

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van COR388 HCl bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 03-06-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De doelstellingen van het onderzoek zijn: • Beoordelen van de werkzaamheid van 2 dosisniveaus COR388 HCl bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer (ZA); en • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 2 dosisniveaus COR388 HCl bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54863

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek van COR388 bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer

Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, neurodegeneratieve ziekte

Aandoening

Alzheimer's disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cortexyme, Inc.

Overige ondersteuning: Cortexyme Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COR388 bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De twee primaire eindpunten zijn:

- Gemiddelde wijziging op de Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 11 (ADAS-Cog 11) vanaf de baseline tot aan het einde van de behandelingsfase.
- Gemiddelde verandering in de coöperatieve studiegroep voor de ziekte van Alzheimer - Activiteiten van het dagelijks leven (ADCS-ADL) vanaf baseline tot het einde van de behandelingsperiode

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor alle proefpersonen omvatten:

- Wijziging in de Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)
- Verandering in Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Verandering in Neuropsychiatric Inventory (NPI) (neuropsychiatrische inventaris)

Verkennde eindpunten voor alle deelnemende proefpersonen omvatten de

verandering vanaf de screening/baseline en/of bezoek 2 tot het eind van de behandelingsfase voor de volgende metingen:

- Op bloed gebaseerde biomarkers in serum en perifere mononucleaire cellen in het bloed (PBMC*s), en
- Biomarkers in het speeksel van P. gingivalis-infectie en ontsteking
- Cerebrospinaal vocht:
 - o CSV A β 42, totale tau, en gefosforyleerd tau;
 - o Bacterieel DNA in het CSV gebaseerd op kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR) en sequencing; en
 - o Biomarkers in het CSV.
-

Verkennde eindpunten voor proefpersonen die deelnemen aan subonderzoeken omvatten de verandering vanaf de screening/baseline tot het eind van de behandelingsfase voor de volgende metingen:

- Spraakbeoordeling volgens Winterlight (alleen bij Engelssprekende (primaire taal) proefpersonen en alleen in de USA en het VK);
- Subonderzoek met magnetische kernspinresonantie (proefpersonen die MRI-scans ondergaan in samenhang met het onderzoek):
 - o Hippocampusvolume, en
 - o Corticale dikte
- Subonderzoek naar klinische periodontitis (proefpersonen ingeschreven in bepaalde centra):
 - o Pocketdiepte (PD)
 - o Klinisch aanhechtingsniveau (CAL) op 6 locaties per tand (distobuccaal [DB],

buccaal [B], mesiobuccaal [MB], distolinguaal [DL], linguaal [L] en
mesiolinguaal [ML])

- o Het percentage locaties met bloeden na sonderen, en
- o Biomarkers van P. gingivalis-infectie en ontsteking in subgingivale plaque (SGP) en uitstrijkjes van buccale cellen

Veiligheidseindpunten De veiligheidseindpunten omvatten:

- Incidentie en ernst van TEAE*s
- Vitale functies en lichamelijke onderzoeken
- Laboratoriumwaarden
- MRI-scans
- 12-afleidingen-ECG*s, en
- C-SSRS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van 2 dosisniveaus COR388 HCI zullen worden beoordeeld bij proefpersonen met vermoedelijke ZA-dementie volgens de criteria van het National Institute on Aging-Alzheimer*s Association (NIA-AA) (McKhann 2011). In het onderzoek zullen ongeveer 573 over het algemeen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van ≥ 55 en ≤ 80 jaar oud worden ingeschreven. Ingeschreven proefpersonen moeten een gedocumenteerde diagnose van vermoedelijke ZA-dementie hebben met klinisch bewijs van progressieve cognitieve achteruitgang in het afgelopen jaar. Klinische achteruitgang wordt gedefinieerd als het bewijs van progressieve cognitieve achteruitgang bij achtereenvolgende evaluaties, gebaseerd op informatie van informanten en/of cognitieve tests in het kader van een formele neuropsychologische beoordeling of gestandaardiseerde mentale statusonderzoeken naar vermoedelijke ZA-dementie

(McKhann 2011).

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Beoordelen van de werkzaamheid van 2 dosisniveaus COR388 HCI bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer (ZA); en
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 2 dosisniveaus COR388 HCI bij proefpersonen met ZA.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van 2 dosisniveaus COR388 HCI zullen worden beoordeeld bij proefpersonen met vermoedelijke ZA-dementie volgens de criteria van het National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) (McKhann 2011). In het onderzoek zullen ongeveer 573 over het algemeen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van *55 en *80 jaar oud worden ingeschreven. Ingeschreven proefpersonen moeten een gedocumenteerde diagnose van vermoedelijke ZA-dementie hebben met klinisch bewijs van progressieve cognitieve achteruitgang in het afgelopen jaar. Klinische achteruitgang wordt gedefinieerd als het bewijs van progressieve cognitieve achteruitgang bij achtereenvolgende evaluaties, gebaseerd op informatie van informanten en/of cognitieve tests in het kader van een formele neuropsychologische beoordeling of gestandaardiseerde mentale statusonderzoeken naar vermoedelijke ZA-dementie (McKhann 2011). De proefpersoon mag geen andere aandoeningen of afwijkingen op een hersenscan hebben die de symptomen van dementie zouden kunnen verklaren. Bij alle proefpersonen worden lumbaalpuncties (LP*s) uitgevoerd bij baseline (Visite 2) en bij het einde van de behandeling week 48 (Visite 10) of vroegtijdige beëindigingsvisite (VB). Cerebrospinaal vocht (CSV) wordt getest voor meting van bacterieel DNA (Pg) met behulp van een kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR), biomarkers van ZA en gingipain-activiteit. Speeksel en bloed worden geanalyseerd op biomarkers van ZA en neuro-inflammatie, alsmede op de aanwezigheid van bacterieel desoxyribonucleïnezuur (DNA) van *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis* [Pg]) met behulp van qPCR.

Een subgroep van centra wordt geselecteerd om proefpersonen naast ZA ook te monitoren op klinisch bewijs van periodontitis. Er wordt een mondonderzoek uitgevoerd door een onderzoekstandarts/-mondhygiënist in deze centra om de aanwezigheid van klinisch bewijs voor periodontitis bij de screening en in week 24 en 48 te beoordelen. In deze centra worden subgingivale plaque (SGP) en uitstrijkjes van buccale cellen verzameld en geanalyseerd op metingen van biomarkers die worden geassocieerd met DNA, eiwitten en ontsteking gerelateerd aan *P. gingivalis*.

Door de aard van ZA moeten proefpersonen vóór hun inschrijving in het onderzoek een primaire verzorger aanwijzen die de proefpersoon tijdens deelname aan het

onderzoek zal bijstaan. De primaire verzorger moet een geïnformeerde toestemming voor verzorgers ondertekenen.

De veiligheid van onderzoeksdeelnemers wordt tijdens het hele verloop van het onderzoek geëvalueerd middels herhaalde lichamelijke onderzoeken, controles van de vitale functies, laboratoriumtesten voor de veiligheid,

12-afleidingen-elektrocardiogrammen (ECG*s), de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C SSRS), magnetische kernspinresonantie (MRI-scans) en beoordelingen van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s) .

Tijdens het onderzoek worden er ook periodieke veiligheidscontroles uitgevoerd.

Naar aanleiding van de vergadering van het Data Monitoring Committee (DMC) op 16 november 2020 is er een verhoging van de monitoring van de leverveiligheid geïmplementeerd, waardoor de frequentie van

veiligheidslabanalietenzamelingen wordt verhoogd (zie table 1, tijdschema voor de geplande evaluaties).

Het onderzoek bestaat uit 3 fasen: een screeningsfase van maximaal 6 weken, een behandelingsfase van maximaal 48 weken en een follow-upfase voor de veiligheid van 6 weken. Er kan na 24 weken behandeling voor de belangrijkste

uitkomstmetingen een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om de steekproefgrootte te herbeoordelen en de werkzaamheid te evalueren.

Screening

Tijdens de screeningsfase wordt de geschiktheid van proefpersonen bevestigd aan de hand van het schema van beoordelingen in dit protocol. De Mini-Mental State Examination (MMSE) wordt uitgevoerd door een getrainde beoordelaar om het niveau van cognitieve beperking te beoordelen. De MMSE wordt zo vroeg mogelijk in de screeningsfase uitgevoerd. Bij proefpersonen met een MMSE-score van 12 t/m 24 zullen de overige screeningsprocedures worden uitgevoerd of gepland. Bij alle proefpersonen wordt tijdens de screening een MRI-scan (magnetische kernspinresonantie) van de hersenen gemaakt, behalve bij patiënten met een absolute contra-indicatie voor een MRI-scan. Bij deze patiënten kan in plaats daarvan een CT-scan (computertomografie) van de hersenen worden uitgevoerd. De screeningsprocedures kunnen indien nodig op meerdere dagen worden uitgevoerd, waarbij de meer invasieve procedures na voltooiing van de minder invasieve screeningsprocedures worden uitgevoerd. Van een mislukte screening is sprake bij proefpersonen die de geïnformeerde toestemming ondertekenen, maar die niet in aanmerking komen voor het onderzoek of die zich vóór de randomisatie terugtrekken uit het onderzoek. Een proefpersoon kan opnieuw worden gescreend als de hoofdonderzoeker denkt dat de proefpersoon na herscreening geschikt voor het onderzoek kan worden bevonden en als de medisch toezichthouder daarmee instemt.

Behandelingsfase

Proefpersonen die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, gaan naar de behandelingsfase en worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 voor de tweemaal daagse ontvangst van 40 mg COR388 HCl, 80 mg COR388 HCl of placebo. De randomisatie wordt gestratificeerd op de baseline-MMSE (MMSE $\geq$ 12 en $\leq$ 18, en MMSE $\geq$ 19 en $\leq$ 24) en apolipoproteïne E (ApoE4-positief ofwel homozygoot of heterozygoot vs. alle andere) genotype om een evenwichtige verdeling van lichte en matige ZA en een evenwichtige verdeling van ApoE4-proefpersonen in de

behandelingsgroepen te waarborgen. Proefpersonen krijgen de aan hen toegewezen geblindeerde onderzoeksbehandeling gedurende maximaal 48 weken tweemaal per dag via de mond toegediend en komen op regelmatige tijdstippen naar het onderzoekscentrum voor geplande beoordelingen van de werkzaamheid en veiligheid. Tijdens bepaalde bezoeken worden er bloedmonsters voor farmacokinetisch onderzoek en biomarkeronderzoek afgenomen. Baseline LP wordt voor de eerste dosis van studiemedicatie uitgevoerd en aan het eind van de behandelingsfase wordt er nacontrole-LP uitgevoerd. Proefpersonen blijven het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 48 weken ontvangen, tenzij de onderzoeker oordeelt dat de behandeling van een bepaalde proefpersoon om veiligheids- of verdraagbaarheidsredenen moet worden stopgezet of onderbroken, de proefpersoon zijn/haar toestemming intrekt of de sponsor beslist het onderzoek stop te zetten.

Follow-upfase voor de veiligheid

Proefpersonen worden na het voltooien van de onderzoeksbehandeling gedurende een periode van 6 weken verder in het kader van het onderzoek gemonitord en krijgen een telefoongesprek ter beoordeling van de veiligheid in week 49 en 51 en keren terug voor het follow-upbezoek voor de veiligheid (week 54).

Voor proefpersonen die het onderzoek vroegtijdig stopzetten, worden de procedures aan het einde van het onderzoek (week 48) uitgevoerd en proefpersonen worden aangemoedigd om 6 weken later terug te komen naar het ziekenhuis voor het follow-upbezoek voor de veiligheid. Telefoongesprekken worden uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid in week 1 en week 3 nadat de procedures aan het einde van het onderzoek zijn uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte proefpersonen worden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar ontvangst van een van de volgende behandelingen: • 80 mg COR388 HCl, tweemaal daags (b.i.d.) • 40 mg COR388 HCl, b.i.d., of • placebo, b.i.d.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van COR388

Het onderzoeksgeneesmiddel bevindt zich in de testfase en kan dus ongewenste effecten (bijwerkingen) hebben die op dit moment niet bekend zijn. Net zoals bij elk nieuw geneesmiddel bestaat er een kans op het optreden van onverwachte ongewenste effecten. Bijna alle geneesmiddelen, zowel oud als nieuw, kunnen ernstige reacties veroorzaken. In eerdere klinische onderzoeken naar COR388 bij mensen kregen proefpersonen COR388 in doses tot 250 mg. Het onderzoeksgeneesmiddel werd goed verdragen en had een aanvaardbaar veiligheidsprofiel zonder bewijs van eventuele klinisch significante ongewenste of ernstige reacties. Tijdens 2 eerdere klinische onderzoeken naar COR388 bij mensen werden geen ernstige ongewenste voorvallen gemeld die verband hielden met de COR388-behandeling.

Wanneer u wordt behandeld met COR388 kunt u echter de volgende lichte tot

matige bijwerkingen ervaren:

- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Diarree

Bij circa 10% van de patiënten in het onderzoek werden afwijkende bloedwaarden van de lever waargenomen die meestal na verloop van tijd weer normaliseerden of verbeterden. Er bestaat echter een heel kleine kans dat u leverletsel of -falen ervaart. Hoewel er een mogelijke trend van verhoogde transaminase werd vastgesteld, zijn er tot op heden geen gevallen gemeld van blijvend leverletsel of -falen. Uw onderzoeksarts houdt u in de gaten voor tekens van leverschade of leverletsel.

Bel uw arts onmiddellijk als u last krijgt van een van de volgende symptomen:

- Verlies van eetlust
- Misselijkheid
- Braken
- Koorts
- Zwakte
- Vermoeidheid
- Buikpijn
- Gevoeligheid
- Jeuk
- Geel worden van de huid of ogen
- Lichtgekleurde ontlasting
- Donkergekleurde urine

Risico's van de placebo

Als u in de groep zit die de placebo (de medisch inactieve stof) krijgt, kan het zijn dat uw symptomen niet verbeteren of zelfs slechter worden.

Allergische reacties

Net zoals bij het gebruik van andere geneesmiddelen, is er een kans op een allergische reactie. Als u een zeer ernstige allergische reactie heeft, loopt u mogelijk het risico om te overlijden. De symptomen van een allergische reactie zijn o.a. jeukende uitslag (netelroos) en zwelling van de keel waardoor het ademen wordt bemoeilijkt.

Zoek onmiddellijk medische hulp en vertel het de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel als u tijdens het onderzoek één of meer van deze symptomen of andere bijwerkingen heeft.

U kunt tijdens de procedures in dit onderzoek extra ongemakken ervaren. Deze worden beschreven in Bijlage 2.

Risico's voor een ongeboren kind

Vrouwen

U mag niet aan dit onderzoek deelnemen als u borstvoeding geeft, zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of zwanger probeert te worden. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, kunnen er risico's voor u en de baby zijn die op dit moment

nog onbekend zijn. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, worden tijdens het onderzoek zwangerschapstesten uitgevoerd.

Om aan dit wetenschappelijk onderzoek te kunnen meedoen, moet u maatregelen nemen om niet zwanger te worden. U mag geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap hebben, tenzij u één van de volgende hoog efficiënte anticonceptiemethoden gebruikt (die aanvaardbaar is voor u, de onderzoeksarts en de opdrachtgever) om zwangerschap gedurende dit wetenschappelijk onderzoek te voorkomen:

- Chirurgische sterilisatie (bijv. hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of tubaligatie) die ten minste 6 maanden geleden is uitgevoerd.
- Het gebruik van een hormonale anticonceptie dubbele barrièremethode voor anticonceptie (bijv. een spiraaltje plus een condoom) of volledig onthouding vanaf 30 dagen vóór uw eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot en met 30 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Het is belangrijk dat u het de onderzoeksarts onmiddellijk vertelt als u tijdens uw deelname aan het wetenschappelijk onderzoek zwanger wordt of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Als dit gebeurt, zal de onderzoeksarts met u bespreken wat u moet doen.

Mannen

COR388 zou schadelijk kunnen zijn voor een ongeboren kind. U mag geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap hebben met een vrouw die mogelijk nog zwanger kan worden hebben of u moet uw partner informeren over uw deelname aan het onderzoek. Als u geen vasectomie heeft ondergaan en heeft heteroseksuele geslachtsgemeenschap met een vrouw die mogelijk nog zwanger kan worden, moet u anticonceptie (barrièremethode of ware onthouding) gebruiken vanaf 30 dagen vóór uw eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot en met 90 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Uw partner moet dan eveneens een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Als u denkt dat uw partner zwanger is geworden, moet u dit in overleg met uw partner onmiddellijk aan de onderzoeksarts vertellen.

Onbekende risico's

Er kunnen risico's voor u zijn die op dit moment niet bekend zijn of niet kunnen worden voorspeld.

Uw aandoening kan erger worden, gelijk blijven, of verbeteren als gevolg van uw deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek.

Vertel de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel over alle problemen, aandoeningen of verwondingen die u tijdens het onderzoek ervaart, zelfs als u denkt dat ze niets te maken hebben met uw deelname aan dit onderzoek.

Het kan zijn dat u bijwerkingen of problemen heeft die niet in dit formulier worden genoemd. Sommige bijwerkingen zijn mogelijk nog niet bekend. Er kunnen bij u nieuwe bijwerkingen optreden. Stel de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel direct op de hoogte als zich problemen voordoen.

In het geval van incidentele bevindingen (bijvoorbeeld van klinische testen of genetische analyse) die zouden kunnen bijdragen aan de preventie, het bevestigen, en het behandelen van een bestaande ziekte, of een ziekte die in de toekomst kan worden verwacht, kunt u ervoor kiezen om (a) direct te worden geïnformeerd over deze bevindingen; (b) niet te worden geïnformeerd over de

bevindingen, als u dat wilt; of (c) de beslissing over te laten aan uw behandelend arts (zie de toestemmingsverklaring).

Misschien ondervindt u een voordeel van deelname aan dit onderzoek, maar zeker is dat niet. Het is mogelijk dat uw toestand beter wordt, hetzelfde blijft of slechter wordt. Als u aan dit onderzoek meedoet, kunnen andere mensen met de ziekte van Alzheimer mogelijk worden geholpen door de resultaten van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Cortexyme, Inc.

East Grand Ave. 269
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Cortexyme, Inc.

East Grand Ave. 269
South San Francisco CA 94080
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. De proefpersoon heeft volledige schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven voordat er een in het protocol gespecificeerde procedure wordt uitgevoerd; of de proefpersoon is niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven vanwege zijn/haar cognitieve status, dus heeft hij/zij ingestemd en een wettelijk bevoegd vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft volledige schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven namens de proefpersoon.
2. De verzorger heeft namens hem/haar volledige schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven op een afzonderlijk formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) voordat er een in het protocol gespecificeerde procedure wordt uitgevoerd.
3. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen moeten op het moment van toestemming 55 tot 80 jaar oud zijn.
4. De proefpersoon heeft vermoedelijke ZA-dementie volgens de NIA-AA-criteria (McKhann 2011) met klinisch bewijs van progressieve cognitieve achteruitgang in het afgelopen jaar. De klinische achteruitgang wordt bepaald op basis van de seriële cognitieve testcores, indien beschikbaar, of op basis van meldingen door de proefpersoon/verzorger zoals gedocumenteerd door de onderzoeker.
5. De proefpersoon heeft zowel tijdens de screening als tijdens bezoek 2 een MMSE-score van 12 t/m 24 en een verschil van ≤ 3 punten tussen deze bezoeken.
6. De proefpersoon heeft een gemodificeerde Hachinski-score van ≤ 4 bij de screening.
7. De proefpersoon heeft een MRI-hersenscan, uitgevoerd tijdens de screeningsfase, die consistent is met de diagnose van ZA. CT-scans kunnen alleen worden gebruikt als de proefpersoon een absolute contra-indicatie heeft voor MRI-scans.
8. De proefpersoon heeft een primaire verzorger die de verantwoordelijkheid voor toezicht op de behandeling op zich wil nemen (d.w.z. de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel), de proefpersoon naar ziekenhuisbezoeken wil begeleiden en de toestand van de proefpersoon tijdens het hele verloop van het onderzoek wil beoordelen, in overeenstemming met alle protocolvereisten.
9. Het is niet waarschijnlijk dat de leefsituatie van de proefpersoon zal veranderen (bv. opname in instelling, verhuizing naar een andere stad enz.) of dat de verzorger tijdens de deelname aan het onderzoek wijzigt.
10. Proefpersonen met een symptomatische achtergrondtherapie met acetylcholinestaseremmers en/of memantine mogen deelnemen zolang de dosis minstens 90 dagen vóór de screening stabiel is en er tijdens het onderzoek geen wijzigingen zijn gepland.
11. Proefpersonen met incidenteel gebruik van kalmeringsmiddelen worden geaccepteerd, maar deze middelen mogen niet binnen 48 uur vóór cognitieve beoordelingen worden toegediend.
12. Proefpersonen die achtergrondmedicatie gebruiken voor stabiele chronische ziekten die niet verboden zijn door het protocol, zijn toegestaan. De dosis psychoactieve geneesmiddelen moet minstens 30 dagen vóór de screening stabiel

zijn en er mogen tijdens het onderzoek geen wijzigingen zijn gepland, behalve om veiligheidsredenen.

13. De proefpersoon heeft een body mass index van $\leq 38 \text{ kg/m}^2$ bij de screening.

14. De proefpersoon moet in staat zijn orale medicatie in te nemen en kan het onderzoeksgeneesmiddel doorslikken zonder het te breken of pletten.

15. De proefpersoon moet bereid zijn een genetische test op het apolipoproteïne E-genotype (ApoE) te ondergaan (de resultaten van de ApoE-test kunnen na voltooiing van het onderzoek worden vrijgegeven).

16. Proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek moeten voldoen aan een van de volgende criteria:

a. Vrouwen: Chirurgisch gesteriliseerd (bv. hysterectomie, bilaterale oöforectomie of tubaligatie) sinds ten minste 6 maanden of postmenopauzaal (postmenopauzale vrouwen mogen al minstens 1 jaar geen menstruatiebloeding hebben gehad). Als de vrouwelijke proefpersoon niet postmenopauzaal is, moet ze akkoord gaan met gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode, die een faalpercentage van minder dan 1% per jaar kan bereiken bij consequent en correct gebruik, zoals hormonale anticonceptie of een dubbele barrièremethode (bv. spiraaltje plus condoom of algehele onthouding gedefinieerd als in overeenstemming met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding, bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, postovulatiemethoden zijn niet aanvaardbaar. Verklaring van onthouding voor de duur van een onderzoek, en terugtrekking, zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden) vanaf 30 dagen vóór de dosering en tot 30 dagen na de laatste dosis. Ook moet ze bij de screening negatief testen op humaan choriongonadotropine (β hCG) voor zwangerschap.

b. Mannen die geen vasectomie hebben gehad, moeten vanaf 30 dagen vóór de dosering tot 90 dagen na de laatste dosis gepaste anticonceptiemethoden gebruiken (barrièremethode of algehele onthouding, gedefinieerd als in overeenstemming met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding, bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, postovulatiemethoden zijn niet aanvaardbaar. Verklaring van onthouding voor de duur van een onderzoek, en terugtrekking, zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen komen niet in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek als ze voldoen aan een van de volgende criteria:

1. De beeldvormingsresultaten van de proefpersoon zijn consistent met andere differentiële diagnoses voor dementie dan de diagnose van ZA. Alle aanwijzingen voor vaatziekten, waaronder meerdere infarcten in grote bloedvaten of een gelokaliseerd enkelvoudig infarct (in het gebied van de gyrus angularis, thalamus, arteria cerebri anterior en arteria cerebri posterior), meerdere lacunes van de basale ganglia of witte stof, uitgebreide laesies van de

periventriculaire witte stof of een combinatie van verschillende laesies worden als exclusiecriteria beschouwd. Daarnaast wordt een enkelvoudige lacune in een gebied waarvan bekend is dat het de cognitie beïnvloedt, zoals de hippocampus, ook als exclusie criterium beschouwd. Ten slotte zou waarschijnlijke CAA met/zonder ondersteunend pathologisch bewijs volgens de gewijzigde Boston-criteria, indien dit volgens de onderzoeker kan bijdragen aan symptomen die overlappen met de symptomen van ZA of neuropsychologische beoordelingen kan vertekenen, als exclusie criterium worden beschouwd. Het is ook belangrijk om, als er enig bewijs is van neurologische symptomen tussen de scan- en baselinebezoeken, een nieuwe scan te maken om te zorgen dat de juiste patiënten worden geselecteerd.

2. De proefpersoon heeft een toename of herstel van de cognitie op basis van de medische voorgeschiedenis.

3. Proefpersonen die voldoen aan de volgende exclusiecriteria voor beeldvorming worden niet opgenomen in dit onderzoek:

a. Claustrofobie die leidt tot aanzienlijke angst en problemen om stil te blijven liggen voor de hersenscan (MRI- of CT-scan).

b. Ernstige problemen met de motoriek of indicatie van chronische pijn die de proefpersoon verhindert om stil te blijven liggen voor de hersenscan.

4. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van kanker waarvoor in de afgelopen 5 jaar systemische behandeling nodig was; behalve voor gelokaliseerde kanker van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals die met succes werd behandeld met operatieve excisie. Stabiele (voor tenminste 90 dagen) prostaatkanker is toegestaan.

5. De proefpersoon heeft een contra-indicatie voor LP, zoals een geïnfecteerde huid op de plaats waar de naald in de huid wordt ingebracht, een mogelijk verhoogde intracraniale druk, ernstige trombocytopenie of coagulopathie, een vermoed spinaal epiduraal abces, of spinale structurele afwijkingen die LP-procedures zouden beïnvloeden.

6. De proefpersoon heeft bewijs van klinisch significante instabiele cardiovasculaire, long-, nier-, lever-, gastro-intestinale, neurologische of metabole ziekte binnen 6 maanden vóór de screening.

7. De proefpersoon heeft een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen:

a. Instabiele angina, niet-gecompenseerd en/of symptomatisch congestief hartfalen (graad 2 of hoger op de schaal van de New York Heart Association) of myocardinfarct binnen 6 maanden.

b. Acute of slecht gecontroleerde bloeddruk > 180 mmHg systolisch of > 100 mmHg diastolisch.

c. Huidige, of recente voorgeschiedenis van een van de volgende die naar mening van de onderzoeker klinisch significant zijn: ritmestoornissen, hypotensie, hartblok (1e, 2e of 3e graads AV-blok), ELK bundeltakblok, ventriculaire pacing, symptomatische ectopie, onstabiele ritmestoornissen inclusief atrium fibrilleren; stabiel atrium fibrilleren wordt toegestaan.

d. Voorgeschiedenis van verlengd QT-interval of verlengd QT-interval op de ECG bij de screening ($QTcF * 480$ msec).

e. Voorgeschiedenis van verlengd PR interval of verlengd PR interval op de ECG bij de screening ($PR > 210$ msec).

- f. Voorgeschiedenis van verlengd QRS interval of verlengd QRS interval op de ECG bij de screening (QRS >120 msec).
- g. Supraventriculaire of ventriculaire ectopie op de ECG bij screening of Brugada-patroon op de ECG.
8. Proefpersoon met ernstige beroerte, ongecontroleerde epileptische aandoening of andere medische aandoeningen die naar oordeel van de onderzoeker het risico van deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zullen verhogen of de onderzoeksbeoordelingen zullen verstoren.
9. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een ernstige neurologische of psychiatrische stoornis, zoals schizofrenie, bipolaire stoornis, ziekte van Parkinson, enz. Proefpersonen met ernstige depressieve stoornis die het vermogen van de patiënt om het onderzoek en alle beoordelingen uit te voeren, kunnen beïnvloeden. OPMERKING: lichte depressie of depressieve stemming die optreedt in het kader van ZA is geen criteria voor exclusie. Het gebruik van antidepressiva of van anti epileptica voor niet aanvalsgerelateerde behandeling is toegestaan als de dosis vóór de inschrijving al minstens 60 dagen stabiel is gebleven.
10. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van gewelddadig of agressief gedrag waarvoor medicatie vereist is om dit onder controle te houden.
11. Proefpersonen met actieve zelfmoordgedachten (type 4 of 5 op de C SSRS) in de 6 maanden vóór de screening of bij baseline; of proefpersonen met een voorgeschiedenis van een zelfmoordpoging in de voorgaande 2 jaar, van meer dan 1 zelfmoordpoging in totaal of die naar oordeel van de onderzoeker ernstig risico lopen op zelfmoord.
12. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 12 maanden vóór de screening, zoals gedefinieerd volgens de criteria van de DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5).
13. Proefpersoon met een eerdere behandeling met experimentele vaccintherapie voor ZA.
14. De proefpersoon heeft deelgenomen aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een experimenteel nieuw geneesmiddel (IND) naar geneesmiddelen met kleine moleculen binnen 60 dagen of biologicals binnen 90 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat langer is.
15. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van epilepsie of een epileptische aandoening waarvoor doorlopende behandeling nodig is, of aanvallen of verlies van bewustzijn binnen 6 maand voorafgaand aan inschrijving.
16. De proefpersoon heeft een van de volgende laboratoriumbevindingen bij de screening:
- a. Alanineaminotransferase > 3 x de bovengrens van normaal (ULN), aspartaataminotransferase > 3 x ULN, of voorgeschiedenis van klinisch significante leverziekte, naar oordeel van de onderzoeker.
 - b. Hemoglobine <10 g/dl.
 - c. Internationaal genormaliseerde ratio (INR) > 1,5 of totaal bilirubine >1,5 x ULN (tenzij proefpersoon bewijs heeft van het syndroom van Gilbert).
 - d. Creatinineklaring (CL) van < 45 ml/min.
 - e. Slecht gecontroleerde diabetes, zoals gedefinieerd door hemoglobine A1C

(HbA1C) > 8.

f. Positieve bloedtest op humaan immunodeficiëntievirus (hiv 1 en 2), hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-antilichamen (HCV-Ab) bij de screening.

g. Positieve urinetest op verboden drugs die opiaten, cocaïne, amfetaminen of barbituraten bevatten.

17. De proefpersoon heeft abnormale laboratoriumtesten die duiden op een alternatieve etiologie voor dementie, zoals serumvitamine B12-deficiëntie, verstoorde schildklierfunctie, ernstige anemie, elektrolytstoornis of positieve serologie voor syfilis. In deze gevallen moet de patiënt opnieuw worden beoordeeld om te bepalen of deze mogelijke oorzaken van dementie zijn aangepakt. Alleen als deze oorzaken als veroorzakers van de dementie kunnen worden uitgesloten, kan de patiënt worden ingeschreven.

18. Het gebruik van systemische (d.w.z. orale, intraveneuze enz. maar geen topische) antibiotica in de afgelopen 60 dagen of voorgeschiedenis van recidiverende infectie waarvoor chronische of herhaalde kuren antibiotica nodig zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	27-11-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	COR388 HCl 40 mg
Generieke naam:	COR388 HCl

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2019-000370-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03823404
CCMO	NL69958.041.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 13-10-2021
Datum resultaten gemeld: 10-03-2023
Totaal aantal deelnemers: 31

Datum eerste publicatie onderzoek
07-02-2023