

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, 16 weken durend onderzoek naar de cognitieve effecten van de orale P38*-kinase-inhibitor neflamapimod bij dementie met Lewy-lichaampjes (DLB)

Gepubliceerd: 22-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel is het evalueren van het effect van neflamapimod op het cognitief functioneren zoals bepaald door een onderzoeksspecifieke neuropsychologische testbatterij (NTB) bestaande uit:* De Cogstate Detection test (DET)* De Cogstate...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49197

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek van Neflamapimod te bepalen bij proefpersonen met DLB.

Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, neurodegeneratieve ziekte

Aandoening

Dementia with Lewy Bodies (DLB)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EIP Pharma Inc.

Overige ondersteuning: EIP Pharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Onderzoek van Neflamapimod bij DLB.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

* Verandering in de samengestelde score van de NTB, met inbegrip van beoordelingen van aandacht, uitvoerende functies en visuospatiale functies, bij met neflamapimod behandelde proefpersonen in vergelijking met de met placebo behandelde proefpersonen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Verandering in CDR-SB bij met neflamapimod behandelde proefpersonen in vergelijking met de met placebo behandelde proefpersonen.

* Verandering in MMSE bij met neflamapimod behandelde proefpersonen in vergelijking met de met placebo behandelde proefpersonen.

* Verandering in NPI-10-domeinen bij met neflamapimod behandelde proefpersonen in vergelijking met de met placebo behandelde proefpersonen.

* Verandering in de scores voor *immediate recall* (onmiddellijk herinneren),

delayed recall (later herinneren) en *recognition* (herkenning) van de

International Shopping List Test bij met neflamapimod behandelde proefpersonen

in vergelijking met de met placebo behandelde proefpersonen.

* Verandering in Timed Up and Go Test.

* Verandering in EEG-parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd wetenschappelijk onderzoek ter vergelijking van de mate van verbetering op het gebied van geheugen en aandacht bij patiënten met milde tot matige DLB na inname van neflamapimod of placebo.

U krijgt het onderzoeksmiddel (neflamapimod of de placebo) in de vorm van capsules die u via de mond met voedsel moet innemen; tweemaal daags als u minder dan 80 kg weegt of driemaal daags als u 80 kg of meer weegt. De duur van het onderzoek bedraagt 16 weken.

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel neflamapimod is, als het aan patiënten met dementie met Lewy-bodies (DLBB) wordt gegeven. Buiten een onderzoek kan neflamapimod nog niet door artsen worden voorgeschreven.

In dit wetenschappelijk onderzoek wordt een nieuw onderzoeksmiddel met de naam neflamapimod getest voor de behandeling van milde tot matige DLB. Met andere woorden: neflamapimod wordt in de VS nog niet als geneesmiddel verkocht omdat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) nog geen goedkeuring heeft gegeven voor het op de markt brengen van dit middel. Neflamapimod is een experimenteel geneesmiddel; *experimenteel* betekent dat de werking ervan nog niet is bevestigd door klinische onderzoeken bij DLB-patiënten en daarom is het middel nog niet goedgekeurd door de Amerikaanse FDA, het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of andere regelgevende instanties. Dit fase 2-onderzoek wordt uitsluitend uitgevoerd voor onderzoeksdoeleinden en is nodig om goedkeuring aan te vragen voor het op de markt brengen van neflamapimod bij regelgevende instanties over de hele wereld (zoals de FDA).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het evalueren van het effect van neflamapimod op het cognitief functioneren zoals bepaald door een onderzoeksspecifieke neuropsychologische testbatterij (NTB) bestaande uit:

* De Cogstate Detection test (DET)

* De Cogstate Identification test (IDN)

- * De Cogstate One Card Learning test (OCL)
- * De Cogstate One Back test (ONB)
- * De Letter Fluency Test
- * De Category Fluency Test (CFT)

De secundaire doelstellingen zijn:

- * Het evalueren van de effecten van neflamapimod op basis van de door de informant/verzorger uitgevoerde evaluatie van cognitie en functioneren, zoals bepaald door de Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB).
- * Het beoordelen van de effecten van neflamapimod op de algemene cognitie, zoals bepaald door de Mini Mental State Examination (MMSE).
- * Het beoordelen van de effecten van neflamapimod op het episodisch geheugen, zoals bepaald door de International Shopping List Test (ISLT).
- * Het beoordelen van de effecten van neflamapimod op geselecteerde domeinen van de 10-item Neuropsychiatric Inventory (NPI-10), waaronder depressie (dysforie), angst, hallucinaties en agitatie/agressie.
- * Het evalueren van de effecten van neflamapimod op de motorische functie zoals bepaald door de Timed Up and Go Test (TUG).
- * Het evalueren van de effecten van neflamapimod op kwantitatieve elektro-encefalografie (EEG) -parameters.

Onderzoekopzet

Dit is een Fase 2, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, proof-of-principle onderzoek naar neflamapimod versus een uiterlijk identieke placebo (gerandomiseerd in een verhouding van 1:1), toegediend met voedsel gedurende 16 weken bij proefpersonen met DLB.

Proefpersonen die minder dan 80 kg wegen, krijgen 2 capsules per dag (verdeeld in doses) en proefpersonen die 80 kg of meer wegen, krijgen 3 capsules per dag (verdeeld in doses). Proefpersonen die 2 capsules per dag krijgen, krijgen tweemaal daags (b.i.d.) 1 capsule met voedsel (d.w.z. met de ochtend- en avondmaaltijden); ofwel neflamapimod 40 mg of placebo. Proefpersonen die 3 capsules per dag krijgen, krijgen driemaal daags (t.i.d.) 1 capsule met voedsel (d.w.z. met de ochtend-, middag- en avondmaaltijden); ofwel neflamapimod 40 mg of placebo. De doses moeten ten minste 3 uur na elkaar worden ingenomen. Na voltooiing van de procedures van geïnformeerde toestemming beginnen de proefpersonen aan de Screeningsfase van het onderzoek.

Er worden één tot twee Screeningsbezoeken gepland tijdens welke een veiligheidsscreening wordt uitgevoerd, een oefen-NTB wordt afgenomen en de vereiste diagnose en cognitieve stoornis wordt bevestigd. De Screening wordt uitgevoerd binnen 21 dagen vóór Baseline (Dag 1). Indien een DaTscan* vereist is om de geschiktheid voor het onderzoek vast te stellen, kan de Screening mogelijk worden verlengd tot 35 dagen.

Zodra de geschiktheid is bevestigd en voordat de eerste dosis van het onderzoeksmiddel wordt toegediend, worden de proefpersonen willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan placebo of neflamapimod voor de 16 weken durende behandelingsperiode. Onderzoekers en proefpersonen worden geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Gerandomiseerde proefpersonen worden

gestratificeerd naar de score voor *total recall* (totaal herinneren) van de ISLT (International Shopping List Test) bij Baseline (< 21 vs. >21), d.w.z. naar of patiënten bij Baseline wel of geen episodische geheugenstoornis hebben. Proefpersonen ontvangen het onderzoeksmiddel gedurende 16 weken. De toediening van de dosis begint op Dag 1 na voltooiing van alle baseline-procedures. Tijdens de 16-weekse behandelingsperiode komen de proefpersonen in de eerste maand elke 2 weken terug naar het ziekenhuis en daarna elke 4 weken. Er wordt een laatste onderzoeksbezoek (d.w.z. controlebezoek) uitgevoerd 2 weken (+/-3 dagen) na afloop van de behandeling met het onderzoeksmiddel of na het bezoek in verband met de voortijdige beëindiging (Early Termination; ET).

De NTB, ISLT en NPI-10 worden afgenomen bij Screening, Baseline (Dag 1), in Week 4 (Dag 28), Week 8 (Dag 56) en Week 16 (Dag 112) of tijdens ET in geval van voortijdige beëindiging. De CDR-SB en TUG worden afgenomen bij Baseline (Dag 1), in Week 8 (Dag 56) en Week 16 (Dag 112) of tijdens ET. De MMSE wordt afgenomen bij Screening, Baseline (Dag 1), in Week 8 (Dag 56) en Week 16 (Dag 112) of tijdens ET. EEG*s worden uitgevoerd bij Baseline (Dag 1) en in Week 16 (Dag 112) of tijdens ET. Monsters voor biomarkers in plasma worden afgenomen bij Screening, Baseline (Dag 1) en in Week 16 (Dag 112) of tijdens ET.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zodra de geschiktheid is bevestigd en voordat de eerste dosis van het onderzoeksmiddel wordt toegediend, worden de proefpersonen willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan placebo of neflamapimod voor de 16 weken durende behandelingsperiode. Onderzoekers en proefpersonen worden geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Gerandomiseerde proefpersonen worden gestratificeerd naar de score voor >total recall> (totaal herinneren) van de ISLT (International Shopping List Test) bij Baseline (< 21 vs. >21), d.w.z. naar of patiënten bij Baseline wel of geen episodische geheugenstoornis hebben.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van neflamapimod
Neflamapimod kan bijwerkingen veroorzaken.

Tot nu toe zijn ongeveer 270 proefpersonen met neflamapimod behandeld met doses van maximaal 750 mg tweemaal daags, gedurende maximaal 6 maanden. In 3 verschillende onderzoeken werden in totaal 103 proefpersonen met de ziekte van Alzheimer behandeld met neflamapimod; de behandelingsduur verschilde (maximaal 24 weken) en er werden doses neflamapimod van 40 en 125 mg tweemaal daags onderzocht. Neflamapimod werd over het algemeen goed verdragen; alle proefpersonen hebben hun geplande behandelingsperiode voltooid, met uitzondering van 3 proefpersonen die de behandeling voortijdig hebben gestaakt. In deze 3 onderzoeken waren de vaakst voorkomende bijwerkingen:

* diarree (8%)

- * hoofdpijn (7%)
- * slaperigheid (5%)
- * vallen (5%)

Dit is het eerste onderzoek waarin neflamapimod wordt getest bij patiënten met DLB. Zelfs als u tijdens het onderzoek behoort tot de groep die het actieve geneesmiddel (neflamapimod, de medisch werkzame stof) krijgt, kan het zijn dat uw aan DLB gerelateerde symptomen niet verbeteren of zelfs verergeren. In klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd vóór de onderzoeken die zijn uitgevoerd bij proefpersonen met de ziekte van Alzheimer waren de meest gemelde ongewenste voorvallen hoofdpijn, verkoudheid, gastro-enteritis (misselijkheid/braken), diarree en slapeloosheid/insomnia. Misselijkheid/braken en diarree, die hoofdzakelijk mild van aard waren, blijken de sterkste samenhang met de neflamapimod-behandeling te vertonen. Daarnaast zijn afwijkende bloedwaarden die verband hielden met de leverfunctie waargenomen bij proefpersonen die met neflamapimod werden behandeld. Verhogingen tot 3 keer het normale bereik werden waargenomen bij 1 van de 95 proefpersonen met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer die werden behandeld met doses van 40 mg tweemaal daags, en bij 1 van de 7 proefpersonen met reumatoïde artritis die werden behandeld met een dosis van 250 mg tweemaal daags. We zullen tijdens het onderzoek periodiek bloedonderzoek uitvoeren om uw leverfunctie in de gaten te houden.

Neflamapimod, het onderzoeksmiddel, kan ook ongewenste effecten/bijwerkingen hebben die nu nog onbekend zijn.

Risico's voor een ongeboren kind

Het is niet bekend welke gevolgen dit onderzoeksmiddel heeft voor een ongeboren kind.

Bloedafnames

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

De risico's van het afnemen van bloed zijn flauwvallen en pijn, een blauwe plek, zwelling of een infectie op de plaats waar de naald in de huid wordt geprikt. Deze ongemakken duren meestal niet lang.

Risico's van de placebo

DLB 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. Deze reactie kan mild zijn, zoals huiduitslag of netelroos, maar ook ernstig, zoals ademhalingsproblemen door zwelling van de keel of shock waaraan u mogelijk kan komen te overlijden.

DaTscan*

Tijdens het maken van een DaTscan* wordt u blootgesteld aan straling door de

gebruikte chemische stof (joflupaan (123I)) en door de procedure zelf. Een DaTscan* kan ook hoofdpijn, misselijkheid, vertigo draaiduizeligheid (draaiduizeligheid; een gevoel dat u ronddraait of dat dingen om u heen draaien), een droge mond of duizeligheid veroorzaken. Deze reacties zijn tijdelijk en meestal mild tot matig van aard. Daarnaast zijn reacties op de injectie met de chemische stof (meestal roodheid van de huid, jeuk en pijn op de injectieplaats) gemeld. De bij een DaTscan* gebruikte chemische stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, wordt daarom aanbevolen om gedurende 6 dagen na de DaTscan* het geven borstvoeding te onderbreken, de moedermelk af te kolven en weg te gooien. Als u geneesmiddelen gebruikt die aan een dopaminetransporter binden, kan dit een negatieve invloed hebben op de scanbeelden.

De totale stralingsbelasting in dit onderzoek is ongeveer 12 mSv. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar.

Als u vaker meedoet aan wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met de onderzoeker of deelname op dit moment verstandig is. De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt, kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Dit risico is echter klein. Wel adviseren we u de komende tijd niet nogmaals aan een wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting mee te doen. Onderzoek of behandeling met straling om een medische reden is geen bezwaar.

MRI-scan

MRI-scanners maken gebruik van een grote magneet en radiogolven om beelden van uw lichaam te maken. Het maken van de scan duurt ongeveer 30 tot 60 minuten, afhankelijk van het lichaamsdeel dat wordt gescand. De effecten van de magnetische velden in een MRI-scanner zijn uitgebreid onderzocht. Er zijn geen risico's bekend van blootstelling aan magnetische velden. Voorafgaand aan een MRI-scan zal het MRI-personeel u een aantal vragen stellen om er zeker van te zijn dat er geen medische redenen zijn die u ervan weerhouden om een MRI te ondergaan. U mag geen MRI ondergaan als u een pacemaker, een metalen hartklep of een bepaald type metalen aneurysmaklem heeft. U mag geen MRI ondergaan als u een geïmplanteerde elektronische infusiepomp of ander metalen onderdeel in uw lichaam heeft. U moet plat op een tafel liggen die in een horizontale buis schuift die zich binnenin een grote magneet bevindt. Tijdens het maken van de MRI-scan kunt u zich opgesloten voelen in de nauwe ruimte en zult u harde bonkende geluiden horen. Voor sommige MRI-scans kan een contrastmiddel worden gebruikt. Dit contrastmiddel wordt in uw ader toegediend. Als u een afwijkende nierfunctie heeft, krijgt u geen contrastmiddel. Het komt niet vaak voor, maar u kunt een warm gevoel krijgen of pijn voelen in het gebied waar de naald in de huid wordt geprikt. Ook kunt u last krijgen van misselijkheid, braken of hoofdpijn. Ernstige allergische reacties die levensbedreigend kunnen zijn, komen zeer zelden voor.

Elektrocardiogram (ECG)

Een ECG wordt gebruikt om te controleren of er problemen zijn met de elektrische activiteit van het hart. Mogelijke bijwerkingen zijn huidirritatie

door de plakkers van de ECG-elektroden of pijn bij het verwijderen van de plakkers.

Elektro-encefalogram (EEG)

Een EEG wordt gebruikt om te controleren of er problemen zijn met de elektrische activiteit van de hersenen. Mogelijke bijwerkingen zijn huidirritatie door de plakkers van de EEG-elektroden of pijn bij het verwijderen van de plakkers. Bovendien duurt het lang om iemand op een EEG-apparaat aan te sluiten omdat er heel veel elektroden op uw hoofd moeten worden aangebracht en er diverse gels, zoutoplossingen en/of pasta's worden gebruikt om de elektroden op hun plaats te houden.

Contactpersonen

Publiek

EIP Pharma Inc.

210 Broadway, Suite 201 210 Broadway, Suite 201
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

EIP Pharma Inc.

210 Broadway, Suite 201 210 Broadway, Suite 201
Cambridge, MA 02139
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. Mannen en vrouwen van 55 jaar of ouder.
2. Proefpersoon of wettelijk geautoriseerde vertegenwoordiger van de proefpersoon is bereid en in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.
3. Vermoedelijke DLB en geïdentificeerde cognitieve deficiënties, volgens de huidige consensuscriteria (McKeith et al, 2017), in het bijzonder één essentiële klinische functie en een positieve DaTscan. Als de proefpersoon een negatieve DaTscan heeft, maar een historische, door PSG geverifieerde, RBD heeft, komt de proefpersoon ook in aanmerking.
4. MMSE-score van 15 t/m 28 tijdens de Screening.
5. Wordt momenteel behandeld met een cholinesterase-inhibitor, krijgt deze behandeling al meer dan 3 maanden en is ten minste 6 weken op een stabiele dosis, op het moment van randomisatie. De dosis van de cholinesterase-inhibitor mag gedurende het onderzoek niet worden gewijzigd, met uitzondering van het verlagen van de dosis vanwege redenen van verdraagbaarheid.
6. Normaal of gecorrigeerd gezichtsvermogen en gehoor, voldoende voor het uitvoeren van alle aspecten van de cognitieve en functionele beoordelingen.
7. Geen geschiedenis van leerproblemen die een belemmering zouden kunnen vormen voor het vermogen om de cognitieve testen uit te voeren.
8. Moet een betrouwbare informant of verzorger hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van een andere aanhoudende aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS) anders dan DLB, met inbegrip van maar niet beperkt tot, dementie na een beroerte, vasculaire dementie, ziekte van Alzheimer (AD) of ziekte van Parkinson (PD).
2. Suïcidaliteit, gedefinieerd als actieve suïcidale gedachten binnen 6 maanden vóór de Screening of bij Baseline, gedefinieerd als het met *ja* beantwoorden van item 4 of 5 op de C-SSRS, of geschiedenis van suïcidepoging in voorgaande 2 jaar, of, naar het oordeel van de onderzoeker, met een ernstig suïciderisico.
3. Aanhoudende ernstige en actieve psychiatrische aandoening en/of andere gelijktijdig optredende medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, een belemmering zou kunnen vormen voor de veiligheid en/of de naleving van de onderzoeksvereisten.
4. Diagnose van alcohol- of drugsgebruik in de voorgaande 2 jaar.
5. Slecht gecontroleerde klinisch significante medische ziekte, zoals hypertensie (bloeddruk >180 mmHg systolisch of 100 mmHg diastolisch), myocardinfarct binnen 6 maanden, ongecompenseerd congestief hartfalen of andere significante cardiovasculaire, pulmonale, renale, lever-, infectieuze ziekte,

afweerstoornis of metabole/endocriene stoornis of andere ziekte die een belemmering zou kunnen vormen voor de beoordeling van de geneesmiddelveiligheid.

6. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) $>2 \times$ de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN), totaal bilirubine $>1,5 \times$ ULN en/of internationale genormaliseerde ratio (INR) $>1,5$.

7. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus, infectie met hepatitis B-virus of actieve infectie met hepatitis C-virus.

8. Heeft vóór opname in dit onderzoek, minder dan 3 maanden of 5 halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel geleden (welke langer is), deelgenomen aan een onderzoek met een experimenteel geneesmiddel.

9. Geschiedenis van eerdere neurochirurgie van de hersenen.

10. Indien het een man betreft met (een) vrouwelijke vruchtbare partner(s): is niet bereid of niet in staat zich te houden aan de vereisten voor anticonceptie die in het protocol worden beschreven.

11. Indien het een vrouw betreft die niet 1 jaar of langer geleden de menopauze heeft bereikt of die geen hysterectomie of bilaterale oöforectomie/salpingo-oöforectomie heeft ondergaan: heeft een positief resultaat van een zwangerschapstest tijdens de Screening en/of is niet bereid of niet in staat zich te houden aan de vereisten voor anticonceptie die in het protocol worden beschreven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-09-2019
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neflamapimod
Generieke naam:	Neflamapimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
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	EUCTR2019-001566-15-NL
CCMO	NL70403.056.19