruikt, niet doorslikken.

5. Koortsziekte of symptomatische virale, bacteriële (inclusief bovenste luchtweginfectie) of schimmelinfectie (niet-cutaan) binnen 1 week voorafgaand aan opname op de klinische afdeling.

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-03-2022
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Fenelzine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selegiline
Generieke naam:	N/A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2022
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	EUCTR2022-000192-40-NL
CCMO	NL80460.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	15-07-2022
Datum resultaten gemeld:	13-05-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

14-07-2023