

Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische effecten van LY2886721 bij patiënten met milde cognitieve stoornis veroorzaakt door de Ziekte van Alzheimer of milde Ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 19-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische effecten van LY2886721 bij patiënten met milde cognitieve stoornis veroorzaakt door de Ziekte van Alzheimer of milde Ziekte van Alzheimer.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39447

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Eli Lilly I40 MC BACC

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1B/2, LY2886721, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling

Beoordeling van het farmacodynamisch effect van LY2886721 in verschillende doseringen op de cerebrospinale vloeistof (CSF) van patiënten met milde cognitieve stoornis veroorzaakt door de Ziekte van Alzheimer of milde Ziekte van Alzheimer. Dit effect wordt bepaald aan de hand van de concentraties A β 1-40 en A β 1-42 in CSF op beginpunt ten opzichte van 12 en 26 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid van LY2886721 over 26 weken
- Vergelijking van cerebraal vasogeen oedeem (ARIA-E) en cerebrale microbloeding (ARIA-H) door middel van FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) en T2*w MRI bij behandeling met verschillende doses LY2886721 en bij placebo
- Beoordeling van het farmacodynamisch effect in het plasma van

verschillende doses LY2886721 in vergelijking met placebo, gemeten aan de verandering van de plasmaconcentraties van A β 1-40 en A β 1-42 tussen baseline en de weken 12 en 26

- Beoordeling van het effect van 2 doses LY2886721 in vergelijking met het effect van placebo op de cognitieve symptomen en gedragssymptomen van de Ziekte van Alzheimer, gemeten met de:

- Neuropsychological Test Battery (NTB)
- Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale (ADAS-cog)
- Mini Mental State Examination (MMSE)
- Neuropsychiatric Inventory (NPI)

- Beoordeling van het effect van 2 doses LY2886721 in vergelijking met placebo op de globale symptoomscore van de Ziekte van Alzheimer, gemeten met de Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB)

- Beoordeling van de verandering van baseline tot week 12 en 26 voor cSF tau en ptau181

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Ziekte van Alzheimer is een degeneratieve ziekte die wereldwijd (vooral) ouderen treft. Het resulteert in

langzame vermindering van cognitieve en gedragsfuncties met geheugenverlies als karakteristiek symptoom.

De behandelingen voor de Ziekte van Alzheimer zijn op dit moment alleen gericht op het verminderen van de symptomen zonder in te grijpen in de onderliggende pathologie. Dus patienten blijven klinisch verslechteren.

Bij autopsie blijkt dat de hersenen van patienten met de Ziekte van Alzheimer regelmatig ernstige atrofie vertonen met Neurofibrillaire knopen en amyloide plaques. Hoewel de definitieve oorzaak van deze ziekte nog niet bekend is lijkt het amyloide beta ($A\beta$) peptide hierin een belangrijke rol te spelen. Dit peptide kan aggregeren tot amyloide plaques welke toxisch zijn voor neuronen. Aangenomen wordt dat deze plaques leiden tot het verlies van synapsen en uiteindelijk het afsterven van neuronen. Het verminderen van de $A\beta$ vorming en daarmee het afremmen van het ziekteverloop lijkt daarom dus een logische strategie.

Amyloid β ($A\beta$) is een deel van het amyloide precursor eiwit (APP). Dit is een transmembraaneiwit wat veel voorkomt op het celoppervlak, vooral bij neuronen. APP kan door 2 routes gesplitst worden waarbij 3 secretase enzymen een rol spelen: α -secretase, γ -secretase and β -secretase. In een van de twee pathways wordt APP geklieft door β -secretase wat resulteert in het ontstaan van het membraan-geassocieerde C99 en een korter fragment, sAPP β . Vervolgens splitst γ -secretase C99 waardoor er 2 ongelijke fragmenten loskomen van de membraan, $A\beta_{1-40}$ en $A\beta_{1-42}$. De laatste ($A\beta_{1-42}$) kan samenklonteren en uiteindelijk plaques vormen in het hersenweefsel van Alzheimer patienten.

LY2886721 is een klein synthetisch molecuul dat het splitsen van APP door een ' β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme' (BACE) verhindert. Zowel in vitro, in vivo als klinische studies tonen aan dat toediening van LY2886721 resulteert in een vermindering van $A\beta$ levels in plasma en/of CFS. Daarnaast hebben de klinische studies ook laten zien dat een dagelijkse dosis tot 70mg LY2886721 goed verdragen wordt.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische effecten van LY2886721 bij patiënten met milde cognitieve stoornis veroorzaakt door de Ziekte van Alzheimer of milde Ziekte van Alzheimer.

Onderzoeksopzet

Fase 2, parallel, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek waarin dagelijkse toediening van LY2886721 wordt vergeleken met die van placebo voor de behandeling van een milde cognitieve stoornis veroorzaakt door Ziekte van Alzheimer of milde Ziekte van Alzheimer. Na een behandelperiode van 26 weken volgt een follow-up van 2 weken. Voor alle onderzoekscentra en alle patiënten is afname van een CSF-monster op baseline en 1 post-baseline tijdpunt verplicht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Innemen (oraal) van studie medicatie.

Inschatting van belasting en risico

- Toxicologische studies in ratten hebben laten zien dat het cytoplasma van retinale epitheliale cellen meer autofluorescente granulocyten bevat. In sommige gevallen waren ook de retinale cellen vergroot en was degeneratie van de buitenste laag fotoreceptoren te zien.
- Effecten op het centrale zenuwstelsel in ratten en honden (tremor en zenuwtrekken)
- Bij ratten is hyper-reactiviteit en vermindering van activiteit geobserveerd
- Bij voorafgaande klinische studies met LY2886721 hebben deelnemers de volgende klachten (ongeacht de oorzaak) gemeld: Hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, tandvleesontsteking, koortslip, virale infectie, verminderde bloeddruk, verminderd libido, pijn op de borst, spierspasmen, verstopping van de voorhoofdholte(s) en abnormaal gezichtsveld.
- Bijwerkingen van de lumbaal punctie: Mogelijk hoofdpijn, rugpijn en stijfheid
- Bijwerkingen van de oog testen: Pupil verwijding, wazig zicht
- Injectie met radioactief materiaal (Florbetapir F18) en radioactiviteit (Pet Scan)
- Ongemak (bloedafname, ECG, MRI)
- Patiënten ondergaan een intensieve screening (duurt langer dan een dag, voor vervolg screening terug komen)
- Patiënten ondergaan psychologische en neuropsychologische testen

- Patienten moeten elke visite een mantelzorger meenemen

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

46285 Indianapolis
Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

46285 Indianapolis
Indiana 46285
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)

Criteria voor inclusie:

Patiënten kunnen alleen worden opgenomen in het onderzoek als zij voldoen aan alle volgende criteria:

1. Patiënten met milde cognitieve stoornis veroorzaakt door Ziekte van Alzheimer of milde

Ziekte van Alzheimer, vastgesteld aan de hand van de diagnostische criteria voor Alzheimer (paragraaf 8.1.1).

2. Mannen en postmenopauzale vrouwen vanaf 55 jaar oud. Postmenopauzale vrouwen zijn gedefinieerd als vrouwen die een hysterectomie en/of een dubbelzijdige oöforectomie hebben ondergaan of vrouwen met ten minste 2 jaar amenorroe.

3. Patiënten met een betrouwbare verzorger of onderzoeksinformant, die een apart formulier voor geïnformeerde toestemming voor deelname heeft ondertekend en die frequent in contact is met de patiënt (gedefinieerd als ten minste 10 uur per week). De verzorger/informant moet in staat zijn om met het ziekenhuispersoneel te communiceren en moet, naar de mening van de onderzoeker, voldoende geletterd zijn om de in het protocol gespecificeerde vragenlijsten in te vullen. Als een verzorger/informant moet stoppen met het onderzoek, is één vervanger toegestaan.

4. Patiënten met, naar de mening van de onderzoeker, voldoende visus (voldoet niet aan exclusiecriterium 12) en gehoor voor neuropsychologisch onderzoek.

5. Patiënten met, naar de mening van de onderzoeker, voldoende premorbide geletterdheid om de vereiste psychomotorische testen in te vullen.

6. Patiënten die een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend hebben dat goedgekeurd is door Lilly en de ethische beoordelingscommissie (EB) van het ziekenhuis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende criteria komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

7. Patiënten die op dit moment deelnemen aan of in de afgelopen 30 dagen gestopt zijn met een klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of niet-goedgekeurd geneesmiddel of apparaat (anders dan het geneesmiddel in dit onderzoek) of die op dit moment deelnemen aan een ander type medisch onderzoek, dat wetenschappelijk of medisch niet combineerbaar wordt geacht met dit onderzoek.

8. Patiënten met een diagnose of anamnese van een andere mogelijke etiologie van dementie, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, neurodegeneratieve stoornissen.

9. Patiënten die bij bezoek 1 acetylcholinesteraseremmers (ACHEI*s), memantine en/of andere geneesmiddelen gebruikt hebben voor Ziekte van Alzheimer gedurende <2 maanden of die <4 weken een stabiele dosis van deze geneesmiddelen gebruiken, of patiënten bij wie het, naar de mening van de onderzoeker, onwaarschijnlijk is dat zij de komende 6 maanden op een stabiel behandelingschema blijven. Opmerking: Patiënten die kortgeleden gestopt zijn met ACHEI*s en/of memantine, moeten ten minste 4 weken voor bezoek 1 gestopt zijn. Patiënten die niet behandeld zijn/worden met geneesmiddelen tegen Alzheimer komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

10. Patiënten met frontotemporale dementie, Lewy-body-dementie, vasculaire dementie, ziekte van Huntington of bijkomende ziekte van Parkinson, progressieve supranucleaire paralyse (PSNP) of andere motorische aandoeningen of actieve auto-immuun of neuro-immunologische aandoeningen die dementie of cognitieve stoornissen kunnen veroorzaken.

11. Patiënten met B12 <200 pmol/l (<148 pmol/l) of folaat <7,5 nmol/l (<3,3 ng/ml), wijzend op vitaminedeficiëntie.

12. Patiënten met significante retina-afwijkingen:

morfologische retina-afwijkingen (op grond van 3-velds visuele fotografie en optical coherence tomography (OCT))

- significante (matige tot ernstige) droge, of alle vormen van niet-behandelde, natte, leeftijdsgebonden macula-degeneratie
- andere significante retina-aandoeningen (zoals diabetische retinopathie)
- vaatafsluitingen in de retina die visuele consequenties hebben
- klinisch significant epiretinaal membraan (of macula pucker) of een klinisch significant gat in de macula

functionele stoornissen, zoals:

- een gecorrigeerde gezichtsscherpte van minder dan 20/40 in beide ogen, gemeten met het ETDRS-systeem
- VFQ-25 met een globale score van minder dan 70 op baseline
- verhoogde intra-oculaire druk (niet behandeld glaucoom)

De definities van de oftalmologische diagnostische criteria en exclusiecriteria staan beschreven in de handleiding (Manual of Operations), die aan alle onderzoekscentra wordt toegestuurd.

13. Patiënten met een anamnese van een ernstige infectieziekte van de hersenen in de laatste 5 jaar, met inbegrip van meningitis, encefalitis.

14. Patiënten met ernstig of recidiverend schedeltrauma dat klinisch relevant is voor de onderzochte aandoening (dat wil zeggen, met permanente neurologische of cognitieve gevolgen).

15. Aanvang van dementie na een hartoperatie of hartstilstand.

16. Afwijkende schildklierfunctie: TSH buiten de normale spreiding 0.3-5.6 mIE/l. (Opmerking: patiënten met een stabiele behandeling voor hypothyreoïdie en met normale TSH-waarden komen wel in aanmerking voor deelname.)

17. Diagnose of anamnese van cerebrovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld beroerte, TIA), ernstige stenose van de arteria carotis, hersenbloeding, intracraniële tumor, subarachnoïdale bloeding of subduraal hematoom die een rol kunnen spelen bij de huidige cognitieve of functionele status van de patiënt, die adequate deelname aan het onderzoek in de weg staan of die de gezondheid nadelig kunnen beïnvloeden.

18. Patiënten bij wie in de afgelopen 6 maanden voor de geplande scan bij bezoek 2 een PET-scan is verricht.

19. Patiënten die onder controle staan voor straling wegens beroepsmatige blootstelling aan ioniserende straling of blootstelling binnen de laatste 12 maanden aan ioniserende straling in een wetenschappelijk onderzoek.

20. Meer dan 4 ARIA-Hs op T2*-gewogen *gradient-recalled* echosequenties (ongeacht hun anatomische of diagnostische karakterisering als *mogelijk* of *zeker*), een enkel gebied van oppervlakkige siderose of eerdere aanwijzingen voor macro-bloeding.

21. Aanwijzingen voor ARIA-E of diepe witte stof-laesies die zich presenteren als hyperintense gebieden op de FLAIR-sequentie op de MRI-scans van bezoek 2. Opmerking: Patiënten die aan de kwalificatiecriteria m.b.t. de MRI lezing binnen 6 maanden voor begin studie en als de selectie criteria bevestigd of gekwalificeerd zijn door de centrale 'reader vendor' (IXICO), kunnen in de studie beginnen zonder dat een nieuwe MRI scan gemaakt hoeft te worden.

22. Specifieke of klinisch relevante bevindingen bij MRI die, naar het oordeel van de onderzoeker na overleg met de sponsor (indien nodig), de patiënt uitsluiten van deelname, die invloed kunnen hebben op de huidige cognitieve of functionele achteruitgang van de

patiënt, die een adequate deelname aan het onderzoek in de weg staan of die invloed kunnen hebben op de toestand tijdens het onderzoek (bijvoorbeeld hersentumoren of andere niet-vasculaire structurele afwijkingen zoals hydrocefalus) gebaseerd op een lokale lezing van de MRI.

23. Anamnese van een primaire of recidiverende maligne aandoening binnen de laatste 5 jaar, met uitzondering van operatief verwijderd plaveiselcelcarcinoom in situ of basaliom van de huid, cervixcarcinoom in situ, prostaatscarcinoom in situ met normaal prostaatspecifiek antigeen (PSA) na resectie.

24. Anamnese van klinisch significante cardiovasculaire of renale aandoeningen.

25. Diastolische bloeddruk ≥ 95 en systolische bloeddruk ≥ 160 in zittende houding na ten minste 5 minuten rust.

26. Anamnese van insulten, ongeacht de aard. (Opmerking: Patiënten die op de kinderleeftijd een koortsstuip hebben gehad, komen wel in aanmerking voor deelname.)

27. Anamnese van klinisch significant schedeltrauma of klinisch significant, onverklaard bewustzijnsverlies binnen de laatste 5 jaar (naar het oordeel van de onderzoeker na overleg met de sponsor).

28. Patiënten met een depressieve stoornis (MDD) volgens de depressiemodule van het Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) OF patiënten met een psychiatrische aandoening op baseline, gedefinieerd volgens DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) tekstrevisie (TR) criteria, naar het oordeel van de onderzoeker. (Opmerking: Patiënten op een stabiele dosis antidepressiva en/of anxiolytica komen wel in aanmerking voor deelname.)

29. Patiënten met suïcidale gedachten volgens de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), of met een suïcidepoging in de laatste 15 jaar.

30. Anamnese van schizofrenie, bipolaire stoornis of andere, ernstige psychiatrische aandoening.

31. Bekende anamnese van misbruik van, of verslaving aan alcohol of drugs (volgens de definitie van de DSM-IV-TR) binnen 5 jaar voor het onderzoek.

32. Patiënten met chronisch leveraandoening, aangetoond door afwijkingen in de leverfunctiewaarden (bij bezoek 1 alaninetransaminase (ALT/SGPT) > 2 maal de bovengrens van normaal (ULN) van het betreffende laboratorium, aspartaattransaminase (AST/SGOT) > 3 maal ULN, of totale bilirubinewaarden > 2 maal ULN, of andere symptomen van leverziekten.

33. Patiënten met verminderde nierfunctie bij bezoek 1, met een creatinineklaring < 30 ml/min (berekening van de creatinineklaring volgens Cockcroft-Gault).

34. Anamnese van onstabiel astma, onstabiel COPD (chronische obstructieve longziekte) of andere chronische respiratoire aandoeningen. (Opmerking: Patiënten met stabiele aandoeningen komen wel in aanmerking voor deelname.)

35. Bekende positieve HIV-status (humaan immunodeficiëntievirus) of anamnese van syfilisinfectie.

36. Een klinisch significante afwijking in het 12 afleidingen-ECG, zoals compleet hartblok, bradycardie (hartfrequentie < 50 slagen per minuut), tachycardie (hartfrequentie ≥ 95 slagen per minuut), sinuspauses > 2 seconden, tweede- of derdegraads hartblok, QTc > 450 msec voor mannen of QTc > 470 msec voor vrouwen (het ECG wordt afgenomen na ten minste 5 minuten rust). Opmerking: patiënten met een hartslag van 45-50 slagen per minuut, en een bekende voorgeschiedenis van bradycardia, en/of een voorgeschiedenis van extreme lichaamsbeweging in het verleden, of patiënten met een adequate dosis van betablokkers kunnen geïnccludeerd worden als de patient geen symptomen heeft die geassocieerd zijn met

45-50 hartslagen per minuut.

37. Patiënten die behandeld zijn met een experimenteel kleinmoleculair middel met anti-amyloïd eigenschappen binnen 1 jaar voor het onderzoek of patiënten die deelnemen aan een onderzoek met actieve of passieve immunisatie tegen amyloïd als de patiënt is ingedeeld in de actieve behandelarm.

38. Patiënten met een medische aandoening die behandeld moet worden met warfarine, heparine of acenocoumarol.

39. Patiënten met een medische aandoening die een twee- of drievoudige behandeling met een antiplaatjesmiddel vereist (bijvoorbeeld een combinatie van aspirine en clopidogrel en/of cilostazol). Opmerking: enkelvoudige antiplaatjesbehandeling is geen criterium voor exclusie.

40. Patiënten die niet in staat zijn om orale geneesmiddelen in hun geheel door te slikken.

41. Patiënten met contra-indicaties voor een 1,5T of 3T MRI-scan, bijvoorbeeld patiënten met ferromagnetische implantaten die niet verwijderd kunnen worden (zoals een cardiale pacemaker), aneurysmaclips of andere vreemde lichamen, of patiënten met claustrofobische symptomen die een contra-indicatie vormen voor een MRI-scan.

42. Overgevoeligheid voor florbetapir F18.

43. Patiënten die allergisch zijn voor alle lokale anesthetica.

44. Patiënten die in het ziekenhuis werken en direct betrokken zijn bij het onderzoek, of die directe familie zijn van ziekenhuismedewerkers die direct betrokken zijn bij het onderzoek. Met directe familie worden bedoeld: echtgenoten, ouders, kinderen, broers of zusters (biologisch of wettelijk geadopteerd).

45. Verzorger, studiepartner of patiënten die medewerkers van Lilly zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-12-2012

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Florbetapir (18F)
Generieke naam: -
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LY2886721
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-06-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2013
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	EUCTR2011-005217-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01561430
CCMO	NL39540.056.12