

Een pilot elektro-encefalografie (EEG) onderzoek om het effect van CT1812 behandeling op de synaptische activiteit te evalueren bij personen met een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 10-10-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van het onderzoeksmiddel CT1812 bij proefpersonen met lichte tot matige ziekte van Alzheimer. De werkzaamheid van CT1812 wordt vergeleken met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54794

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilotstudie naar CT1812 bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer mbv EEG

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer; Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Julius Clinical

Overige ondersteuning: Cognition Therapeutics en NIH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CT1812, Dementie, Elektro-encefalografie (EEG), Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid wordt beoordeeld via het monitoren:

- Bijwerkingen.
- Lichamelijke onderzoeken.
- Vitale symptomen - bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur.
- Elektrocardiogram (ECG).
- Laboratoriumtests (chemie, Hematologie, urineonderzoek)

Affectieve en cognitieve metingen worden gedaan met behulp van de volgende vragenlijsten:

- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- ADAS-Cog-14, ADCS-CGIC, A-IADL-Q en een NTB met CFT-, COWAT-, TMT-onderdelen A & B en VMDS.

Farmacokinetische beoordelingen omvatten:

- Serum CT1812-concentraties op gespecificeerd tijdstip. (Zie tabel 1 - Schema van beoordelingen).
- hersenvocht: concentratie van CT1812 (24 uur na toediening).

Farmacodynamische beoordelingen omvatten:

- Analyses van plasma en hersenvocht voor biomarkers van targetbetrokkenheid of ziektemodificatie.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een progressieve ongeneeslijke ziekte. Het wordt gekenmerkt door degeneratie van grote delen van de hersenen resulterend in een geleidelijke afname van cognitieve functies en gedrag met de typische symptomen van geheugenverlies bij patiënten. De therapeutische opties voor ziekte van Alzheimer zijn beperkt en verminderen alleen de symptomen. Er is behoefte aan behandelingen die het onderliggende pathologische proces van de ziekte aanpakken.

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit kleine functionele eenheden, genaamd *cellen*. De menselijke hersenen bevatten gespecialiseerde cellen die neuronen worden genoemd. Deze neuronen zijn verbonden en communiceren met elkaar met behulp van zogenaamde *synapsen*. Dit resulteert in het vormen van netwerken die essentieel zijn voor het geheugen en andere cognitieve functies (waar bewuste intellectuele activiteit voor nodig is (zoals denken, beredeneren of herinneren)). De ziekte van Alzheimer verstoort deze netwerken, wat resulteert in functieverlies van de neuronen en synapsen. Vervolgens leidt de ziekte van Alzheimer tot afsterven van de neuronen. Dit veroorzaakt verslechtering van het geheugen en andere cognitieve functies. CT1812 is onderzocht bij zowel dieren als mensen. Deze onderzoeken geven aan dat CT1812 het functioneren van de neuronen en synapsen zou kunnen herstellen en bevorderen. Het zou daarom een waardevolle therapeutische optie kunnen zijn bij de ziekte van Alzheimer. Om verder te verkennen of CT1812 een waardevolle behandelingsoptie kan zijn en veilig is, wordt dit aanvullende (zogenaamde fase 2) onderzoek uitgevoerd om informatie te verzamelen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van het onderzoeksmiddel CT1812 bij proefpersonen met lichte tot matige ziekte van Alzheimer. De werkzaamheid van CT1812 wordt vergeleken

met de werkzaamheid van een placebo. Een placebo is een product zonder werkzaam bestanddeel (een *nep* medicijn).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 29 dagen durende, cross-over fase 2-studie van 29 dagen met 1 dosis CT1812 (actieve medicatie) of placebo bij volwassenen met milde tot matige ziekte van Alzheimer. Screeningsprocedures zullen plaatsvinden op de dagen -42 tot -1. Als de patiënten in aanmerking komen om deel te nemen aan de studie zullen de patiënten op baseline (dag 1) visite willekeurig worden toegewezen aan ofwel actief onderzoeksgeneesmiddel of placebo. Deze medicatie nemen ze gedurende 4 weken dagelijks, gevolgd door een periode van 2 weken zonder studie medicatie (wash-out). Daarna zullen de patiënten de cross-over behandeling (placebo of actieve medicatie) ontvangen voor de tweede behandelingsperiode van 29 dagen (dagen 44 tot 72). Op 12 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling vind er nog een laatste follow-up visite plaats voor veiligheid en aantal laboratoriumbeoordelingen. De totale duur van deelname van deelnemers aan het onderzoek, inclusief de screeningperiode, is maximaal 126 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patient zal actieve medicatie (CT1812, 300 mg/dag) en placebo ontvangen tijdens deze cross-over studie. De eerste behandelingsperiode (29 dagen) wordt gevolgd door een 'washout' van 14 dagen. Onmiddellijk na de washout zal er een tweede behandelingsperiode zijn gedurende 29 dagen, gevolgd door een veiligheids follow-up na 12 dagen. CT1812 wordt aan de deelnemers verstrekt als een hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) -capsule die 300 mg CT1812 bevat. Bijpassende placebo-capsules worden verstrekt. Capsules worden oraal toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan studie deelname zijn mogelijk ongunstige reacties op de studie medicatie, gelijktijdige medicatie, invasieve onderzoeksbeoordelingen zoals bloedafname en lumbaalpunctie, en risico's gerelateerd aan het proces van het ondergaan van MRI-scans van de hersenen en neuropsychologisch testen.

De meest voorkomende bijwerkingen die verband houden met CT1812 in klinische studies die tot dusver zijn uitgevoerd zijn hoofdpijn en misselijkheid. Inname van een dagelijkse dosis van 300 mg CT1812, zoals in deze studie zal worden gedaan, is over het algemeen veilig, en wordt goed verdragen.

Patiënten die aan dit onderzoek deelnemen kunnen een verbetering van hun symptomen van de ziekte van Alzheimer ervaren, hoewel een dergelijke verbetering niet met zekerheid kan worden voorspeld. Verwacht wordt dat deze studie de gemeenschap van patiënten met de ziekte van Alzheimer ten goede zal

komen door de ontwikkeling van een nieuwe therapie te bevorderen en meer informatie te verstrekken aan mensen die potentiële behandelingen voor de ziekte van Alzheimer bestuderen.

Contactpersonen

Publiek

Julius Clinical

Broederplein 41-43
Zeist 3703 CD
NL

Wetenschappelijk

Julius Clinical

Broederplein 41-43
Zeist 3703 CD
NL

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) Niet vruchtbare vrouwen en mannen in de leeftijd van 50 tot 85 jaar, met een waarschijnlijke diagnose van milde tot matige dementie door ziekte van

Alzheimer volgens de NIA-AA 2018-criteria, en een geschiedenis van ten minste 6 maanden achteruitgang in cognitieve functie, gedocumenteerd in het medisch dossier.

i) Niet-vruchtbaare vrouwen wordt gedefinieerd als postmenopauzaal (laatste menstruatie langer dan 24 maanden) of een gedocumenteerde bilaterale tubaire ligatie of hysterectomie ondergaan. Als de laatste menstruatie minder dan 24 maanden was, wordt het serumfollikelstimulerend hormoon (FSH) vastgesteld die de postmenopauzale status bevestigt.

ii) Mannelijke deelnemers die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis condooms te gebruiken. Vrouwelijke partners worden gevraagd een acceptabel anticonceptiemiddel te gebruiken, hoewel het niet verplicht is. Aanvaardbare vormen van anticonceptie zijn onthouding, anticonceptiepillen of een dubbele combinatie van: intra-uterien hulpmiddel (spiraaltje), mannelijk of vrouwelijk condoom, diafragma, spons en cervicale schild/dop

2) CSF voldoet aan CSF abeta 1-42 (abeta) en p-tau -181 criteria zoals hieronder gedefinieerd.

CSF abeta 1-42 < 1000 pg/ml (Elecsys assay) EN

CSF p-tau 181 > 19 pg/ml (Elecsys Assay)

OF:

CSF abeta 1-42 < 1000pg/ml (Elecsys assay) EN

p-tau -181 / abeta 1-42 ratio > 0.020

OF:

CSF p-tau 181 > 19 pg/ml (Elcsys Assay) EN

p-tau -181 / abeta 1-42 ratio > 0,020

Historische CSF-resultaten zullen in aanmerking worden genomen, mits de resultaten consistent zijn met de CSF-drempels vereist voor inclusie en na bespreking met de medische monitor; een lumbaalpunctie is echter nog steeds vereist als onderdeel van de screeningprocedures.

3) MRI scan die consistent is met de klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer en geen bevindingen laat zien van exclusie criteria (zie exclusie criteria nummer 4). Een historische MRI, tot 1 jaar voorafgaand aan screening, kan worden gebruikt zolang er geen klinische neurologische voorvallen zijn geweest die een verandering in de MRI-scan kunnen suggereren.

4) MMSE-score van 18 tot en met 26.

5) Geen actieve depressie en een GDS ≤ 6 (zie exclusie criteria 6).

6) Formele opleiding van 8 jaar of meer.

7) Deelnemers moeten een zorgverlener / onderzoekspartner hebben die naar de mening van de hoofdonderzoeker van de site voldoende lang per week contact heeft met de onderzoekdeelnemer om informatieve antwoorden te geven op de protocolbeoordelingen, toezicht houden op de toediening van onderzoeksgeneesmiddel, en bereid en in staat is om deel te nemen aan alle bezoeken aan de onderzoekslocatie en enkele onderzoeksbeoordelingen. De zorgverlener / onderzoekspartner moet schriftelijke toestemming geven om deel te nemen aan het onderzoek.

8) Deelnemers die thuis of in de gemeenschap wonen (begeleid wonen is

acceptabel).

9) Deelnemers mogen geen bekende historie hebben met moeite bij het slikken van capsules.

10) Stabiele (farmacologische) behandeling van andere chronische aandoeningen gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan screening.

11) Moet instemmen met apolipoproteïne E (APOE) genotypering.

12) Deelnemers moeten over het algemeen gezond zijn met voldoende mobiliteit (ambulant of ambulant, dwz wandelaar of wandelstok), gezichtsvermogen en gehoor (toegestaan hoortoestel) om te kunnen voldoen aan de testprocedures.

13) Moet alle screeningonderzoeken kunnen voltooien.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Ziekenhuisopname (behalve geplande procedures) of verandering van bijkomende medicatie voor chronische ziekten binnen 1 maand voorafgaand aan screening.

2) Deelnemers die wonen in een instelling voor continue verzorging.

3) Contra-indicaties voor het MRI-onderzoek om welke reden dan ook.

4) MRI van de hersenen indicatief voor significante abnormaliteit, inclusief, maar niet beperkt tot, eerdere bloeding of infarct groter dan 1 cm³, meer dan 3 lacunaire infarcten, cerebrale contusie, encephalomalacia, aneurysma, vasculaire misvorming, subduraal hematoom, hydrocefalus, ruimtebesparende laesie (bijvoorbeeld abces of hersentumor zoals meningioom). Kleine incidentele meningiomen kunnen worden toegestaan indien besproken en goedgekeurd door de Medische Monitor.

5) Klinische of laboratoriumresultaten consistent met:

a. Andere primaire degeneratieve dementie (dementie met Lewy-lichamen, fronto temporele dementie, de ziekte van Huntington, de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, het syndroom van Down, enz.).

b. Andere neurodegeneratieve aandoening (ziekte van Parkinson, amyotrofische laterale sclerose, enz.).

c. Epileptische stoornis.

d. Andere infectieziekten, metabole of systemische ziekten die het centrale zenuwstelsel aantasten (syfilis, huidige hypothyreoïdie, huidige vitamine B12 of foliumzuurdeficiëntie, andere laboratoriumwaarden, enz.).

6) Een huidige DSM-V-diagnose van actieve ernstige depressie, schizofrenie of bipolaire stoornis. Deelnemers met depressieve symptomen die met succes worden behandeld met een stabiele dosis antidepressiva, zijn toegestaan.

7) Klinisch significante, gevorderde of instabiele ziekte die de evaluatie van uitkomsten kan verstoren, zoals:

a. Chronische leverziekte, leverfunctietestafwijkingen of andere tekenen van leverinsufficiëntie (ALT, AST, alkalische fosfatase hoger dan 1,5 ULN, lactaatdehydrogenase (LDH) hoger dan 1,5 x ULN).

b. Ademhalingsinsufficiëntie.

c. Nierinsufficiëntie eGFR lager dan 50 ml per min op basis van de CKD-EPI

Creatinine-formule,

<https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>.

d. Hartaandoeningen (hartinfarct, instabiele angina, hartfalen, cardiomyopathie binnen 6 maanden vóór screening).

e. Bradycardie (minder dan 50 per min) of tachycardie (meer dan 100 per min)

f. Slecht beheerde hypertensie (systolisch hoger dan 160 mm Hg en / of diastolisch hoger dan 95 mm Hg) of hypotensie (systolisch lager dan 90 mm Hg en / of diastolisch lager dan 60 mm Hg).

g. Ongecontroleerde diabetes bij bekende diabetici, zoals gedefinieerd door hemoglobine A1c (HbA1c) hoger dan 7.5.

8) Geschiedenis van kanker binnen 3 jaar na screening, met uitzondering van volledig weggesneden niet-melanoom huidkanker of niet-gemetastaseerde prostaatkanker die minstens 6 maanden stabiel is gebleven.

9) Seropositief voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

10) Geschiedenis van acute of chronische hepatitis B of C en / of dragers van hepatitis B (seropositief voor hepatitis B oppervlakte-antigeen [HbsAg] of anti-hepatitis C-virus [HCV] antilichaam).

11) Klinisch significante afwijkingen in screening laboratoriumtests, waaronder:
a. Hematocriet minder dan 35% voor mannen en minder dan 32% voor vrouwen, absoluut aantal neutrofielen van <1500 per uL (met uitzondering van een gedocumenteerde geschiedenis van een chronische goedaardige neutropenie), of aantal bloedplaatjes van lager dan 120.000 per uL; internationale genormaliseerde ratio (INR) hoger dan 1,4 of andere coagulopathie, bevestigd door herhaalde beoordeling van:

i. Hematocriet.

ii. Aantal neutrofielen.

iii. Aantal bloedplaatjes.

12) Handicap die kan verhinderen dat de deelnemer aan alle studie-eisen voldoet (bijv. Blindheid, doofheid, ernstige taalproblemen, enz.).

13) Binnen 4 weken na screeningsbezoek of tijdens de studie, gelijktijdige behandeling met antipsychotische middelen, anti-epileptica, centraal actieve antihypertensiva (bijv. Clonidine, l-methyldopa, guanidine, guanfacine, enz.), Sedativa, opioïden, stemmingsstabilisatoren (bijvoorbeeld valproaat, lithium); of benzodiazepinen.

14) Elke aandoening die kan interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen (bijv. Dunne darmziekte, ziekte van Crohn, coeliakie of leverziekte).

15) Nootropische geneesmiddelen, behalve AD-medicatie (acetylcholinesteraseremmers en memantine) die de deelnemer niet minder dan 3 maanden heeft gebruikt. Nieuwe medicijnen, waaronder AD-medicatie, mogen tijdens het onderzoek niet worden gestart zonder overleg met de Medische Monitor.

16) Vermoedelijk of bekend drugs- of alcoholmisbruik, dwz meer dan ongeveer 60 g alcohol (ongeveer 1 liter bier of 0,5 liter wijn) per dag.

17) Vermoeden of bekende allergie voor een van de componenten van de studiebehandelingen.

18) Deelname in een ander onderzoek of inname van onderzoeksgeneesmiddel in de

afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van welke langer is.

19) Inname van geneesmiddelen of stoffen die mogelijk betrokken zijn bij klinisch significante inductie of remming van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) of P-glycoproteïne (P-gp) gemedieerde geneesmiddelinteracties met CT1812, binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van het interacterende geneesmiddel voorafgaand tot toediening van CT1812 en gedurende het onderzoek. Grapefruitsap moet worden vermeden in de 2 weken voorafgaand aan de dosering en tijdens het onderzoek. Zie bijlage A voor een volledige lijst van verboden stoffen.

20) Blootstelling aan immunomodulators, anti-A β -vaccins, passieve immunotherapieën voor AD (bijv. Monoklonale antilichamen) in de afgelopen 180 dagen en / of blootstelling aan remmers van beta-secretase-splitsingsenzym (BACE) in de afgelopen 30 dagen.

21) Verwacht gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) voor een periode van meer dan 14 dagen tijdens de onderzoeksperiode.

22) Contra-indicatie voor het ondergaan van lumbale punctie (LP) inclusief, maar niet beperkt tot: onvermogen om een gepast gebogen positie te verdragen gedurende de tijd die nodig is om een LP uit te voeren; INR hoger dan 1.4 of andere coagulopathie; aantal bloedplaatjes lager dan 120.000 per μ L; infectie op de gewenste LP-plaats; het nemen van antistollingsmiddelen binnen 90 dagen na screening (lage dosis aspirine is toegestaan); degeneratieve artritis van de lumbale wervelkolom; vermoedelijke niet-communiserende hydrocephalus of intracraniele massa; en voorgeschiedenis van ruggenmergmassa of trauma.

23) Elke voorwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker of de sponsor de deelnemer ongeschikt maakt voor opname.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-07-2020
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Elayta

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
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	EUCTR2019-003552-36-NL
CCMO	NL71447.056.19