

Een tweedelige, adaptieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met enkelvoudige oplopende dosis (SAD) om de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van intraveneus en intramusculair GM-2505 bij gezonde vrijwilligers te evalueren

Gepubliceerd: 12-10-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

De veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige intraveneuze (IV) doses (Part A) en intramusculaire (IM) doses (Part B) van GM-2505 bij gezonde vrijwilligers karakteriseren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56273

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAD, veiligheid, PK, PD-onderzoek van GM2505 in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, Depressieve stoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilgamesh Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Gilgamesh Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Depressie, FIH, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, hematologie, serumchemie, urineonderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG, optreden van psychotische symptomen (BPRS), optreden van suïcidale gedachten en gedachten (C-SSRS), optreden van centrale serotonerge toxiciteit (Hunter's Serotonin Toxicity Criteria), en veiligheid-EEG (continue opname).

Secundaire uitkomstmaten

Plasma en urine PK parameters voor GM-2505

Urine PK parameters

NeuroCart beoordelingen

Klinische beoordelingsschalen

Andere PD-parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De farmacologische behandeling van de depressieve stoornis (MDD) met de momenteel beschikbare antidepressiva wordt gekenmerkt door een aanzienlijke

ineffectiviteit. Een aanzienlijk deel van de patiënten met MDD wordt als behandelingsresistent beschouwd omdat zij niet herstellen ondanks (sequentiële) behandeling met monoamine modulerende geneesmiddelen en/of diverse augmentatiestrategieën met lithium en/of antipsychotica van de tweede generatie. Bovendien worden therapeutische effecten met conventionele antidepressiva pas na enkele weken behandeling bereikt, en patiënten die wel adequate symptomatische verlichting bereiken ervaren vaak belastende bijwerkingen en/of resterende depressieve symptomen. Al met al wordt momenteel gewerkt aan de ontwikkeling van effectievere en sneller werkende antidepressiva met een gunstig bijwerkingenprofiel.

GM-2505 is een nieuw psychedelisch geneesmiddel dat momenteel wordt ontwikkeld voor de behandeling van depressieve stoornissen. De in vitro en in vivo farmacologie ervan is uitgebreid geprofileerd, en ondersteunt zijn primaire activiteit als een 5-HT_{2A}-agonist met een ongeveer 4-maal hogere potentie dan DMT, en in mindere mate, een antagonist van de 5-HT-transporter (SERT) en een reversibele remmer met lage potentie van monoamine oxidase A (MAO-A). Derhalve wordt verwacht dat GM-2505 een langer hallucinoog effect heeft dan DMT en moleculaire mechanismen oproept die verband houden met de versterking van neuroplasticiteit.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige intraveneuze (IV) doses (Part A) en intramusculaire (IM) doses (Part B) van GM-2505 bij gezonde vrijwilligers karakteriseren.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelige, adaptief, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van IV-infusies (Part A) en intramusculaire injecties (Part B) met één dosis GM-2505 of placebo (zoutoplossing) bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

GM-2505 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Dit fase 1 onderzoek is opgezet om de bekende risico's van psychedelische drugs en 5-HT agonisten en/of 5-HT releasers in het algemeen, en de potentiële risico's op basis van de niet-klinische toxiciteitsgegevens GM-2505 in het bijzonder, te beperken. Aangezien deze proef zal worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, wordt er geen klinisch voordeel verwacht voor de deelnemers aan de proef. De belangrijkste risicobeperkingen voor deze potentiële risico's zijn

de handhaving van een passende veiligheidsmarge op basis van niet-klinische blootstelling aan geneesmiddelen in de studie, een passende selectie van de proefpopulatie, vooraf gespecificeerde procedures voor veiligheidsbewaking en de selectie van de onderzoeksfaciliteit, waar nauwlettend toezicht kan worden gehouden en snel passende zorg kan worden verleend.

Contactpersonen

Publiek

Gilgamesh Pharmaceuticals

University Place Suite 1019 113
NY NY 10003
US

Wetenschappelijk

Gilgamesh Pharmaceuticals

University Place Suite 1019 113
NY NY 10003
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 met 12 afleidingen, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek. Als de resultaten van de serumchemie, hematologie of urineanalyse buiten de normale referentiebereiken liggen, kan de proefpersoon alleen worden opgenomen 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. Zelfrapportage van ten minste één eerdere hallucinogene drugservaring die een betekenisvolle veranderde bewustzijnstoestand inhield (een toestand waarin de proefpersoon verschijnselen ervoer die zijn psychologisch functioneren veranderden, zoals verlies van egogrenzen, verminderde controle over handelingen en cognitie, desembodimentatie, veranderde betekenis van perceptie, visuele veranderingen en audiovisuele synesthesie) in de afgelopen 5 jaar.

Hallucinogene stoffen kunnen zijn: psilocybine, LSD, DMT, ayahuasca, mescaline, ibogaïne, 2C-drugs (zoals 2CB, 2CI en 2CE) en/of ketamine.

4. Proefpersonen moeten bereid zijn zich te houden aan de restricties en beperkingen die in het protocol zijn gespecificeerd, waaronder het aanwezig zijn bij alle studiebezoeken, voorbereidende en vervolgsessies, en het voltooien van alle studie-evaluaties.

5. 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 voorafgaand aan 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 screening.

5. Rusthartslag (HR) groter dan 100 of kleiner dan 45 slagen per minuut (bpm) bij de screening.

7. Klinisch significante persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van epilepsie, aanvallen, convulsies of andere stoornis met aanvallen (met uitzondering van koortsaanvallen als kind), eerder hoofdtrauma of andere

risicofactor voor aanvallen.

8. Klinisch significante huidige of eerdere psychiatrische stoornis volgens de DSM 5. Met name huidige of eerdere psychotische stoornissen en bipolaire stoornis worden uitgesloten.

9. Familiegeschiedenis van een psychotische stoornis (in de context van bipolaire stoornis, schizofrenie of schizoaffectieve stoornis) in eerstegraads en tweedegraads familieleden.

10. 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.

11. Proefpersoon heeft een huidige of vroegere drugs- of alcoholgebruiksstoornis volgens de DSM-IV en/of DSM 5 in de afgelopen 12 maanden.

12. Gebruik van psychoactieve stoffen (waaronder ketamine, esketamine, MDMA, cannabinoïden, en lachgas) in de 6 weken voorafgaand aan de screening. Eenmalig/incidenteel gebruik kan worden toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker.

13. Inname van psychedelica (waaronder psilocybine, DMT/ayahuasca, LSD, een ander serotonerg psychedelisch middel) gedurende 4 weken voorafgaand aan de screening.

14. Aanhoudende psychologische effecten na eerder gebruik van psilocybine, LSD, DMT, ayahuasca, mescaline, ibogaïne, 2C-drugs (zoals 2CB, 2CI en 2CE) en/of ketamine. Deze 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.

15. Proefpersoon heeft een positieve testuitslag(en) voor alcohol en/of drugs van misbruik (inclusief opiaten (inclusief methadon), cocaïne, amfetaminen, methamfetaminen, cannabinoïden, barbituraten en benzodiazepinen) bij screening of toelating tot de klinische eenheid.

16. Vrouwelijke proefpersonen met een positieve urinezwangerschapstest of die borstvoeding geven bij screening of opname in de klinische afdeling, of vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) die niet bereid zijn om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken (zoals gedefinieerd onder levensstijlregelgeving) voor de duur van het onderzoek en gedurende 180 dagen na de laatste dosis.

17. Seksueel actieve mannelijke proefpersonen die niet bereid zijn een effectieve vorm van anticonceptie (zoals gedefinieerd onder leefstijlvoorschriften) te gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis.

18. Gebruik van meer dan 5 sigaretten (of andere tabaks- of nicotineproducten met een gelijkwaardige nicotinedosis) per dag in de voorafgaande maand voor de toediening van de eerste dosis, en/of niet in staat of bereid om niet te roken tijdens de interne periodes.

19. Proefpersoon heeft binnen 3 maanden voor de dosering een geneesmiddel voor onderzoek ontvangen of een medisch hulpmiddel voor onderzoek gebruikt of is momenteel ingeschreven in een onderzoek.

20. Proefpersoon heeft bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor DMT en/of GM-2505 of de hulpstoffen (zie IB).
21. Donatie of verlies van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.
22. Proefpersoon heeft eerder deelgenomen aan een eerder cohort of studiedeel waarin GM-2505 werd onderzocht

Aanvullende exclusiecriteria (alleen B)

23. Een Fitzpatrick huidtype graad 6, die de beoordeling van injectieplaatsreacties zou uitsluiten.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-11-2022
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2023
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	EUCTR2022-003014-37-NL
CCMO	NL82521.056.22