

Een fase 1 klinisch onderzoek om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intraveneus GH002 te bepalen in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 22-11-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Primaire doelstellingen: • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmalige toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002 te bepalen. • Om de farmacokinetiek (PK) van 5-MeO-DMT bij gezonde vrijwilligers te bepalen na een enkele toediening en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53619

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS0388-220214

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Therapie resistente depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GH Research Ireland Limited

Overige ondersteuning: GH Research Ireland Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De veiligheid en verdraagbaarheid van GH002 zal worden geëvalueerd door:
 - o Incidentie van door de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's);
 - o Lokale tolerantie (reacties op de injectieplaats);
 - o Klinisch significante veranderingen ten opzichte van baseline in ECG, vitale functies en veiligheidslaboratoriumbeoordelingen beoordeeld als onderdeel van de ontslagevaluatie op dag 0 en op dag 7;
 - o Beoordeling van sedatie (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation [MOAA/S]) na elke dosis en als onderdeel van de evaluatie van het ontslag op dag 0;
 - o Verandering van baseline in door de arts toegediende dissociatieve schaal (CADSS) beoordeeld als onderdeel van de ontslagevaluatie op dag 0 en op dag 7;
 - o Beoordeling van de ontslaggereedheid bij ontslag op dag 0 met behulp van de klinische beoordeling van de ontslaggereedheid (CADR).
 - o C-SSRS-indeling op basis van het Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA).
 - o Verandering van baseline in het kort Psychiatric Rating Scale (BPRS) beoordeeld als onderdeel van de ontslagevaluatie op dag 0 en op dag 7.

- De PK-parameters (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-∞}$, z , CL , VSS en $C_{max}/AUC_{0-∞}$) afgeleid van laboratoriumtestresultaten van de beoordeelde systemische spiegels van 5-MeO-DMT tot 6 uur na toediening van GH002.

Secundaire uitkomstmaten

- Het PD-profiel van GH002 zoals geëvalueerd door zijn PsE zoals gerapporteerd 30 tot 60 minuten na elke dosering, wanneer de PsE is afgenomen:
 - o PsE-beoordeling met behulp van de Peak Experience (PE)-schaal (PES) om het behalen van een PE te beoordelen (PES-score ≥ 75);
 - o Uitdagende Ervaringsvragenlijst (CEQ);
 - o Mystieke ervaringsvragenlijst met 30 vragen (MEQ30);
 - o Duur van de PsE gedefinieerd als de tijd vanaf de toediening van GH002 tot het moment waarop de PsE is afgenomen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- De PK/PD-relatie(s) van 5-MeO-DMT, in het bijzonder de correlatie tussen C_{max} en AUC met PES-score en duur van PsE zoals gescoord door de onderzoeker.
- De impact op cognitieve prestaties, zoals geëvalueerd door de verandering van baseline naar post-dosis op dag 0 en naar dag 7 in:
 - o Snelle visuele informatieverwerking (RVP) test;
 - o Verbaal herkenningsgeheugen (VRM) test;
 - o Ruimtelijk werkgeheugen (SWM) taak;
 - o Vervangingstest voor cijfersymbolen (DSST).
- De PK-parameters (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-∞}$, z , CL , VSS en $C_{max}/AUC_{0-∞}$) afgeleid van laboratoriumtestresultaten van de systemische spiegels van bufotenine beoordeeld tot 6 uur na elke toediening van GH002.
- ECG-parameters zoals gemeten van herhaalde ECG's die op vooraf gedefinieerde

tijdstippen uit Holter ECG-opnamen zijn geëxtraheerd, omvatten:

o verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in HR, QTcF, QTcB, PR en QRS

(Δ HR, Δ QTcF, Δ QTcB, Δ PR en Δ QRS);

o Placebo-gecorrigeerde Δ HR, Δ QTcF, Δ QTcB, Δ PR en Δ QRS ($\Delta\Delta$ HR, $\Delta\Delta$ QTcF, $\Delta\Delta$ QTcB, $\Delta\Delta$ PR en $\Delta\Delta$ QRS);

o categorische uitschieters voor HR, QTcF, QTcB, PR en QRS;

o Frequentie van tijdens de behandeling optredende veranderingen van T-golfmorfologie en U-golfaanwezigheid;

o Placebo-gecorrigeerde baseline-aangepaste QTcF ($\Delta\Delta$ QTcF), berekend op basis van een concentratie-respons (C-R)-model tussen plasmaconcentratie en veranderingen ten opzichte van baseline in QTcF-parameter.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Serotonerge psychedelische drugs zoals de fenethylamine mescaline, de tryptamine psilocybine en de ergoline lyserginezuur diethylamide (LSD) werden op grote schaal gebruikt in de psychiatrie voordat ze in 1971 in Lijst I van het Verdrag van de Verenigde Naties inzake psychotrope stoffen werden geplaatst. Na decennia van rust was er is nu een grote heropleving van menselijk psychedelisch onderzoek, aangedreven door moderne hersenbeeldvormingsstudies en klinische proeven die veelbelovende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens opleveren voor het gebruik van psychedelica bij de behandeling van psychische stoornissen (Andersen, Carhart-Harris et al. 2021).

5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) is een psychoactieve stof uit de klasse van tryptamines met een hoge potentie, snelle aanvang (meestal binnen 30 seconden) en korte duur (meestal 5 tot 30 minuten) van psychedelische effecten, zonder duidelijke tachyfylaxie (gebaseerd op beoordeling van de intensiteit van het psychedelische effect), zelfs niet na kortdurende hernieuwde toediening. 5-MeO-DMT werkt als een serotonine (5-HT)-agonist en er is gesuggereerd dat zowel de 5-HT_{1A}- als de 5-HT_{2A}-receptor bijdraagt **aan

5-MeO-DMT-gemedieerde activiteit (Shen, Jiang et al. 2010) , waar het een hogere affiniteit lijkt te hebben voor het 5-HT1A-receptorsubtype (sponsoronderzoek GHNC-API-002; verdere details worden gegeven in de huidige GH001 en GH002 Investigator's Brochure, (Spencer, Glaser et al. 1987, Ray 2010)

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmalige toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002 te bepalen.
- Om de farmacokinetiek (PK) van 5-MeO-DMT bij gezonde vrijwilligers te bepalen na een enkele toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002.

Secundaire doelstellingen:

- Het onderzoeken van de PK/farmacodynamische (PD) relatie(s), het PD-profiel van GH002 zoals geëvalueerd door zijn psychoactieve effecten (PsE), en de impact op cognitieve prestaties van een eenmalige toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002 bij gezonde vrijwilligers.
- Om de farmacokinetiek van de metaboliet bufotenine te bepalen bij gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002.
- Evaluatie van het effect van GH002 op ECG-parameters na een eenmalige toediening en eendaagse IDR van intraveneus GH002.

Onderzoeksopzet

Deel A is een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd dosisescalatie-ontwerp en deel B is een open-label, niet-gerandomiseerd ontwerp dat gebruik maakt van een geïndividualiseerd doseringsregime (IDR).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneus GH002 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het onderzoek wordt uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, zijn er geen verwachte voordelen van het onderzoeksmiddel. Zie de investigators brochure voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

GH Research Ireland Limited

Lower Baggot Street 28
Dublin D02 NX43
IE

Wetenschappelijk

GH Research Ireland Limited

Lower Baggot Street 28
Dublin D02 NX43
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Is geïnformeerd over het onderzoek, heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven en is bereid en in staat om te voldoen aan alle eisen en regels van het onderzoek.
2. Is op het moment van geïnformeerde toestemming in de leeftijdscategorie 18 t/m 45 jaar.
3. Heeft bij Screening een body mass index (BMI) tussen 18,5 en 35 kg/m² (inclusief).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Heeft een huidig **of verleden klinisch significante aandoening (bijv. ernstige infectie, ernstige longziekte, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes, ernstige cardiovasculaire ziekte, myocardinfarct of klinisch significante aritmie in het afgelopen jaar, ernstig lever- of ernstig nierfalen, hersenaandoening [waaronder epileptische aanvallen, beroerte, dementie, degeneratieve neurologische aandoeningen, meningitis, encefalitis en hoofdletsel met bewustzijnsverlies]) die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren, een gezondheidsrisico voor de proefpersoon vormen of de proefpersoon op een andere manier ongeschikt maken voor het proces volgens het oordeel van de onderzoeker.
- Huidige of eerder gediagnosticeerde psychiatrische stoornis (bijv. een voorgeschiedenis van depressieve stoornis [MDD], bipolaire stoornissen, psychotische stoornissen, posttraumatische stressstoornis [PTSS], obsessieve compulsieve stoornis, autismespectrumstoornis, borderline persoonlijkheidsstoornis, klinisch significante intellectuele onbekwaamheid).
- Een of meer eerstegraads familieleden heeft met een huidige of eerdere diagnose van een bipolaire stoornis, psychotische stoornis of andere stemmingsstoornis (inclusief MDD) met psychotische kenmerken.-. Heeft een of meer eerstegraads familieleden met huidige of vroegere voorgeschiedenis van epileptische aanvallen (ongecomplieerde koortsstuipen in de kindertijd zonder gevolgen zijn niet exclusief).
- Als een roker gedurende het verblijf op de proeflocatie niet wil of kan stoppen met roken of dampen (nicotinevervangende therapie is toegestaan).

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-01-2023
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nap
Generieke naam:	Nap

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2023
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	EUCTR2022-002620-13-NL
CCMO	NL82760.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-11-2023

Datum resultaten gemeld: 30-12-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

26-11-2024