

Een fase 2A multicenter, gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde, parallel groep veiligheids en verdraagzaamheids studie van PQ912 bij proefpersonen met vroegtijdige ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 20-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige doses PQ912 in vergelijking met placebo bij patiënten met een vroeg stadium van de Ziekte van Alzheimer te beoordelen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAPHIR studie

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Probiodrug AG

Overige ondersteuning: Probiodrug

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, Dementie, Neurologie, PQ912

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige doses PQ912 in vergelijking met placebo bij patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer.

Secundaire uitkomstmaten

- * Om de effectiviteit van PQ912 ten opzichte van baseline op het cognitief functioneren te onderzoeken tot en met week 12, zoals gemeten door een neuropsychologische testbatterij.
- * Om de farmacodynamiek van PQ912 te beoordelen en therapeutische markers zoals gemeten door een panel van begrip-en-AD-gerelateerde biomarkers in de liquor.
- * Om het effect van PQ912 op de hersenen functionele connectiviteit te onderzoeken zoals beoordeeld door RSfMRI.
- * Om biologische steun voor de hypothese PQ912 werkzaamheid bij tegengaan van verstoring van de functionele netwerkorganisatie in MCI te verlenen vanwege een AD of milde dementie als gevolg van AD, met behulp van functionele connectiviteit en netwerkanalyse in het EEG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Ziekte van Alzheimer is een progressieve, ongeneeslijke ziekte. Het wordt gekarakteriseerd door degeneratie van grote delen van de hersenen, resulterend in een langzame achteruitgang in cognitieve functies en gedrag met de typische symptomen van geheugenverlies bij patiënten. De therapeutische opties voor de Ziekte van Alzheimer zijn gelimiteerd en verminderen alleen de symptomen. Er is behoefte aan behandelingen die de onderliggende oorzaak van de ziekte aanpakken.

Glutaminyl cyclase (QC) is geïdentificeerd als het enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van pyroglutamated (pGlu) toxische Abeta peptiden. Talrijke studies hebben de cruciale rol van pGlu Abeta peptiden in de pathogenese van de Ziekte van Alzheimer opgehelderd. Bovendien is pGluAbeta een prominent bestanddeel van plaques geassocieerd met de Ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige doses PQ912 in vergelijking met placebo bij patiënten met een vroeg stadium van de Ziekte van Alzheimer te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blinde, parallel groep, fase IIa studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep ontvangt dagelijks 800mg PQ912 gedurende de eerste week en 1600mg per dag gedurende de 11 weken daarna. De behandeling duurt in totaal 12 weken. De andere groep ontvangt dagelijks een placebo gedurende 12 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen gedurende maximaal 28 weken (een screeningsperiode van maximaal 12 weken en een studieduur van 16 weken) in totaal 6 bezoeken moeten afleggen aan de kliniek. In totaal zullen de patiënten 12 weken PQ912 of placebo innemen. Na de visite na 12 weken (V5/EOT) zal na 4 weken een laatste follow up visite plaats vinden.

Tijdens de visites V1, V2, V3, V4, V5 en V6 wordt bloed afgenomen en vindt een lichamelijk onderzoek plaats..

Tijdens de visites V1 en V5 vinden een EEG, ECG, MRI en ruggenmergpunctie plaats.

Verder worden tijdens de studie verschillende vragenlijsten afgenomen.

Bloed afname: pijn bij het afnemen van het bloed, klein risico op duizeligheid bij bloedafname, blauwe plekken, zwelling en in zeldzame gevallen ontsteking.

ECG: pijn wanneer de electrodes worden verwijderd.

EEG: het plaatsen van de electrodes kan mogelijk oncomfortabel zijn.

Cognitieve testen: het uitvoeren van de test kan frustrerend zijn en vermoeidheid en/of verveling veroorzaken.

Lumbaal punctie: pijn, tintelend gevoel, hoofdpijn, allergie door lidocaine gebruikt bij lokale verdoving. Symptomen van allergie van lidocaine kan zijn: ernstige pijn, roodheid, zwelling, uitslag, benauwdheid, ademhalingsmoeilijkheden. In zeer zeldzame gevallen: braken, infectie, dubbel zicht, schade aan zenuwen in rug, bloeding in ruimte waar ruggenmerg vloeistof is of dood.

MRI: aantrekken van metalen in lichaam, claustrofobie, oncomfortabel gevoel door het geluid van de MRI.

Contactpersonen

Publiek

Probiodrug AG

Weinbergweg 22
Halle (Salle) 06120
DE

Wetenschappelijk

Probiodrug AG

Weinbergweg 22
Halle (Salle) 06120
DE

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. Gesigneerd en gedateerd schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van de proefpersoon in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.
2. Man of chirurgisch steriel of postmenopauzale vrouw, * 50 jaar en <89 jaar. Mannelijke proefpersonen met potentieel vruchtbare partners zijn bereid om en zullen condooms gebruiken gedurende de behandeling met studiemedicatie en tot 28 dagen na de laatste inname van studiemedicatie.
3. Diagnose van MCI door AD of milde dementie door AD met geheugenstoornissen volgens AA-NIA criteria (Albert en McKhann 2011).
4. MMSE (Mini-Mental State Examination) score van 21 tot en met 30 tijdens screening
- 5 Screening visite hersenen MRI scan consistent met de diagnose van MCI door AD of milde dementie door AD zoals beoordeeld door de centrale beoordelaar.
6. Een positieve AD handtekening, vertonende een van de volgende (a, b, C OF d):
 - a. Screening CSF-monster met een A-beta 42 concentratie van minder dan 638ng / l EN total tau > 375 ng / l, bepaald door centraal laboratorium
 - b. Screening CSF-monster met een A-beta 42 concentratie van minder dan 638ng / l EN p-tau > 52 ng / l of p-tau > 52 ng / l, bepaald door centraal laboratorium
 - c. Tau/A-beta ratio > 0.52, bepaald door centraal laboratorium
 - d. een positieve amyloid PET voor screening.;
7. Behandeling naïef, wat betekent dat er geen specifieke gevestigde behandeling voor MCI door AD of milde dementie door AD heeft plaatsgevonden inclusief geen (voorafgaand) gebruik van acetylcholinesteraseremmers of memantine. Een maximum van 2 maanden van eerdere behandeling met acetylcholinesterase remmers of memantine is toegestaan, mits deze behandeling was gestopt door intolerantie en ten minste 2 maanden voor baseline. Gebruik van Souvenaid zal worden toegestaan als Souvenaid twee maanden werd gestopt voorafgaand aan baseline, of als de proefpersoon op een stabiele dosis is gedurende minstens zes maanden voorafgaand aan baseline en bereid is Souvenaid te blijven gebruiken tijdens de studie op dezelfde dosering en frequentie.
8. Vloeiend in de lokale taal en het bewijs van adequate premorbide intellectueel functioneren naar de beoordeling van de onderzoeker.
9. Adequate visuele en auditieve vaardigheden om alle aspecten van de cognitieve en functionele evaluaties uit te voeren naar de beoordeling van de onderzoeker.
10. Ambulante patiënt met studie partner (leeftijd 18 jaar of ouder) in staat om deel te nemen aan alle geplande evaluaties en alle verplichte testen. Studie partner is niet van toepassing in Zweden overeenkomstig de nationale regelgeving.
11. De proefpersoon en studie partner zijn waarschijnlijk in staat deel te nemen aan de

geplande evaluaties. Studie partner is niet van toepassing in Zweden overeenkomstig de nationale regelgeving.

12. Naar de mening van de onderzoeker zijn de proefpersoon en studie partner compliant en is er een grote kans op het voltooien van de studie. Studie partner is niet van toepassing in Zweden overeenkomstig de nationale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante neurologische ziekte anders dan AD, dat de cognitie kan beïnvloeden.
2. Atypische klinische presentatie van MCI door AD of milde dementie door AD, zoals de visuele variant van AD (met posterieur cortical atrofie) of de taal variant (soms genoemd als logopenische afasie).
3. Geschiedenis of hersenen MRI tijdens screeningsbezoek laat enige andere significante afwijkingen, waaronder maar niet beperkt tot meerdere micro bloedingen (4 of meer, gedefinieerd als 10 mm of minder bij de grootste diameter), ernstige witte stof hyper intensiteiten (Fazekas score 2. 3), geschiedenis of het bewijs van een voorafgaande bloeding > 1 cm³, meerdere lacunaire infarcten of het bewijs van een voorafgaande infarct > 1 cm³, het bewijs van een hersenkneuzing, encephalomalacie, aneurysma, vasculaire malformaties, subduraal hematoom of ruimte in beslag nemende letsels (bijv. arachnoid cysten of hersentumoren, zoals meningioma).
4. Huidige aanwezigheid van een klinisch belangrijke belangrijke psychiatrische stoornis (bijvoorbeeld depressieve stoornis) zoals gedefinieerd door DSM-5 criteria, of symptoom (bijvoorbeeld hallucinaties) dat het vermogen van de patiënt op de studie te voltooien kunnen beïnvloeden.
5. Huidige klinisch belangrijke systemische ziekte dat mogelijk kan resulteren in klinisch relevante aftakeling van de conditie van de proefpersoon of dat de veiligheid van de proefpersoon kan beïnvloeden.
6. Geschiedenis van klinisch evidente beroerte of een voorgeschiedenis van klinisch belangrijke carotis of wervel-basilaire stenose of plaque.
7. Geschiedenis van aanvallen in de laatste 2 jaar voorafgaand aan de screening visite.
8. Gewicht van > 120 kg (264 lb) tijdens screening.
9. Myocardinfarct in de laatste 6 maanden voor screening.
10. Geschiedenis van kanker in de laatste twee jaar voor screening, met uitzondering van een van de volgende condities: niet-gemetastaseerd basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid of elke andere kanker als het bewijs van geen overblijvende kanker is klinisch bevestigd binnen de laatste 6 maanden voor aanvang.
11. Ongecontroleerde hypertensie (maar de mening van de onderzoeker) binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.
12. Andere klinisch belangrijke afwijkingen op de vitale functies, lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, laboratoriumuitslagen, of elektrocardiogram (ECG) onderzoek (bijvoorbeeld boezemfibrilleren) dat het onderzoek in gevaar kunnen brengen of afbreuk wordt gedaan aan de proefpersoon.
13. Hemoglobine niveau minder dan 11 g / dl (6,8 mmol / L) tijdens screening.
14. Klinisch belangrijke infectie binnen 30 dagen voor screening (bijv. chronisch aanwezige of

acute infectie, zoals bronchitis of blaasontsteking).

15. Elke bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen die in de studie medicatie.

16. Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) of nierfalen (creatinineklaring (eGFR) * 30 ml / min / 1,73m²) of serumcreatinine hoger dan 1,5-voudige van de ULN of AST of ALT boven 3-voudige ULN beschikbaar op screening.

17. De volgende behandelingen zijn niet toegestaan voor de gegeven intervallen vóór aanvang en tot V5/End of Treatment (EOT):

- antistollingsmiddel medicijnen (bv. heparine en anti-vitamine K) binnen 30 dagen voor aanvang. Let op: Platelet anti aggreganten (bijv. clopidogrelbisulfaat of het gebruik van carbasalaatcalcium 100 mg / dag, of aspirine 325 mg / dag of minder) zijn toegestaan indien zij worden gehandhaafd op een stabiel doseringsschema gedurende ten minste 30 dagen voor aanvang. De combinatie van clopidogrel en carbasalaatcalcium of aspirine is niet toegestaan tijdens de tijd van lumbale punctie.
- Gebruik van experimentele medicijnen voor AD of andere experimentele medicijnen of apparaten voor de behandeling van andere indicaties dan AD binnen 60 dagen voor aanvang.
- Gebruik van acetylcholinesterase remmers, memantine of Souvenaid, behalve voor acetylcholinesterase remmers of memantine in geval van klinisch relevante verslechtering van de cognitieve prestaties tijdens de dubbel blinde studie periode, en voor Souvenaid indien op stabiele dosis gedurende 6 maanden voor aanvang.
- Behandeling met immunosuppressiva (bijv. systemische corticosteroïden) in de laatste 90 dagen voor aanvang (actuele en nasale corticosteroïden en inhalatiecorticosteroïden voor astma zijn toegestaan).
- De behandeling met chemotherapeutica voor maligniteit in het afgelopen jaar voor aanvang.
- * - Gelijktijdige behandeling met sterke remmers of matige inductoren van het metabool enzym CYP 2C19 of substraten met een smalle therapeutische marge: fluconazol, fluvoxamin, ticlopidine, rifampicine, S-mefenytoïne, repaglinide, phenytoïne, phenobarbital and indometacine. Een washout fase van tenminste 2 weken voor aanvang is vereist voor patiënten die zijn behandeld met een van de bovengenoemde geneesmiddelen.
- Gelijktijdige behandeling met sint-janskruid (een wash out fase van tenminste twee weken voor aanvang is vereist).
- * - Elke gelijktijdige behandeling die cognitieve functie schaadt en niet kan worden uitgewassen ten minste vier weken voorafgaand aan de aanvang.
- De volgende vereisten zijn van toepassing op alle andere medicatie die niet bestemd zijn om AD te behandelen:
 - de proefpersoon dient op stabiele dosis te zijn minstens 4 weken voor aanvang, behalve medicijnen die worden toegediend als een korte kuur (bijv. antibiotica) of die zoals nodig worden gebruikt (PRN).
 - Medicijnen die het centrale zenuwstelsel actief en kunnen cognitieve functie beïnvloeden zijn niet toegestaan gedurende een periode van 72 uur voor neuropsychologisch onderzoek (V1 en V5/EOT).
 - Slaapmiddelen worden toegestaan niet gedurende een periode van 72 uur voorafgaand aan de EEG-registratie (V1 en V5/EOT).
 - Proefpersonen die tijdens de studie behandeling te starten of dosis aanpassen met geneesmiddelen niet bedoeld voor de behandeling van cognitieve stoornissen kan worden voortgezet in de studie als volgens de onderzoeker dit geen invloed zal hebben op studie procedures of veiligheid van de proefpersoon.

Verdere:

18. Bloeddonatie (routine bloeddonatie) in de 90 dagen voorafgaand aan de screening.
19. Geschiedenis van alcohol of drugsverslaving of misbruik, zoals gedefinieerd door de DSM-5 criteria in de laatste 2 jaar voorafgaand aan screening.
20. Aanwezigheid van pacemakers, aneurysma clips, kunstmatige hartkleppen, oor implantaten, CSF shunts, claustrofobie, of metalen fragmenten of vreemde voorwerpen in de ogen, huid of lichaam dat een brein MRI-scan kan beïnvloeden.
21. Onvoldoende veneuze toegang voor meerdere bloedafnames.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PQ912
Generieke naam:	PQ912

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-001967-11-NL

NCT02389413

NL49571.056.14