

Open label extensie studie voor patiënten met de ziekte van Alzheimer in een vroege fase die geïnccludeerd zijn in de ANAVEX2-73-AD-004 studie.

Gepubliceerd: 07-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair doel: Continueren met het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ANAVEX2-73. Metingen voor veiligheid en verdraagbaarheid: • Lichamelijk onderzoek • Vitale functies (hartslag, ademhalingsfrequentie, systolische en diastolische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50754

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANAVEX2-73-AD-EP-004

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ANAVEX Life Sciences Corp.

Overige ondersteuning: ANAVEX Life Sciences Corp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANAVEX2-73, Milde cognitieve verslechtering, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Continueren met het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ANAVEX2-73.

Metingen voor veiligheid en verdraagbaarheid:

- Lichamelijk onderzoek
- Vitale functies (hartslag, ademhalingsfrequentie, systolische en diastolische bloeddruk, pulse oximetrie en orale lichaamstemperatuur
- Gegradeerde AEs volgens de Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.3
- 12-lead ECG
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Laboratorium onderzoek (hematologie, stolling, klinische chemie inclusief lipiden panel en urine analyse)
- Documentatie van gelijktijdig genomen medicatie

Secundaire uitkomstmaten

- Observeren van de P-tau bloedspiegel
- Bepalen of ANAVEX2-73 cognitie, gedrag of QoL wijzigt, volgens aan de volgende gestandaardiseerde metingen die vaak worden gebruikt in AD:
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in ADAS-Cog
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in ADCS-ADL
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in MMSE

- Verandering vanaf baseline tot week 96 in NPI-Q
- Verandering vanaf baseline tot week 96 in ZBI
- Verandering vanaf baseline tot week 96 in QoL-AD.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cognitieve achterstanden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD) omvat vaak ontregeling van neuronale signalering. Deze onbalans in neuronale signalering kan worden tegengegaan door neuronale homeostatische mechanismen te verbeteren. Gezien de grote onvervulde medische behandelingsbehoefte voor neurodegeneratieve ziekten, kunnen nieuwe therapeutische strategieën, zoals die gericht op neuronale homeostatische mechanismen, niet alleen leiden tot verbetering van de acquisitie of het vertragen van de progressie in cognitie, maar ook van andere neurologische functies.

ANAVEX2-73 is onderzoeksmiddel. Het is orale sigma-1-receptor (*1R) -agonist waarvan het werkingsmechanisme bestaat uit het activeren van de *1R, die op zijn beurt de cellulaire homeostase verbetert door zich te richten op mitochondriale disfunctie, inclusief oxidatieve stress; verkeerde vouwing van eiwitten; autofagie, neuro-ontsteking; en andere cellulaire stressreacties waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij neurodegeneratieve aandoeningen. Van ANAVEX2-73 is farmacologisch aangetoond dat het een effectief neuro protectief, anti convulsief en antidepressivum is. In verschillende experimentele pre-klinische modellen is aangetoond dat ANAVEX2-73 de cognitieve functies aanzienlijk te verbeteren.

Vanwege het gerichte stroomopwaartse werkingsmechanisme wordt verondersteld dat ANAVEX2-73 potentieel ziekte modifierend is voor de ziekte van Alzheimer en potentieel een beter veiligheidsprofiel bezit dan momenteel goedgekeurde geneesmiddelen.

ANAVEX2-73 is onderzocht in diermodellen, evenals bij normale vrijwilligers en patiënten met milde tot matige AD. Over het algemeen heeft ANAVEX2-73 een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij de meeste TEAE's worden geassocieerd met dagelijkse orale doses van 50 mg of meer. Bovendien ondersteunen deze onderzoeken de lange termijn werkzaamheid van ANAVEX2-73 en de

mogelijkheid voor de aanpak om precisiegeneesmiddelen te gebruiken voor de behandeling van AD en andere neurodegeneratieve en neurologische aandoeningen.

Van belang was de observatie van de Fase 2a studie in AD patiënten die na 31 weken gunstige effecten aantoonde van ANAVEX2-73 over slapeloosheid, agitatie en angst, geïdentificeerd door het HAM-D-item scores, wat zou kunnen wijzen op een extra belangrijke rol van ANAVEX2-73 voor de verbetering van gedrags- en psychologische symptomen van dementie (BPSD). Dienovereenkomstig, slaapcontinuïteit en slaapstoornissen symptomatologie zal op periodieke basis worden beoordeeld voor de duur van de voorgestelde studie met behulp van zelfrapportage-instrumenten.

Gezien het huidige gebrek aan goedgekeurde behandelingsopties voor AD met acceptabele bijwerkingenprofielen, zou de ontwikkeling van ANAVEX2-73 kunnen voldoen aan deze kritieke on vervulde medische behoefte voor AD-patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Continueren met het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ANAVEX2-73.

Metingen voor veiligheid en verdraagbaarheid:

- Lichamelijk onderzoek
- Vitale functies (hartslag, ademhalingsfrequentie, systolische en diastolische bloeddruk, pulse oximetrie en orale lichaamstemperatuur
- Gegradeerde AEs volgens de Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.3
- 12-lead ECG
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Laboratorium onderzoek (hematologie, stolling, klinische chemie inclusief lipiden panel en urine analyse)
- Documentatie van gelijktijdig genomen medicatie

Secundaire doelen:

- Observeren van de P-tau bloedspiegel
- Bepalen of ANAVEX2-73 cognitie, gedrag of QoL wijzigt, volgens aan de volgende gestandaardiseerde metingen die vaak worden gebruikt in AD:
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in ADAS-Cog
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in ADCS-ADL
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in MMSE
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in NPI-Q
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in ZBI
 - Verandering vanaf baseline tot week 96 in QoL-AD.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2b/3 open-label extensie onderzoek om de effecten van ANAVEX2-73 op de veiligheid en werkzaamheid (cognitie) te evalueren na 96 weken dagelijkse behandeling. Aanvullende uitkomsten omvatten metingen van functie en gedragssymptomen die typisch worden waargenomen bij AD tijdens behandeling met ANAVEX2-73.

De studie is beperkt tot proefpersonen die de dubbelblinde klinische studie ANAVEX2-73-AD-004 hebben voltooid en die ermee instemmen deel te nemen aan de open-labelstudie. Het doseringsschema is als volgt:

- Optitratie gedurende 10 weken en daarna onderhoud op 50 mg per dag of de best getolereerde dosis.
- Alle patiënten, ongeacht hun eerdere dosis tijdens de ANAVEX2-73-AD-004 studie, ondergaan het volgende titratieschema: De behandeling zal beginnen met 10 mg/dag ANAVEX2-73 gedurende de eerste twee weken (week 0 en week 1), met een verhoging van 10 mg elke twee weken gedurende een periode van 10 weken tot een maximale dagelijkse onderhoudsdosis van 50 mg of de best getolereerde dosis.
- Onderhoud (week 11-96): de proefpersonen nemen 50 mg ANAVEX2-73 per dag of de best getolereerde dosis*.

* De best getolereerde dosis zal tijdens de titratieperiode worden bepaald op basis van verdraagbaarheid. Dosisaanpassingen (zoals een dosisverlaging) kunnen op elk moment plaatsvinden onder toezicht van de onderzoeker. Patiënten moeten worden behandeld op de best verdraagbare dagelijkse dosis ANAVEX2-73 tussen 20 mg - 50 mg. Als de patiënt ongewenste voorvallen (AE) blijft ervaren bij de dosis van 20 mg/dag, zal onder begeleiding van de onderzoeker een dosis van 10 mg/dag (of tijdelijke periode zonder medicatie) worden toegestaan.

De veiligheid en verdraagbaarheid zullen gedurende het hele onderzoek worden beoordeeld, beginnend vanaf de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Deelnemers die een dosisonderbreking van ≥ 10 opeenvolgende dagen hebben, moeten uit het onderzoek worden genomen.

Als het roll-over-bezoek aan dit onderzoek in de kliniek plaatsvindt op dezelfde dag als het AD-004 dubbelblinde onderzoek Einde behandelingsbezoek, moet de laatste dubbelblinde dosis op deze dag in het ziekenhuis worden ingenomen en de eerste dosis van de open-label extensie studie moet dan de volgende dag thuis worden ingenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksmiddel is ANAVEX2-73. De behandeling zal beginnen met 10 mg/dag ANAVEX2-73 gedurende de eerste twee weken (week 0 en week 1), met een verhoging van 10 mg elke twee weken gedurende een periode van 10 weken tot een maximale dagelijkse onderhoudsdosis van 50 mg of de best getolereerde dosis. Het onderzoeksmiddel wordt éénmaal daags ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn er geen goede behandelmethodes voor mensen die lijden aan de ziekte van Alzheimer. De ontwikkeling van ANAVEX2-73 zou kunnen voldoen aan deze kritieke on vervulde medische behoefte voor AD-patiënten.

ANAVEX2-73 wordt geleverd als capsules die oraal worden ingenomen.

Bekende bijwerkingen van ANAVEX2-73 zijn: Duizeligheid, Hoofdpijn, Desoriëntatie, Vermoeidheid, Slaperigheid, Gastro-intestinale (maag) stoornissen, zoals misselijkheid, braken, diarree en constipatie, Hallucinaties, Angst, Agitatie, Delirium.

Risico*s studiehandelingen:

ECG: roodheid en jeuk door de pads.

Bloedafnames: ongemak, blauwe plekken, lichte infectie of bloedinkje.

De volgende procedures worden uitgevoerd:

- Meten vitale functies - alle visites;
- Lichamelijk en neurologisch onderzoek - alle visites;
- ECG - alle visites;
- Bloedafnames voor veiligheid en P-tau bloedspiegel - alle visites;
- Urine analyse en urine drug panel - alle visites;
- Vragenlijsten ADAS-Cog en ADCS-ADL - bij baseline en week 48;
- Vragenlijsten MMSE, ZBI, NPI-Q, QoL-AD en C-SSRS - alle visites.

Contactpersonen

Publiek

ANAVEX Life Sciences Corp.

W 52nd Street, 7th floor 51
New York NY 10019
US

Wetenschappelijk

ANAVEX Life Sciences Corp.

W 52nd Street, 7th floor 51
New York NY 10019
US

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. Eerdere voltooiing van deelname aan de ANAVEX2-73-AD-004 dubbelblind studie.
2. Deelnemers kunnen zowel poliklinisch zijn als bewoners van begeleid wonen.
3. Deelnemers moeten een aangewezen studiepартner hebben, die minimaal 10 uur per week doorbrengt met de deelnemer, zodat beoordelingen (bijv. instrumenten voor mantelzorg) gedaan kunnen worden met voldoende kennis over de deelnemer.
4. Geen type 4 of 5 zelfmoordgedachten volgens de Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS) in de afgelopen 3 maanden (d.w.z. actieve zelfmoordgedachten met intentie maar zonder specifiek plan, of actieve suïcidale gedachten met plan en intentie) OF suïcidaal gedrag in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. daadwerkelijke poging, onderbroken poging, afgebroken poging, of voorbereidende handelingen of gedrag).
5. Bevestiging van de deelnemer dat deze, indien in de vruchtbare leeftijd, niet zwanger is door middel van urine-zwangerschapstests.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ongewenste voorvallen (AE's) uit de vorige studie (ANAVEX2-73-AD-004) die niet zijn verdwenen, matig of ernstig zijn, mogelijk verband houden met of gerelateerd zijn aan het onderzoeksmiddel en door de onderzoeker als een contra-indicatie worden beschouwd studiedeelname te verlengen.
2. Elke aandoening of laboratoriumafwijking die de proefpersoon, naar het oordeel van de onderzoeker, ongeschikt zou maken voor het onderzoek.
3. Significante voorgeschiedenis van drugsverslaving (met uitzondering van nicotineverslaving) of drugsmisbruik (inclusief alcohol, zoals gedefinieerd in DSM-5 of naar de mening van de onderzoeker) in de laatste twee jaar voorafgaand

aan toestemming, of een positieve urine drugscreening op cocaïne, opioïde, fencyclidine (PCP), amfetamine of marihuana bij de baseline. Geneesmiddelen op recept die een positieve drugscreening opleveren, zijn acceptabel, behalve voor tricyclische antidepressiva.

4. Elke bekende overgevoeligheid voor de hulpstoffen in de formulering van het onderzoeksmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-03-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Blarcamesine
Generieke naam:	ANAVEX2-73

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2023

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

EudraCT

ID

EUCTR2021-004325-80-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04314934

NL79007.056.21