

Een dubbelblind, placebogecontroleerd proof-of-concept-onderzoek met een selectieve p38-MAP-kinase-alfa-remmer, neflamapimod, toegediend gedurende 24 weken bij proefpersonen met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 21-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Eindpunten onderzoek Primaire eindpunt voor de werkzaamheid:* gecombineerde verandering in de z-scores van het totale geheugen en het vertraagde geheugen op de HVLT-R bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

proof-of-concept-onderzoek met een neflamapimod bij ziekte van Alzheimer

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

lichte vorm van de ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: WORLDWIDE CLINICAL TRIALS d.o.o.

Overige ondersteuning: EIP Pharma LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Een dubbelblind, lichte vorm van de ziekte van Alzheimer, neflamapimod, proof-of-concept-onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt voor de werkzaamheid:

* gecombineerde verandering in de z-scores van het totale geheugen en het vertraagde geheugen op de HVLT-R bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* veranderingen in het totale en het vertraagde geheugen samen in WMS bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in CDR bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in MMSE bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in biomarkers in het ruggenmergvocht (totale tau, p-tau181, A*1-40, A*1-42, neurofilament lichte keten) in met neflamapimod behandelde

proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op basis van de klinische ervaring tot op heden bij hogere dosissen en de resultaten van toxicologische studies bij dieren wordt verwacht dat de dosis neflamapimod van 40 mg tweemaal daags en lager goed wordt verdragen en dat het risico van geneesmiddeltoxiciteit laag is.

Met het consistente effect op het herinneringsdeel van het episodisch geheugen in de twee studies en de bevestiging met gebruikmaking van twee verschillende beoordelingsinstrumenten bij verschillende patiëntenpopulaties, leveren de klinische gegevens van fase 2a voorlopig bewijs dat neflamapimod farmacologisch werkzaam is op een wijze die strookt met de wetenschappelijke onderbouwing en met preklinische gegevens die duiden op de mogelijkheid van omkering van de synaptische disfunctie in de hippocampus. Het doel van de huidige studie is derhalve om een *proof-of-concept* (bewijs van het concept) voor neflamapimod te leveren door de fase 2a-resultaten van de verbetering van de episodisch geheugenfunctie in een placebogecontroleerde studie te herhalen. Daarnaast zal er een algemene klinische meting van cognitie en functie (Clinical Dementia Rating Scale (CDR); klinische beoordelingsschaal voor dementie) worden beoordeeld zowel om te bepalen of er aanwijzingen zijn voor verbetering alsook voor het schatten van mogelijke behandelingseffecten ter ondersteuning van de onderzoeksopzet van fase 3.

Doel van het onderzoek

Eindpunten onderzoek

Primaire eindpunt voor de werkzaamheid:

* gecombineerde verandering in de z-scores van het totale geheugen en het vertraagde geheugen op de HVL-T-R bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

Secundaire eindpunten:

* veranderingen in het totale en het vertraagde geheugen samen in WMS bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in CDR bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in MMSE bij met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

* veranderingen in biomarkers in het ruggenmergvocht (totale tau, p-tau181,

A*1-40, A*1-42, neurofilament lichte keten) in met neflamapimod behandelde proefpersonen vergeleken met proefpersonen die de placebo kregen.

Onderzoeksopzet

Onderzoeks-procedures en methoden

Dit is een Fase 2, in meerdere locaties uitgevoerd, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, proof-of-concept onderzoek van neflamapimod 40 mg of uiterlijk identieke placebo, tweemaal daags gedurende 24 weken toegediend aan proefpersonen met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer.

Na de afronding van de procedures voor geïnformeerde toestemming komen de proefpersonen in de screeningsfase van het onderzoek. Er worden twee screeningsbezoeken gepland zodat de meeste screeningsprocedures kunnen worden afgerond en geëvalueerd tijdens het eerste bezoek voordat tijdens screeningsbezoek 2 de lumbaalpunctie voor het afnemen van het ruggenmergvocht wordt uitgevoerd.

Wanneer is bevestigd dat de persoon in aanmerking komt en vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, worden de proefpersonen willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan behandeling met placebo of neflamapimod. Noch de onderzoekers, noch de proefpersonen weten welke behandeling is toegewezen.

De dosistoediening begint op dag 1 na de afronding van alle baseline-procedures. Tijdens de behandelingsperiode komen de proefpersonen op dag 21, 42, 84, 126 en 168 naar de kliniek.

De bepaling van het episodische geheugen en andere cognitieve evaluaties worden bij de baseline uitgevoerd en op dag 42, 84 en 168.

Er wordt bij screeningsbezoek 2 en op dag 168 een lumbaalpunctie uitgevoerd en ruggenmergvocht afgenomen.

De nacontrole is ongeveer 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, worden de proefpersonen willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan behandeling met placebo of neflamapimod. Noch de onderzoekers, noch de proefpersonen weten welke behandeling is toegewezen.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van neflamapimod

Tot op heden hebben ongeveer 175 proefpersonen neflamapimod ontvangen in een tweemaal daagse dosis van maximaal 750 mg en gedurende ten hoogste 3 maanden. Dat betekent dat alle mogelijke bijwerkingen mogelijk niet bekend zijn. Net als

met elk nieuw geneesmiddel bestaat het risico dat er zeldzame of onverwachte bijwerkingen optreden. Bijna alle geneesmiddelen, zowel de oude als de nieuwe, kunnen ernstige reacties veroorzaken.

In eerdere klinische onderzoeken dan de onderzoeken die zijn uitgevoerd bij proefpersonen met ZA waren hoofdpijn, verkoudheid, gastro-enteritis (ontsteking in het spijsverteringskanaal), diarree en slapeloosheid de meest gemelde bijwerkingen. Gastro-enteritis en diarree, die voornamelijk licht waren, lijken de sterkste relatie te hebben met de behandeling met neflamapimod.

25 proefpersonen met de ziekte van Alzheimer hebben in 2 verschillende onderzoeken met een verschillende behandelduur (6 of 12 weken) doseringen gekregen. Daarbij werd tweemaal daags een dosis van 40 en 125 mg neflamapimod toegediend. Met uitzondering van 1 proefpersoon, die vroegtijdig stopte, hebben alle andere proefpersonen hun geplande doseringsperiode voltooid.

De mogelijke bijwerkingen die u kunt krijgen en die optraden tijdens deze 2 onderzoeken zijn onder meer:

- * slaperig of suf voelen
- * dunne ontlasting
- * overgeven

In een eerder onderzoek bij proefpersonen met reumatoïde artritis die een 5 maal hogere neflamapimod-dosis kregen dan de dosis die u zult krijgen, kreeg ongeveer 1 op de 7 patiënten afwijkingen in de bloedtesten van de leverfunctie. Hoewel dergelijke afwijkingen in de leverfunctietesten niet werden gezien bij de doseringen die in het ZA-onderzoek werden gebruikt.

Risico's voor een ongeboren kind

Vrouwen

Er is momenteel geen informatie over dit onderzoeksgeneesmiddel bij de mens met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding

Mannen

Neflamapimod kan schade toebrengen aan het ongeboren kind.

Onbekende risico 's

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

Risico's van placebo

Als u in de groep bent die een placebo krijgt (de medisch niet-werkzame stof), kunnen uw indicatiesymptomen niet verbeteren of zelfs verslechteren.

Allergische reacties

Bij het innemen van geneesmiddelen is er een kans op allergische reacties. Als u een zeer ernstige allergische reactie heeft, kan uw leven in gevaar zijn.

Bepaalde symptomen van allergische reacties bestaan uit een jeukende huiduitslag (urticaria) of zwelling van de keel waardoor het moeilijk is om te ademen.

Bloedafname

De risico's van bloedafname zijn flauwvallen en pijn, blauwe plekken, zwelling of in zeldzame gevallen een infectie op de plek waar de naald werd ingebracht.

Deze ongemakken zijn kort en van tijdelijke aard.

De totale hoeveelheid die tijdens uw deelname van 24 weken aan dit onderzoek wordt afgenomen, is 74,5 ml (ofwel 5 eetlepels).

Lumbaalpunctie:

Een LP (ook wel ruggenprik genoemd) is het inbrengen van een naald in het ruggenmergkanaal om ruggenmergvloeistof voor tests af te nemen. In de meeste gevallen wordt de patiënt gevraagd om te zitten en voorover te buigen of op een onderzoekstafel te gaan liggen. Nadat de huid van de onderrug is verdoofd, wordt de naald in het ruggenmerg ingebracht. Voor de meeste mensen veroorzaakt een lumbaalpunctie geen ernstige problemen; de meest voorkomende bijwerking is hoofdpijn. In zeldzame gevallen, als de hoofdpijn niet binnen een paar dagen verdwijnt, kan dit veroorzaakt worden doordat ruggenmergvloeistof lekt uit de punctieplaats. Dit kan worden behandeld met een 'bloedinjectie' (een kleine hoeveelheid van uw bloed wordt in de punctieplaats geïnjecteerd). Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn pijn op de plaats waar de naald is ingebracht, pijn in rug, nek of schouder. Deze kunnen worden behandeld en nemen meestal na verloop van tijd af. Andere complicaties, zoals lage bloeddruk, duizeligheid, bloeden in het ruggenmergkanaal of een infectie van de ruggenmergvloeistof zijn zeer zeldzaam en kunnen behandeling in het ziekenhuis vereisen.

Elektrocardiogram

Mogelijke bijwerkingen zijn huidirritatie van de ECG-elektrodeplakkers of pijn bij het verwijderen van de plakkers.

Contactpersonen

Publiek

WORLDWIDE CLINICAL TRIALS d.o.o.

Ulica grada Vukovara 284 Zagreb
Zagreb 10000
HR

Wetenschappelijk

WORLDWIDE CLINICAL TRIALS d.o.o.

Ulica grada Vukovara 284 Zagreb
Zagreb 10000

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. Mannen en vrouwen met een leeftijd van 55 tot en met 85 jaar.
2. moet bereid en in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven.
3. moet een lichte cognitieve handicap (Mild Cognitive Impairment, MCI) hebben of een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer met bewijs van progressie (*lichte AD*), zoals gedefinieerd door het volgende:
 - a. globale CDR-score van 0,5 of 1,0, met CDR-geheugen-subscore van minstens 0,5.
 - b. MMSE-score loopt van 20 tot en met 28.
 - c. positieve biomarker voor de ziekte van Alzheimer, zoals gedefinieerd door een in het ruggenmergvocht gemeten A*1-42 onder de limiet en fosfo-tau boven de limiet voor de in het onderzoek gebruikte assay en bepaald door het centrale laboratorium.
4. bevindingen vanuit een CT-scan (computertomografie) of MRI-scan (magnetische resonantie) minder dan 2 jaar voor de screening die compatibel zijn met de ziekte van Alzheimer en niet met andere pathologische processen die potentieel een verklaring kunnen zijn van de cognitieve handicap van de proefpersoon.
5. als de proefpersoon één geneesmiddel neemt voor de ziekte van Alzheimer (bijvoorbeeld donepezil of andere cholinesteraseremmers of memantine; dubbele medicatie is uitgesloten), is hij/zij al minstens 2 maanden vóór de baseline op een stabiele dosis en de dosis moet tijdens het onderzoek onveranderd blijven, tenzij vereist voor de bestrijding van bijwerkingen.
6. adequate visuele en auditieve capaciteiten voor het uitvoeren van alle aspecten van de cognitieve en functionele evaluaties.
7. moet betrouwbare informant of hulpverlener hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs dat de primaire grondslag voor de cognitieve handicap een andere neurodegeneratieve ziekte is dan de ziekte van Alzheimer, met inbegrip van, maar niet beperkt tot vasculaire dementie, dementie met Lewy-lichaampjes en de ziekte van Parkinson.
 2. suïcidaal gedrag, gedefinieerd als actieve suïcidale gedachten minder dan 6 maanden voor de screening of bij de baseline, gedefinieerd als het met ja beantwoorden van punt 4 of 5 op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) of een zelfmoordpoging in de voorgaande 2 jaar, of naar de mening van de onderzoeker met een ernstig zelfmoordrisico.
 3. eerder doorgemaakte ernstige en actieve psychiatrische stoornis, matige tot ernstige symptomen van depressiviteit en/of een andere gelijktijdig optredende medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk de veiligheid en/of de inachtneming van de onderzoeksvereisten in gevaar kunnen brengen.
 4. diagnose van drugs- en/of alcoholmisbruik in de afgelopen 2 jaar.
 5. doorgemaakte kanker in de afgelopen 5 jaar, behalve basocellulair carcinoom, plaveiselcelcarcinoom, prostaatkanker of carcinoom in situ zonder aanzienlijke progressie over de afgelopen 2 jaar.
 6. slecht gecontroleerde klinisch significante medische ziekte, zoals hypertensie (bloeddruk >180 mmHg systolisch of 100 mmHg diastolisch); myocardinfarct minder dan 6 maanden geleden; niet-gecompenseerd congestief hartfalen of andere significante cardiovasculaire, long-, nier- of leveraandoening, besmettelijke ziekte, immuunstoornis, of metabolische/endocriene aandoeningen of andere ziekte waardoor behandeling met p38 mitogen geactiveerd eiwit (MAP) kinaseremmer en/of evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de medicatie niet mogelijk zou zijn.
 7. eerder doorgemaakte B12-afwijking in serum, anemie met hemoglobine ≤ 10 g/dL, abnormale schildklierfunctie, elektrolytafwijkingen of positieve syfilis-serologie die niet is gecorrigeerd en/of anderszins aangepakt.
 8. eerder doorgemaakte epilepsie of onverklaarbare toevallen in de afgelopen 5 jaar.
 9. aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $> 3 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN), bilirubine totaal $> 2 \times$ ULN, en/of Internationale genormaliseerde verhouding (INR) $> 1,5$.
 10. bekend humaan immunodeficiëntie-virus, hepatitis B, of actieve virusinfectie met hepatitis C.
 11. proefpersoon heeft minder dan 3 maanden of 5 maal de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel, wat het langste is, deelgenomen aan een onderzoek van een onderzoeksgeneesmiddel vóór de inschrijving voor deze studie.
 12. mannelijke proefpersonen met vrouwelijke partners die een kind kunnen krijgen en die niet bereid of in staat zijn om zich te houden aan de vereisten voor anticonceptie zoals gespecificeerd in het protocol.
 13. vrouwelijke proefpersonen die nog niet menopauzaal zijn of geen hysterectomie of tweezijdige oöforectomie/ovariotomie hebben ondergaan.
- * Als een vrouwelijke proefpersoon in het afgelopen jaar menopauzaal is geworden, moet bij de screening een zwangerschapstest worden uitgevoerd en moet de deelnemer bereid zijn om zich te houden aan de vereisten voor anticonceptie zoals gespecificeerd in het protocol. Dergelijke proefpersonen met een positieve zwangerschapstest in urine of serum komen niet

in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

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:	14-05-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	neflamapimod
Generieke naam:	neflamapimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

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	EUCTR2017-004388-11-NL
CCMO	NL64424.056.18