

Een driedelige studie om de veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van oplopende doseringen intraveneus toegediende N,N-dimethyltryptamine (DMT) en gedeutereerd DMT (CYB004) in gezonde rokers en niet rokers te onderzoeken

Gepubliceerd: 17-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Deel A:- De veiligheid evalueren van toenemende doseringen van een enkelvoudige doseringen DMT-infusie over 90 minuten bij gezonde rokers - De farmacokinetiek karakteriseren van een eenmalige dosering DMT gedurende 90 minuten bij gezonde rokers - De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54291

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van DMT en CYB004 in gezonde rokers en niet rokers

Aandoening

- Overige aandoening
- Stemningsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

nicotineverslaving, roken

Aandoening

Substance use disorders: Tobacco and Nicotine Addiction

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cybin IRL Limited

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: continue infusie, deuterated DMT, DMT, PK-PD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

- Behandelings-emergente (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's) gedurende de hele studie bij elk studiebezoek.
- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek.
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema.
- Klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema.
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens het beoordelingsschema.
- Het optreden van psychotische symptomen zoals gemeten met de BPRS.
- Het optreden van centrale serotonerge toxiciteit, gemeten volgens de Hunter-criteria.

- Suïcidale gedachten en ideaties (CSSRS).

- Plasmaconcentraties van DMT.
- PK parameters: AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1/2, tmax, Vz, Vss.
- Dosis-genormaliseerde PK-parameters: AUCinf, AUClast, Cmax.

- Neurocart testbatterij
- Saccadische oogbewegingen:
 - o saccadische reactietijd (seconde),
 - o saccadische pieksnelheid (graden/seconde), en
 - o onnauwkeurigheid van de saccade (%);
- Vloeiende achtervolging oogbewegingen:
 - o percentage van de tijd dat de ogen van de proefpersonen in vloeiende achtervolging van het doel zijn (%);
- Lichaamsbeweging:
 - o antero-posterior slingering (mm);
- Adaptief volgen:
 - o gemiddelde prestatie (%);
- Visuele Analoge Schalen (VAS) volgens Bond en Lader om te beoordelen:
 - o stemming (mm),
 - o alertheid (mm), en
 - o kalmte (mm).
- VAS Bowdle om te beoordelen:
 - o subjectieve psychedelische effecten (mm).

- VAS Drug Rating ter beoordeling van:
 - o positief of negatief drugseffect (mm).
- Veranderingen in subjectieve psychedelische. ervaringswaarderingsschalen die de HRS, MEQ en 5D-ASC omvatten, retrospectief toegediend.
- Veranderingen in de intensiteitsscore van baseline tot het einde van de infusie.
- Serum ACTH, cortisol en prolactine.
- DMT plasmaconcentraties.
- Veranderingen in de intensiteitsscore vanaf de basislijn tot het einde van het infuus.
- Veranderingen in de subjectieve beoordelingsschalen voor psychedelische ervaring, waaronder de HRS, MEQ en 5D-ASC, die retrospectief werden afgenomen.

Deel B:

- Behandelings-emergente (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's) gedurende de studie bij elk studiebezoek.
- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek.
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens beoordelingsschema.
- Klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema.
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens beoordelingsschema.

- Voorkomen van psychotische symptomen zoals gemeten met de BPRS.
- Voorkomen van centrale serotonerge toxiciteit zoals gemeten met de Hunter criteria.
- Voorkomen van suïcidale gedachten en ideeën (CSSRS).

Deel C:

- Behandelings-emergente (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's) gedurende de studie bij elk studiebezoek.
- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek.
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens beoordelingsschema.
- Klinische laboratoriumtests (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema.
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens beoordelingsschema.
- Voorkomen van psychotische symptomen zoals gemeten met de BPRS.
- Voorkomen van centrale serotonerge toxiciteit zoals gemeten met de Hunter criteria.
- Voorkomen van suïcidale gedachten en gedachten (CSSRS).
- Neurocart test batterij
- Saccadische oogbewegingen:
 - o saccadische reactietijd (seconde),
 - o saccadische pieksnelheid (graden/seconde), en

- o saccadische onnauwkeurigheid (%);
- Smooth pursuit oogbewegingen:
- o percentage van de tijd dat de ogen van de proefpersonen in soepele achtervolging van het doel zijn (%);
- Adaptief volgen:
- o gemiddelde prestatie (%);
- Visual Analog Scales (VAS) volgens Bond en Lader ter beoordeling van:
 - stemming (mm),
 - alertheid (mm), en
 - kalmte (mm).
- VAS Bowdle ter beoordeling van:
 - subjectieve psychedelische effecten (mm).
- VAS Drug Rating om te beoordelen:
 - positief of negatief drugseffect (mm).
 - elk drug effect (mm)
- Veranderingen in subjectieve psychedelische. Beoordelingsschalen voor ervaring, waaronder de HRS, MEQ en 5D-ASC, die retrospectief worden afgenomen.
- Veranderingen in intensiteitsscore (van de Real-time Intensity Scale) van baseline tot het einde van het infuus.
- Serum ACTH, cortisol en prolactine.
- PK-parameters: AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1/2, tmax, Vz, Vss.
- Dosisgenormaliseerde PK-parameters: AUCinf, AUClast, Cmax.

Secundaire uitkomstmaten

Nvt. alleen exploratief

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen drie decennia is er een hernieuwde belangstelling voor de mogelijke toepassing van actieve stoffen in het centrale zenuwstelsel die psychedelische, dissociatieve en entactogene effecten induceren bij verschillende mentale en verslavingsgerelateerde stoornissen.

N,N-dimethyltryptamine (DMT) is een van nature voorkomende psychoactieve stof. DMT is een krachtige agonist op de 5-HT_{2A}-receptor, waardoor het (in tegenstelling tot andere serotonerge psychedelica) veel van zijn subjectieve, visuele en potentieel therapeutische effecten uitoefent. Wanneer intraveneus toegediend als een bolusinjectie, pieken de effecten van DMT op het centrale zenuwstelsel binnen 2-5 minuten en verdwijnen snel, waarbij de effecten ongeveer 30 minuten na toediening terugkeren naar de uitgangswaarde (of dichtbij).

Een nadeel van IV-toediening van DMT is echter de hoge en tot nu toe grotendeels onverklaarde, variabiliteit in PK bij mensen. Er worden momenteel verschillende strategieën ontwikkeld om deze variabiliteit te verminderen, waaronder deuteratie van het DMT-molecuul. Dit houdt in dat protiumwaterstof (¹H) isotoopatomen selectief worden vervangen door deuteriumwaterstof (²H) isotoopatomen. Deze deuteratie zal naar verwachting het farmacokinetische profiel van DMT verbeteren, terwijl de farmacodynamische effecten behouden blijven. Daarom heeft Cybin IRL limited CYB004 ontwikkeld, waarin 10 protiumwaterstofatomen zijn vervangen door 10 deuteriumatomen. Preklinische gegevens tonen aan dat CYB004 een vergelijkbare in vitro en in vivo farmacologie heeft als DMT, maar dat IV toediening zorgt voor een verhoogde blootstelling en een vertraagd metabolisme in honden. Daardoor zou CYB004 potentieel beter klinisch kunnen worden toegepast in vergelijking met DMT. Aangezien nicotineverslaving een hoog sterftcijfer heeft en effectieve farmacologische behandeling ontbreekt, is stoppen met roken na DMT en mogelijk ook na CYB004-toediening een veelbelovend klinisch onderzoeksgebied. Observationale studies, anekdotische beschrijvingen en ceremonieel gebruik van 5-HT_{2A}-receptoragonisten, zoals psilocybine en ayahuasca, worden in verband gebracht met verminderd rookgedrag. Aangezien DMT en CYB004 5-HT_{2A}-agonisten zijn, is er belangstelling voor beide middelen als nieuwe therapie om te stoppen met roken. Bovendien kunnen zowel DMT als CYB004 klinische voordelen hebben bij andere psychiatrische stoornissen, waaronder stemmings- en angststoornissen. Voordat de effectiviteit van DMT en CYB004 bij nicotinegebruikers of andere populaties wordt onderzocht, is het echter cruciaal om het veiligheidsprofiel en farmacokinetisch-farmacodynamische (PK-PD) relatie bij toenemende doses vast te stellen, evenals het meest optimale infusieschema om langdurige psychedelische effecten op te wekken bij rokende en niet-rokende proefpersonen.

Doel van het onderzoek

Deel A:

- De veiligheid evalueren van toenemende doseringen van een enkelvoudige doseringen DMT-infusie over 90 minuten bij gezonde rokers
- De farmacokinetiek karakteriseren van een eenmalige dosering DMT gedurende 90 minuten bij gezonde rokers
- De farmacodynamiek karakteriseren van een eenmalige dosis DMT gedurende 90 minuten bij gezonde rokers wordt toegediend
- Vaststellen van de minimale DMT-dosis die nodig is om een matig subjectief psychedelisch effect te veroorzaken

Deel B:

- De veiligheid bevestigen van toenemende doses DMT die gedurende 60 minuten IV worden toegediend (bolus van 5 minuten gevolgd door een continu infuus van 55 minuten) bij gezonde niet-rokers.

Deel C:

* Cohort 1:

- Evalueren van de veiligheid van toenemende doses gedeutraliseerde DMT (CYB004) die gedurende 60 minuten IV worden toegediend (bolus van 5 minuten gevolgd door een continu infuus van 55 minuten) bij gezonde niet-rokers.
- Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK), de farmacodynamiek (PD) en de PK-PD relatie van oplopende doses CYB004 die gedurende 60 minuten IV worden toegediend (bolus van 5 minuten gevolgd door een continue infusie van 55 minuten) bij gezonde niet-rokers.

* Cohort 2 (optioneel):

- o Optimaliseren, indien nodig, van het CYB004-infusieschema (d.w.z. duur van toediening en/of totale dosis) van een relevante veilige dosis geïdentificeerd in cohort 1 bij gezonde niet-rokers.

Onderzoeksopzet

Deel A:

Adaptieve oplopende eenmalige dosering, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd studie.

Deel B:

Open label, vaste volgorde, 2-way crossover oplopende dosis ontwerp.

Deel C:

Cohort 1: gerandomiseerd, dubbelblind, 3-weg cross-over ontwerp met oplopende dosis, afgewisseld met placebo-gecontroleerd ontwerp

Cohort 2: optioneel cohort om het infusie schema te optimaliseren.

Gerandomiseerd, dubbelblind, 3-weg cross-over ontwerp met oplopende dosis,

afgewisseld met placebo-gecontroleerd ontwerp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A • 0.12 mg/kg DMT of placebo (0.9% saline) • 18.2 mg DMT of placebo (0.9% saline) • 36.4 mg DMT of placebo (0.9% saline) • 72.8 mg DMT of placebo (0.9% saline) Deel B Twee doses DMT Deel C Cohort 1 en 2: Placebo of twee doses CYB004

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste risicobeperkingen van het onderzoeksgeneesmiddel zijn:

- De selectie van dosisniveaus waarvan eerder is aangetoond dat ze veilig en verdraagbaar zijn bij proefpersonen.
- Grondige voorbereiding van de proefpersonen met betrekking tot het onderzoek en selectie van proefpersonen die eerder ervaring hebben met hallucinogene geneesmiddelen, aangezien dit het risico op negatieve psychologische reacties vermindert.
- Selectie van proefpersonen zonder voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte of familiegeschiedenis van psychiatrische ziekte, aangezien dit de kans aanzienlijk verkleint dat proefpersonen psychiatrische klachten ontwikkelen als gevolg van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Vooraf gespecificeerde procedures voor veiligheidsbewaking.
- De proeffaciliteit, waar nauwlettend toezicht kan worden gehouden en snel passende zorg kan worden verleend. Potentiële risico's kunnen klinisch en/of met laboratoriumtests worden gecontroleerd en zijn in overweging genomen bij het bepalen van de stopregels voor deze klinische proef.

Naast de mogelijke risico's die zijn verbonden aan de toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, is er een minimaal risico verbonden aan onderzoeksprocedures, waaronder het inbrengen van een canule voor het afnemen van bloed (beperkt tot < 500 ml) en niet-invasieve procedures, waaronder beoordelingen van vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's) en PD beoordelingen. Over het algemeen wordt het benefit-riskprofiel geschikt geacht voor deze studie

Contactpersonen

Publiek

Cybin IRL Limited

One Spencer Dock North Wall quay .
Dublin D01X9R7

IE

Wetenschappelijk

Cybin IRL Limited

One Spencer Dock North Wall quay .

Dublin D01X9R7

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. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.
2. Leeftijd van 21 tot en met 60 jaar.
Deel A: Regelmatig gebruik van nicotine (5-10 sigaretten per dag).
Deel B en C: Niet-rokers, gedefinieerd als personen die nooit tabak hebben gerookt of nicotine of tabak bevattende producten hebben gebruikt, of personen die de afgelopen 2 maanden geen nicotine of tabak bevattende producten hebben gebruikt.
4. Zelfrapportage van ten minste één eerdere ervaring met hallucinogene drugs 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, disembodiment, veranderde betekenis van percepties, visuele veranderingen en audio-visuele 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.
5. Deelnemer heeft een body mass index (BMI) tussen 18,0 en 30,0 kg/m² inclusief (BMI=gewicht/lengte²).
6. De proefpersoon moet gezond zijn op basis van lichamelijk onderzoek,

medische voorgeschiedenis, vitale functies en een ECG met 12 afleidingen. Kleine afwijkingen in het ECG, die door de onderzoeker niet van klinisch belang worden geacht, zijn aanvaardbaar.

7. Proefpersonen moeten gezond zijn op basis van klinische laboratoriumtests die tijdens de screening worden uitgevoerd. Als de resultaten van het serumchemie-, hematologie- of urineonderzoek buiten het normale referentiebereik vallen, mag de proefpersoon alleen worden opgenomen als de onderzoeker van mening is dat de afwijkingen niet klinisch significant zijn. Deze vaststelling moet in de brondocumenten van de proefpersoon worden vermeld en door de subonderzoeker worden geparafeerd.*

8. De proefpersoon stemt ermee in om binnen 24 uur na elke toediening van geneesmiddelen af te zien van het gebruik van psychoactieve drugs, met inbegrip van alcoholische dranken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of huidige lever- of nierinsufficiëntie; significante cardiale, vasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, endocriene, neurologische, hematologische, reumatologische, psychiatrische of metabole stoornissen, een ontstekingsziekte of een andere ziekte, die door de onderzoeker van klinisch belang worden geacht.
2. Klinisch relevante abnormale voorgeschiedenis, lichamelijke bevindingen, ECG12-lead veiligheids ECG (bijv. PQ/PR interval > 210ms, aanwezigheid van Left Bundle Branch Block (LBBB), AV Block (tweede graad of hoger), of een permanente pacemaker of implanteerbare cardioverter defibrillator [ICD]), of laboratoriumwaarde bij screening die de doelstellingen van het onderzoek of de veiligheid van de vrijwilliger zou kunnen verstoren.
3. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of huidige hypertensie (systolische bloeddruk >140 mmHg of diastolische bloeddruk >90 mmHg).
4. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, waaronder acuut coronair syndroom of angina, ischemische ziekte, ventriculaire aritmieën of harttransplantatie zoals bepaald door zelfrapportage tijdens de beoordeling van de medische voorgeschiedenis.
5. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van chronische of frequente migraine.
6. Vrouwen met een positieve urinezwangerschap bij screening of op de dag van de eerste behandeling of die borstvoeding geven.
7. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholgebruiksstoornis volgens DSM-IV of DSM 5 in de afgelopen vijf jaar.
8. Proefpersoon heeft een positief testresultaat(s) voor alcohol en/of drugs van misbruik (inclusief: opiaten (inclusief methadon), cocaïne, amfetaminen, methamfetaminen, cannabinoïden, barbituraten en benzodiazepinen) bij screening of opname op de klinische afdeling.*
9. Psychiatrische schizofrenie/schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis type I of type II, persoonlijkheidsstoornis, depressieve stoornis/persisterende

depressieve stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, paniekstoornis, anorexia nervosa, boulimia nervosa, gegeneraliseerde angststoornis (GAD), posttraumatische stressstoornis (PTSS) of autismespectrumstoornis (ASS).

10. Familiaire voorgeschiedenis van een relevante psychiatrische stoornis bij eerstegraads familieleden. Psychiatrische voorgeschiedenis bij tweedegraads familieleden zal van geval tot geval worden besproken.

11. Aanhoudende psychische effecten na eerder gebruik van psilocybine, LSD, DMT, ayahuasca, mescaline, ibogaïne, 2C-drugs (zoals 2CB, 2CI en 2CE) en/of ketamine. Dergelijke effecten kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot angst, depressieve stemming, paranoïde ideatie en/of hallucinaties (waaronder hallucinogene persisterende waarnemingsstoornis - HPPD) of terugkerende flash-backs in verband met het gebruik.

12. Risico op zelfmoord, zoals beoordeeld door een onderzoeker, op basis van beschikbare broninformatie - inclusief de C-SSRS of familieanamnese van zelfmoord - die wijst op huidige suïcidale gedachten of een voorgeschiedenis van actieve suïcidale gedachten of suïcidepogingen.

13. Positieve analyse van de snelle SARS-CoV-2-antigeentest vóór de eerste toediening.

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2022
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[1-3]. N,N-dimethyltryptamine
Generieke naam:	DMT
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CYB004
Generieke naam:	Gedeutereerd DMT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 09-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2023
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	EUCTR2021-005207-12-NL
CCMO	NL79463.056.22