

Een onderzoek in twee delen naar de veiligheid, verdraagbaarheid en het effect van HTL0009936 in gezonde ouderen en ouderen met benedengemiddeld cognitief functioneren.

Gepubliceerd: 18-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

In deel A van de studie wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus toegediende HTL0009936 onderzocht. tevens wordt dit deel van de studie gebruikt om het optimale doserings regime te bepalen voor deel B van de studie.Objectives deel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Geestelijke achterstandsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van HTL0009936.

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Heptares Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: by the sponsor; Heptares Therapeutics Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, HTL0009936, Pharmacodynamiek, Pharmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Parameters:

Veiligheid

- (serieuze) Bijwerkingen die voortkomen uit de behandeling ((S)AEs)
- Concomitante medicatie
- Klinische laboratoria testen (Haematologie, Chemie, Urine analyse)
- Vitale functies: polsslag, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk
- ECG: hartslag, PR, QRS, QT, QTcB, QTcF

Farmacokinetiek

Er zal een populatie PK model worden gemaakt op basis van de studie resultaten.

Farmacodynamiek (deel B alleen):

Adaptieve tracker test

Visueel analoge schaal

N-terug test

Verbale visuele leer test

Milner doolhof leer test

Pupillometrie

farmaco-EEG

Leeds slaap evaluatie vragenlijst

Gepaarde associatie leer test

Snelle visuele informatie verwerkingstest

Spatieel werkgeheugen test

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de concentratie HTL0009936 en zijn R-enantiomer HTL0010042 in specifieke samples.

Preliminair onderzoek naar de metaboliëten van HTL0009936 in specifieke samples.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Toegenomen levensverwachting door verbeterde gezondheidszorg heeft in de laatste decennia een toename van de incidentie en prevalentie van neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie, tot gevolg gehad. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer (AD). Klinisch wordt AD gekenmerkt door een progressieve achteruitgang van de cognitieve functies, met name op het gebied van het geheugen, wat leidt tot een afname van activiteiten in het dagelijks leven, werk en het sociale leven en een algemene afname van de kwaliteit van leven.

Onderzoek heeft aangetoond dat in patiënten met AD er een aanzienlijk en progressief verlies van cholinerge neuronen plaatsvindt. Deze cholinerge degeneratie is gecorreleerd met de cognitieve achteruitgang van AD. Dit wordt tevens ondersteund door de tijdelijke cognitieve stoornissen bij cognitief normale patiënten die kunnen worden geïnduceerd door toediening van het anticholinergicum scopolamine alsmede het omkeren van deze stoornissen door toediening van fysostigmine, een cholinesteraseremmer.

Tot op heden is er geen behandeling beschikbaar voor AD en patiënten kunnen alleen profiteren van geneesmiddelen die zijn gericht op symptomatische verlichting. De primaire keuze voor symptomatische behandeling zijn

cholinestase remmers, zoals galantamine, donepezil en rivastigmine, die de afbraak van acetylcholine in de synaptische cleft verminderen en zo de beschikbaarheid van acetylcholine verhogen. Hierdoor verbetert cholinerge neurotransmissie. Echter, cholinestase remmers leiden vaak tot gastrointestinale bijwerkingen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken en diarree), die zijn geassocieerd met activering van de perifeer gesitueerde ACh receptoren, wat beperking van de dosering met zich mee brengt en een aanzienlijke belasting is voor de patiënten.

Er zijn twee soorten cholinerge receptoren, nicotinerge receptoren en muscarinerge receptoren. De muscarinerge receptoren zijn G-eiwit-gekoppelde receptoren en vijf moleculaire subtypes bekend (M1 - M5). De M1-receptoren bevinden zich hoofdzakelijk in het centrale zenuwstelsel. Gebieden van de hersenen waar deze receptoren gelokaliseerd zijn, zijn onder andere de cortex, hippocampus en het striatum, gebieden die ook betrokken zijn bij cognitieve processen zoals geheugen en leren. Verbeterde cholinerge receptor activatie, ofwel door het toediening van cholinesteraseremmers of door muscarinische agonisten, heeft geleid tot een verbeterd cognitief functioneren in diverse diersmodellen. Dit maakt M1 een potentieel therapeutisch target voor de behandeling van cognitieve achteruitgang bij de ziekte van Alzheimer. HTL0009936 is een specifieke M1 receptor agonist en er wordt gehypothetiseerd dat het een mogelijke behandeling zou kunnen zijn bij de ziekte van Alzheimer, waarbij het de cognitieve processen kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

In deel A van de studie wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus toegediende HTL0009936 onderzocht. tevens wordt dit deel van de studie gebruikt om het optimale doserings regiem te bepalen voor deel B van de studie.

Objectives deel A

Het evalueren van het farmacokinetisch profiel van HTL0009936 in gezonde ouderen na korte en lange IV infusie.

Het evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van HTL0009936 in gezonde ouderen na verschillende IV doserings regiems en orale toediening.

Het bepalen van een optimaal doseringsschema voor toediening van HTL0009936 in deel B

Het bepalen van de absolute biobeschikbaarheid van HTL0009936 na orale dosering.

In deel B van de studie zal de veiligheid van drie verschillende doserings regiems van IV toegediende HTL0009936 verder worden onderzocht, evenals het mogelijke effect van deze doseringen op een aantal cognitieve testen. tevens wordt het effect van HTL0009936 in het tweede deel van de studie afgezet tegen het effect van het bestaande geneesmiddel physostigmine, een cholinestase remmer.

De gehele studie zal informatie opleveren over farmacokinetiek en pharmacodynamiek van IV HTL0009936 ter verdere ontwikkeling van oraal toe te

dienen HTL0009936.

Part B

Het evalueren van het pharmacodynamisch profiel van drie target steady state plasma concentraties van HTL0009936 in vergelijking tot placebo en een postieve comparator.

Het evalueren van het pharmacokinetisch profiel van drie doseringen van intraveneuze HTL0009936

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van drie doseringen van intraveneuze HTL0009936

Onderzoeksopzet

Deel A van de studie is een drie-weg sequentieel cross-over design, open label.

Deel B van de studie is een vijf-weg gerandomiseerd, placebo en comparator gecontroleerde cross-over studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A van de studie zal HTL0009936 IV en oral toegediend worden. In deel B zal zowel HTL0009936 als physostigmine IV worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De belasting voor de deelnemers omvat de tijdsinvestering die vrijwilligers moeten doen om naar de informatiebijeenkomst, keuring, cognitieve evaluatie (Deel B van de studie alleen), de occasions en de nakeuring te komen. Verder moeten zij zich houden aan verschillende leefregels. Tijdens de keuring, occasions en nakeuring zal er bloed en urine worden verzameld. Tijdens beide delen van de studie worden de deelnemers blootgesteld aan een infuus voor maximaal 5 uur. In deel A van de studie bevat dit infuus alleen HTL0009936 in verschillende doseringen. Daarnaast is er een orale occasion waarbij de deelnemers HTL0009936 toegediend krijgen in de vorm van een drank. In deel B van de studie zal er naast HTL0009936 ook physostigmine en placebo intraveneus worden toegediend.

Risico:

Het risico voor de deelnemers wordt als laag beschouwd, omdat de start dosis (0.1 mg) HTL0009936 10-voudig onder de start dosering van 1 mg in de eerdere uitgevoerde orale studie ligt. Tevens is deze dosis 1000 maal onder de maximaal getollereerde orale dosis van 100 mg. Verdere verhoging van de dosering zal afhangen van zowel veiligheid, verdraagzaamheid en pharmacokinetiek en zal alleen na interim analyse van de resultaten gebeuren.

Verdere kan het doen van een venapunctie en het inbrengen van een infuus zorgen voor een blauwe plek. Het nuchter zijn en de onthouding van cafeïne kan

symptomen als misselijkheid en hoofdpijn als gevolg hebben.

Contactpersonen

Publiek

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark
Hertfordshire AL7 3AX
GB

Wetenschappelijk

Heptares Therapeutics Ltd.

Broadwater Road BioPark
Hertfordshire AL7 3AX
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers in de leeftijd van 65 jaar en ouder (inclusief). Onder *gezond* wordt verstaan: geen aanwijzingen voor actieve of chronische ziekte na een uitgebreid medische en operatieve voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, ECG (12-electroden), hematologie, bloed chemie en urine

onderzoek;

2. BMI tussen 18 en 34 kg/m², inclusief;

3. In staat om in goed Nederlands te communiceren met de onderzoeker;

4. Vrouwelijke deelnemers moeten post-menopausaal zijn;

5. Bereid tot deelname en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan de studieprocedures en -voorwaarden;

6. Intermediaire (IM) of extensieve metaboliseerders (EM) zoals gebleken na CYP2D6 genotypering.;Aanvullende exclusiecriteria voor deel B alleen

1. Een score van ≤ -1 standard deviatie op tenminste een van de volgende screening testen: 15-woorden leer taak (geheugen), categorie fluency; dieren (executief functioneren) en de adaptieve tracker test (aandacht);

2. In staat tot en bereid om de cognitieve testen uit te voeren, zoals bewezen door de prestatie tijdens de training sessie van de testen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Wettelijk beperking of onvermogen om de eisen van het onderzoek te begrijpen en aan deze te voldoen;

2. Klinisch relevante voorgeschiedenis van afwijkende fysieke of mentale gezondheid die met de studie interfereert, zoals bepaald door anamnese en lichamelijk onderzoek bij de medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;

3. Ziekte die kan worden geassocieerd met cognitieve achteruitgang, zoals schizofrenie en dementie;

4. Klinisch relevante abnormale laboratoriumwaarden, ECG en vitale functies, of bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;

5. Systolische bloeddruk hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, and diastolische bloeddruk hoger dan 90 en lager dan 50 mm Hg;

6. Bradycardie (hartslag < 45 slagen per minuut) of tachycardie (hartslag > 100 slagen per minuut) tijdens rust, op screening of baseline visit;

7. Een QTcF > 450 of < 300 msec op het ECG tijdens rust tijdens de screening of baseline visit;

8. Congenitaal verlengd QT syndroom of plotselinge dood in de persoonlijke voorgeschiedenis of in de familie geschiedenis;

9. Positieve testuitslag voor hepatitis B, C of HIV op de screening;

10. ASAT, ALAT, gamma GT of totaal bilirubine levels >1.5 keer de hoogste limiet van normaal op de screening;

11. Aanwijzingen voor significante nier insufficiëntie: GFR lager dan de laagste limiet van normaal (gecorrigeerd voor leeftijd) op screening;

12. Aanwezigheid of voorgeschiedenis (binnen 3 maanden voor de screening) van alcohol misbruik bij de medische voorgeschiedenis of door een alcohol inname van meer dan 2 standaard eenheden voor vrouwen en meer dan 3 standaard eenheden voor mannen (1 standaard glas is 10 gr alcohol), of door een positieve alcoholblaastest op de screening of bij

- opname op de CRU, en het onvermogen om te stoppen met alcohol inname vanaf 24 uur voor screening, dosering en elke visit tot en met ontslag van de CRU;
13. Gebruik van tabak en/of nicotine bevattende producten binnen 90 dagen voor dosering;
 14. De proefpersoon is een forse gebruiker van cafeïne-houdende dranken (meer dan 8 koppen koffie of equivalent/dag) tijdens de screening en/of is niet in staat geen (methyl)xanthines (zoals koffie, thee, cola, chocolade) te gebruiken vanaf 24 uur voorafgaand aan doseren tot ontslag van de CRU;
 15. Positieve testuitslag voor drugs, alcohol of cotinine bij screening en/of dag -1 van elke studieperiode;
 16. Gelijktijdig gebruik van medicatie welke worden gemetaboliseerd door of remmers zijn van CYP2D6 (bijv. quinidine, paroxetine, fluoxetine) of remmers/inducers zijn van CYP3A4 (bijv. ketoconazole, ritonavir) binnen 21 dagen van de toediening van de studiemedicatie;
 17. Het gebruik van medicatie die een substraat zijn voor de OCT2 transporter, inclusief amantadine, amiloride, cimetidine, dopamine, famotidine, memantine, metformin, pindolol, procainamide, ranitidine, varenicline, oxaliplatin en dofetilide;
 18. Het nuttigen van voedsel of drinken waarin cranberry, granaatappel, sterfruit, grapefruit, piemelos, exotisch citrusfruit of bloedsinasappelen verwerkt zijn (inclusief jam en sappen) binnen 3 dagen voor en tijdens opname op de CRU;
 19. De vrijwilliger is niet in staat om geen medicatie te gebruiken die, volgens de onderzoeker, interfereert met de mogelijkheid om mee te doen met het onderzoek, vanaf 7 dagen voor dosering tot en met de laatste follow-up visit;
 20. Vrouwelijke deelnemers die in staat zijn om kinderen te krijgen;
 21. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met ernstige allergieën of heeft een anafylactische reactie gehad op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie of voedsel;
 22. Een voorgeschiedenis met epilepsie of andersoortige aanvallen;
 23. Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor een ziekte en/of bestaan van een chirurgische of medische toestand die kan interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van de studiemedicatie;
 24. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosering van de studiemedicatie of vaker dan 4 keer per jaar;
 25. Donatie of verlies van bloed boven de 500 ml binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voor de keuring;
 26. Elke andere factor die naar beoordeling van de onderzoeker de uitvoering van de studie zou compliceren of concessies zou doen aan het welbevinden van de proefpersoon.;
- Additionele exclusie criteria voor deel B alleen:
1. Een score >0 op de CDR;
 2. Een score van <24 op de MMSE;
 3. Een score van >13 op de BDI;
 4. De vrijwilliger werkt in ploegendienst of heeft/zal meer dan 2 tijdszones passeren in 48 uur voorafgaand aan occasion 1 tot met opname op de CRU voor occasion 5;
 5. Regelmatig dutten overdag (vaker dan 2 keer per week) waar een dut is gedefinieerd als een episode van slaap langer dan een uur buiten de normale bedtijden om (volgens de deelnemer's eigen inschatting);
 6. Vrijwilliger laat symptomen zien van een slaapstoornissen of soortgelijke stoornis.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2014
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HTL0009936
Generieke naam:	NVT
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Fysostigmine salicylaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2015
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	EUCTR2014-004123-43-NL
CCMO	NL51371.056.14