

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase-2b-onderzoek met open-label-uitbreiding om de veiligheid en werkzaamheid van GH001 bij patiënten met behandelingsresistente depressie te beoordelen

Gepubliceerd: 07-12-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het bepalen van de werkzaamheid van een geïndividualiseerd doseringsschema (individualized dosing regimen, IDR) van GH001 voor één enkele dag vergeleken met placebo, bij het verbeteren van de depressiesymptomen zoals beoordeeld met MADRS, bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53737

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GH001-TRD-201

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

behandelingsresistente depressie, depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GH Research Ireland Limited

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-MeO-DMT, behandelingsresistente depressie, Depressie in engere zin, GH001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde verandering op de MADRS vanaf de baseline tot dag 7.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsbeoordelingen

- Door een arts beoordeelde vragenlijsten:

- o Clinical Global Impression Severity (CGI-S)

- o Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)

- Door de patiënt gemelde uitkomst:

- o Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire-Short Form

(Q-LES-Q-SF)

Veiligheidsbeoordelingen

- Bijwerkingen

- Klinische veiligheidstests in laboratoria

- Vitale functies en gewicht

- Elektrocardiogrammen (ECG*s)

- Lichamelijke onderzoeken

- Spirometrie
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale (MOAA/S)
- Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS)
- Brief Psychiatric Rating Scale positive symptoms (BPRS+)
- Clinical Assessment of Discharge Readiness (CADR)
- Urineonderzoek voor drugs- en alcoholgebruik

Psychoactieve werkzaamheidsbeoordelingen

- Peak Experience Scale (PES)
- 30-item Mystical Experience Questionnaire (MEQ30)
- Challenging Experience Questionnaire (CEQ)
- Duur van psychoactieve effecten (PsE)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Major Depressive Disorder (MDD) is een ernstige geestelijke aandoening gekenmerkt door terugkerende episodes van gevoelens van droefheid, verlies van interesse en andere verhoogde negatieve emoties die bijna elke dag, het merendeel van de dag aanwezig zijn. Een samenwerkingsonderzoek gesponsord door het Amerikaans National Institute of Mental Health heeft aangetoond dat ongeveer 37% van de patiënten met MDD geen respons bereikt ondanks 2 behandelstappen, een patiëntenpopulatie waarnaar de regelgevende autoriteiten verwijst als patiënten met TRD. Er zijn slechts 2 farmacologische behandelingen specifiek goedgekeurd voor de behandeling van TRD: esketamine (Spravato®) en een combinatie van olanzapine en fluoxetine (Symbyax®). Het laatste is niet goedgekeurd in EU.

mebutofenin is een psychoactief geneesmiddel van de klasse van de tryptamines, met een hoge potentie, snelle werking (over het algemeen binnen 30 seconden) en een korte duur (over het algemeen 5 tot 30 minuten) van de psychedelische

effecten, zonder zichtbare tachyfylaxie (op basis van beoordeling van de intensiteit van het psychedelisch effect), zelfs na hertoediening op de korte termijn. Het wordt in veel verschillende bomen en struiken gevonden en ook in het gif van Bufo alvarius-kikkers. mebufotenin uit natuurlijke of synthetische bronnen kent een lange geschiedenis van natuurlijk gebruik. Het natuurlijk vermogen om andere staten van bewustzijn te veroorzaken, vaak beschreven als *ego-ontbindend*, werd toegepast in spirituele en zelfverkennde contexten.

Als gevolg van het first-pass metabolisme via monoamine-oxidase-A, is mebufotenin niet oraal actief. Daarom wordt het voor natuurlijk gebruik meestal geconsumeerd via inhalatie na verdamping.

GH001 is een inhalatieformulering van synthetische mebufotenin voor gebruik met een verdampingshulpmiddel voor het vormen van een aerosol voor inhalatie. De opdrachtgever heeft twee fase 1-onderzoeken met GH001 afgerond bij gezonde vrijwilligers (GH001-HV-101 [n = 22] en GH001-HV-103 [n = 46]) en een fase 1/2-onderzoek met patiënten met TRD (GH001-TRD-102 [n = 16]). In deze onderzoeken werd geobserveerd dat toediening van GH001 via inhalatie goed werd verdragen, zonder ernstige bijwerkingen. De werkzaamheid werd beoordeeld in GH001-TRD-102, waarbij GH001 als een enkelvoudige dosis (12 mg [n = 4] of 18 mg [n = 4]) of als een IDR van maximaal 3 toenemende dosissen (6 mg, 12 mg en 18 mg [n = 8]) werd toegediend op één enkele dag. Bij gebruik van de IDR bereikte 7/8 patiënten (87,5%) remissie, gedefinieerd als een MADRS-totaalscore van ≤ 10 bij het primaire eindpunt D7 na de GH001-dosering, met een gemiddelde afname in MADRS ten opzichte van de baseline van -24,4 ($P < 0.0001$), wat numeriek gezien superieur was aan de uitkomst bereikt met enkelvoudige dosissen van 12 mg en 18 mg GH001 in het deel van het GH001-TRD-102-onderzoek met enkelvoudige dosis, waarbij 2/4 van de patiënten (50%) en 1/4 van de patiënten (25%) remissie bereikten (MADRS ≤ 10) na de dosering op D7, met gemiddelde afnamen in MADRS ten opzichte van de baseline van respectievelijk -21,0 en -12,5. Deze werkzaamheidsgegevens bij patiënten met TRD ondersteunen verder onderzoek van de IDR van GH001 in een gerandomiseerde en gecontroleerde setting met meer patiënten.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de werkzaamheid van een geïndividualiseerd doseringsschema (individualized dosing regimen, IDR) van GH001 voor één enkele dag vergeleken met placebo, bij het verbeteren van de depressiesymptomen zoals beoordeeld met MADRS, bij patiënten met behandelingsresistente depressie (treatment-resistant depression, TRD) aan het einde van het 7 dagen durende dubbelblinde (DB) deel 1.

Onderzoekopzet

Dit is een klinisch fase 2b-onderzoek bij patiënten met TRD bestaande uit een screeningsperiode van 6 weken voorafgaand aan de baseline, een 7 dagen durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd DB deel 1 en een 6 maanden durende OLE met

één groep in deel 2. Alle patiënten stappen op dag (D) 7 van het DB deel 1 direct over van deel 1 naar deel 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

GH001 is een geïnhaleerde formulering van synthetische 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (mebufotenin, 5-MeO-DMT) voor gebruik met een verdampingshulpmiddel (het Volcano Medic 2-verdampingssysteem), om een aerosol voor inhalatie te genereren. GH001 wordt geleverd als afzonderlijk verpakt mebufotenin-poeder in injectieflacons en afzonderlijk verpakt absoluut ($\geq 99,5\%$ [volume]) alcoholoplosmiddel voor reconstitutie op de klinische locatie. Het wordt toegediend als een geïndividualiseerd doseringsschema bestaande uit maximaal 3 toenemende doses GH001 (6 mg, 12 mg en 18 mg) op één dag, waarbij de tweede en derde dosis alleen worden toegediend als de patiënt geen intense PsE heeft bereikt. Na reconstitutie wordt de geneesmiddeloplossing met een pipet overgebracht naar een roestvrijstalen vulopening in een aluminium doseringscapsule. De doseringscapsule wordt vervolgens in de vulkamer van een eerste Volcano Medic 2-verdamper geplaatst, om de alcohol op lage temperatuur te verdampen en dit wordt vervolgens overgebracht naar een tweede Volcano Medic 2-verdamper voor het verdampen van de mebufotenin op een hoge temperatuur. De verdampte mebufotenin wordt in een ballon verzameld, die vervolgens van de verdamper wordt losgemaakt. Nadat een mondstuk aan de ballon is bevestigd, kan de mebufotenin-aerosol door de patiënt worden geïnhaleerd. De placebo wordt bereid volgens hetzelfde bereidingsproces met alleen het alcoholoplosmiddel, wat leidt tot een lege doseringscapsule na verdamping van de alcohol bij de eerste verdamping, zodat de placebo in de toedieningsballon na overdracht naar de tweede verdamper uitsluitend uit lucht bestaat. Tijdens het DB deel 1 wordt een blinderingszak over de ballon geplaatst om de inhoud van de ballon te verbergen.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie 4.4 van de protocol

Contactpersonen

Publiek

GH Research Ireland Limited

Baggot Street Lower 28
Dublin 2 D02 NX43
IE

Wetenschappelijk

GH Research Ireland Limited

Baggot Street Lower 28
Dublin 2 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)

Patiënten komen in aanmerking voor de studie als aan alle volgende criteria is voldaan, tenzij ze voldoen aan ≥ 1 van de uitsluitingscriteria:

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 tussen 18 en 64 jaar (inclusief).
3. Voldoet aan de onderzoekscriteria voor TRD zoals beoordeeld door een onderzoekspsychiater:
 - a. Voldoet aan de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) criteria voor single-episode MDD of recidiverende MDD, zonder psychotische kenmerken bevestigd door het Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) 7.0.2 met een huidige episodeduur van ≤ 2 jaar.
 - b. De huidige MDE moet als "geldig" worden beschouwd op basis van het interview met de criteria-interview van de Massachusetts General Hospital State versus trait Assessability Face en ecologische validiteit Rule of 3Ps (MGH-SAFER).

Voor volledige details verwijzen wij naar het Protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor randomisatie:

1. Heeft, op basis van voorgeschiedenis, psychiatrische beoordeling en evaluatie van de MINI versie 7.0.2 tijdens de screeningsperiode, een eerste MDD-episode na de leeftijd van 60 jaar, een huidige of eerdere diagnose van een psychotische stoornis, MDD of andere stemmingsstoornis met psychotische kenmerken, bipolaire stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, posttraumatische stressstoornis, autismespectrumstoornis, borderline persoonlijkheidsstoornis, schizofrenie, waanstoornis, paranoïde persoonlijkheidsstoornis, schizoaffectieve stoornis, klinisch significante intellectuele achterstand, antisociale persoonlijkheidsstoornis, schizotypische persoonlijkheidsstoornis of enige andere psychiatrische comorbiditeit die de patiënt volgens een studiepsychiater ongeschikt maakt voor het onderzoek.
2. Heeft een significant zelfmoordrisico zoals gedefinieerd door (a) zelfmoordgedachten zoals bekrachtigd op item 4 of 5 op de C-SSRS in het afgelopen jaar, tijdens de screeningperiode of bij baseline; of (b) zelfmoordgedrag in het afgelopen jaar; of (c) klinische beoordeling van significant suïcidaal risico tijdens klinisch interview; of (d) niet-suïcidale zelfverwonding in het afgelopen jaar.
3. Heeft 1 of meer eerstegraads familieleden met een huidige of eerdere diagnose van bipolaire stoornis, psychotische stoornis of andere stemmingsstoornis (inclusief MDD) met psychotische kenmerken.
4. Het ondergaan van systematische psychotherapie (inclusief cognitieve gedragstherapie [CGT]) die gepland is om te worden aangepast of van plan is om psychotherapie te starten tijdens het onderzoek. CBT moet de laatste 3 maanden voorafgaand aan de baseline hebben geduurd.
5. Heeft een huidig ******of verleden klinisch significante aandoening (bijv. ernstige infectie, ernstige longziekte, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes, ernstige cardiovasculaire ziekte, valvulopathie, pulmonale hypertensie, myocardinfarct, keelpijn, of klinisch significante aritmie in het afgelopen jaar, ernstig lever- of ernstig nierfalen, hersenaandoening waaronder epileptische aanvallen, beroerte, dementie, aneurysma, geschiedenis van intracerebrale bloeding, degeneratieve neurologische aandoeningen, meningitis, encefalitis en hoofdletsel met bewustzijnsverlies) die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren, een gezondheidsrisico voor de patiënt vormen of de patiënt op een andere manier ongeschikt maken voor het proces volgens het oordeel van de onderzoeker.

Voor volledige details verwijzen wij naar het Protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-08-2024
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Volcano Medic 2 verdampingssysteem
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	mebufotenin
Generieke naam:	5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2023

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2022-000574-26-NL
CCMO	NL82721.018.23