

Een tweedelige, adaptieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde eerste studie bij mensen om de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) te onderzoeken van eenmalige en meervoudige oplopende orale doses GM-1020 en het effect van voedsel op de opname van GM-1020 in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 29-09-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende eenmalige orale dosering (deel A) en oplopende herhaalde orale doseringen (deel B) van GM-1020 en bepalen van effect van voedsel bij eenmalige orale dosering (deel C) in gezonde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53597

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAD en MAD veiligheid, PK en PD en effect van voedsel van GM-1020

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, Depressieve stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilgamesh Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company; Gilgamesh Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Depressie, FIH, Gezonde vrijwilligers, NMDAr Ant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A, deel B:

Eindpunten voor veiligheid en verdraagbaarheid:

AE's, vitale functies, 12-lead ECG, labonderzoek (routine hematologie, biochemie en urineonderzoek), optreden van psychotische symptomen (BPRS), ontstaan van suïcidale gedachten en ideeën (CSSRS), gewijzigde waarnemersbeoordeling van alertheid en sedatieschaal (MOAA/S), en gelijktijdige medicatie.

Deel C:

Plasma en urine PK eindpunten GM-1020 en metabolieten

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Plasma en urine PK eindpunten GM-1020 en metabolieten.

PD eindpunten: Neurofysiologische/neuropsychologische testbatterij (Neurocart); rating scales; en gedragsbeoordelingen.

Deel B

Plasma en urine PK-eindpunten GM-1020 en metabolieten.

PD-eindpunten:

- o Visuele Analoge Schalen Bond en Lader (VAS B&L)
- o VAS Bowdle (VAS Bowdle) en VAS Drug rating (subjectieve drugseffecten) en Drug Effects Questionnaire (DEQ)
- o Farmaco-EEG (pEEG)

Beoordelingsschalen:

- o Door de arts toegediende schaal voor dissociatieve symptomen (CADSS)
- o 5-Dimension Veranderde Staten van Bewustzijn Beoordelingsschaal (5D-ASC)
- o Mystieke Ervaringen Vragenlijst (MEQ30)
- o Realtime intensiteitsschaal

gedragsbeoordelingen

Deel C

Eindpunten voor veiligheid en verdraagbaarheid

PD-eindpunten:

- o Visuele Analoge Schalen Bond en Lader (VAS B&L)
- o VAS Bowdle (VAS Bowdle) en Drug Effects Questionnaire (DEQ)

Beoordelingsschalen:

- o Door de arts toegediende schaal voor dissociatieve symptomen (CADSS)
- o 5-Dimension Veranderde Staten van Bewustzijn Beoordelingsschaal (5D-ASC)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De farmacologische behandeling van depressieve stoornissen (MDD) met de huidige beschikbare antidepressiva wordt gekenmerkt door een aanzienlijke ineffectiviteit. Therapeutische effecten met conventionele antidepressiva worden pas na enkele weken behandeling bereikt, en patiënten die wel adequate symptoomverlichting ervaren hebben vaak last van belastende bijwerkingen en/of resterende depressieve symptomen. Bovendien wordt een aanzienlijk deel van de patiënten met MDD als behandelingsresistent beschouwd omdat zij niet herstellen ondanks (opeenvolgende) behandeling met monoamine modulerende geneesmiddelen en/of verschillende augmentatiestrategieën met lithium en/of antipsychotica van de tweede generatie. Al met al is de ontwikkeling van effectievere en sneller werkende antidepressiva met betere bijwerkingenprofielen noodzakelijk.

De niet-competitieve glutamaat N-Methyl-D-aspartaat receptor (NMDAR) antagonist ketamine bestaat in twee enantiomeren (R-) en (S-) ketamine. Racemische (R,S)-ketamine vertoont robuuste en snel optredende antidepressieve werkzaamheid 24 uur na intraveneuze (IV) toediening bij MDD-patiënten die niet reageren op op monoamine gebaseerde geneesmiddelen. Het is daarom uniek wat betreft het werkingsmechanisme en het begin van de antidepressieve werking in vergelijking met conventionele antidepressiva.

GM-1020 is een nieuw synthetisch arylcyclohexylamine structureel analoog van arketamine dat is geoptimaliseerd om oraal biologisch beschikbaar te zijn terwijl het een vergelijkbaar farmacologisch profiel vertoont als (R-)ketamine.

Doel van het onderzoek

Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende eenmalige orale dosering (deel A) en oplopende herhaalde orale doseringen (deel B) van GM-1020 en bepalen van effect van voedsel bij eenmalige orale dosering (deel C) in gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Deel A (single ascending dose (SAD)) van deze studie zal de veiligheid, PK en

PD van oplopende orale doseringen GM-1020 onderzoeken door middel van een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde opzet bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel B (multiple ascending dose (MAD)) van deze studie zal de veiligheid, PK en PD van oplopende herhaalde orale doseringen GM-1020 onderzoeken door middel van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel C (single dose) van deze studie zal bestaan uit een open-label, gerandomiseerde cross-over studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: één dosering GM-1020 of placebo Deel B: 4 doseringen GM-1020 of placebo (om de dag in een periode van 1 week). Deel C: 2 doseringen GM-1020 (2 visits)

Inschatting van belasting en risico

De populatie voor toekomstige behandeling met GM-1020 is MDD-patiënten. Daarom wordt een studiepopulatie van gezonde vrijwilligers tussen 18 en 55 jaar geschikt geacht voor deze first-in-human studie met oplopende eenmalige dosering en herhaalde dosering, aangezien deze proefpersonen de populatie het best weerspiegelen. De populatie zal naar verwachting geen baat hebben bij deelname aan deze studie. De volgende bijwerkingen zouden kunnen optreden bij gezonde menselijke proefpersonen in de huidige studie: veranderingen in hartslag en/of bloeddruk, verkorting van het PR- en QT-interval, veranderingen in eetlust, braken, tremoren, ataxie en dissociatieve effecten. Deze fase 1-studie is ontworpen om de bekende risico's van NMDA-receptorantagonisten als klasse in het algemeen en de potentiële risico's op basis van de niet-klinische toxiciteitsgegevens van GM-1020 in het bijzonder te beperken. Alle toedieningen van studiegeneesmiddelen zullen plaatsvinden in de kliniek onder medisch toezicht. De proefpersonen die een studiegeneesmiddel krijgen toegediend, blijven gedurende ten minste 24 uur na elke toediening van het studiegeneesmiddel in de kliniek. De proefpersonen zullen nauwlettend worden geobserveerd voor eventuele bijwerkingen. Indien het protocol nageleefd wordt, zullen zorgvuldige observatie en medische begeleiding alle risico's in deze studie tot een minimum beperken.

Contactpersonen

Publiek

Gilgamesh Pharmaceuticals

University Place Suite 1019 113
New York NY 100003
US

Wetenschappelijk

Gilgamesh Pharmaceuticals

University Place Suite 1019 113
New York NY 100003
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde vrouwelijke of mannelijke proefpersonen van 18 tot en met 55 jaar. De gezonde status wordt gedefinieerd als de afwezigheid van aanwijzingen voor een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerd medisch, chirurgisch en volledig lichamelijk onderzoek met inbegrip van vitale functies, een ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek. Als de resultaten van de serumchemie, hematologie of urineanalyse buiten de normale referentiebereiken liggen, kan de proefpersoon alleen worden toegelaten als de onderzoeker van oordeel is dat de afwijkingen klinisch niet significant zijn.
2. De proefpersoon heeft een body mass index (BMI) tussen 18,0 en 30,0 kg/m² (BMI=gewicht/lengte²) bij de screening.
3. Proefpersonen moeten bereid zijn zich te houden aan de eisen die in het protocol zijn gespecificeerd, waaronder het bijwonen van alle studiebezoeken en

het ondergaan van alle studie procedures.

4. Elke proefpersoon moet een informed consent form (ICF) ondertekenen waarin hij of zij aangeeft het doel en de procedures voor het onderzoek te begrijpen en bereid te zijn aan het onderzoek deel te nemen. Toezeggen geen psychoactieve drugs te gebruiken vanaf 30 dagen voor de eerste dosering en tot het laatste follow-up bezoek en geen alcoholische dranken te gebruiken binnen 48 uur voor de start van elke behandelingsperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante huidige of eerdere lever- of nierinsufficiëntie, cardiale, vasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, endocriene, neurologische, hematologische, reumatologische, metabole of inflammatoire ziekte, of enige andere ziekte die het welzijn van de proefpersoon of het onderzoek in gevaar zou brengen of de proefpersoon zou verhinderen aan de studievereisten te voldoen of deze uit te voeren volgens de onderzoeker.
3. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of huidige hypertensie (systolische bloeddruk in rust > 130 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg) bij de screening.
5. Rusthartslag (HR) groter dan 100 of kleiner dan 45 slagen per minuut (bpm) bij de screening.
7. Klinisch significante huidige of eerdere psychiatrische stoornis volgens DSM 5.
8. Familiegeschiedenis van een psychotische stoornis in eerstegraads en tweedegraads familieleden.
9. Klinisch significante huidige of eerdere suïcidaliteit op basis van de C-SSRS en psychiatrische voorgeschiedenis die wijst op huidige suïcidale ideatie of een geschiedenis van actieve suïcidale ideatie of suïcidepogingen.
10. Proefpersoon heeft een huidige of geschiedenis van drugs- of alcoholgebruiksstoornis volgens DSM 5 in de afgelopen 12 maanden.
11. Structureel gebruik van psychoactieve stoffen (waaronder ketamine, esketamine, MDMA, cannabinoïden of psychedelica) gedurende de 6 weken voorafgaand aan de screening. Inname van psilocybine, DMT, LSD, MDMA of een andere serotonerge psychedelica in de afgelopen 4 weken.
12. Aanhoudende psychologische effecten na eerder gebruik van psilocybine, LSD, DMT, ayahuasca, mescaline, ibogaïne, 2C-drugs (zoals 2CB, 2CI en 2CE) en/of ketamine. Dergelijke effecten kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, angst, depressieve stemming, paranoïde ideeën en/of hallucinaties (waaronder hallucinogen persisting perception disorder - HPPD) of terugkerende flashbacks in verband met het gebruik.
13. Proefpersoon heeft een positieve uitslag(en) voor alcohol en/of drugs van misbruik (inclusief opiaten, cocaïne, amfetaminen, methamfetaminen, cannabinoïden, ketamine en benzodiazepinen) bij screening of toelating tot de

kliniek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-11-2022
Aantal proefpersonen:	116
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GM-1020
Generieke naam:	Not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2023

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	EUCTR2022-003013-11-NL
CCMO	NL82520.056.22