

Een fase 2, open-label, onderzoek ter evaluatie van het effect en veiligheid van obicetrapib bij deelnemers met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer (Hetero/homozygote dragers van ApoE4)

Gepubliceerd: 09-08-2021 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de farmacodynamiek (apolipoproteïnen/lipide deeltjes en cholesterol uitscheiding) van obicetrapib in het hersenvocht en plasma (apolipoproteïnen/lipide deeltjes) bij patiënten met een beginnende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51159

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Obicetrapib bij lichte vorm van Alzheimer (drager van ApoE4 risico gen)

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NewAmsterdam Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Industry (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: APOE4, cholesterol, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering van het baseline niveau van ApoA-I,

ApoE, kleine HDL deeltjes in het CSF en plasma ten opzichte van Dag 168.

Daarnaast wordt er ook gekeken naar ABCA-1 gedreven cholesterol uitstroom in CSF gemeten op Dag 168.

Secundaire uitkomstmaten

De verkennende farmacodynamische eindpunten zijn:

- De veranderingen van baseline niveau van Lipoproteïne en Alipoproteïne in plasma (LDL-C, TC, Non-HDL-C, TG, ApoB).
- De veranderingen van baseline niveau van Lipoproteïne en Alipoproteïne in hersenvocht en plasma (HDL-C, HDL-ApoE, ApoA-II)
- De veranderingen van baseline niveau in Alzheimer biomarkers in het hersenvocht (p-tau 181, Ab1-42, Ab1-40, Ab1-42/Ab1-40 ratio, NfL, Neurogranin, GFAP, sTREM2, YKL40, ontstekingsmarkers)
- De verandering van baseline niveau in Alzheimer Biomarkers in Plasma (tau and p-tau epitopes, Ab1-42, Ab1-40, Ab1-42/Ab1-40 ratio, NfL)
- De correlatie tussen de verandering tussen baseline niveaus in CSF p-Tau 181 en CSF ApoA-I, ApoE, en Cholesterol uitstroom capaciteit.

- De verandering van baseline levels in 24-Hydroxycholesterol and

27-Hydroxycholesterol in hersenvocht en Plasma

2. Verkennende eindpunten met betrekking tot cognitie:

- Ziekte progressie gemeten met de cognitieve-functionele samenstelling (CFC)

- MMSE score

3. Verkennend farmacokinetisch eindpunt

- Gemiddeld plasma niveau van obicetrapib in CSF en plasma

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een progressieve neurodegeneratieve aandoening gekenmerkt door cognitieve achteruitgang. De neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer zijn amyloid-plaques welke bestaan uit fibrillar beta amyloid peptides in het parenchym, en neurofibrillaire tangles bestaande uit geaggregeerd hypergefosforyleerd tau-eiwit dat zich in neuronen afzet.

Er zijn aanwijzingen dat het remmen van cholesterylestertransferproteïne (CETP)(obicetrapib) een gunstig effect kan hebben op de ziekte van Alzheimer; (1) een verstoord lipidenmetabolisme en transport speelt een belangrijk onderdeel in de pathofysiologie bij ziekte van Alzheimer, voornamelijk het apolipoproteïne E (ApoE) eiwit. De mogelijkheid van CETP om de lipoproteïne samenstelling in de hersenen te kunnen beïnvloeden, waaronder ApoE lipoproteïne niveaus, kan de lipoproteïne functie beïnvloeden en zo mogelijk bescherming bieden tegen cognitieve achteruitgang. (2) het remmen van CETP in plasma kan mogelijk het apolipoproteïne A-I (ApoA-I) doen toenemen. ApoA-I kan dan door de Blood-Brain Barrier (BBB) gaan, waardoor het cholesteroltransport in de hersenen mogelijk hersteld kan worden, wat we zien bij de ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de farmacodynamiek (apolipoproteïnen/lipide deeltjes en cholesterol uitscheiding) van obicetrapib in het hersenvocht en plasma (apolipoproteïnen/lipide deeltjes) bij patiënten met een beginnende (MCI/milde dementie) Ziekte van Alzheimer die drager zijn van hetero of homozygote ApoE4 gen.

De verkennende doelen van de studie zijn om het volgende te evalueren:

- Andere farmacodynamische markers van obicetrapib (additionele lipoproteïne, neurodegeneratie en ontsteking) in patiënten met een beginnende ziekte van Alzheimer.
- De cognitieve effecten van obicetrapib in patiënten met een beginnende ziekte van Alzheimer.
- De farmacokinetiek van obicetrapib in patiënten met een beginnende ziekte van Alzheimer.

Daarnaast wordt ook de veiligheid en de verdraagzaamheid van obicetrapib geëvalueerd in patiënten met een beginnende ziekte van Alzheimer.

Onderzoeksopzet

Deze studie wordt een proof-of-concept fase 2 studie in patiënten in een beginnende ziekte van Alzheimer. De studie is ontworpen om de farmacodynamiek, cognitieve effecten, farmacokinetica, veiligheid en verdraagzaamheid van obicetrapib te onderzoeken. Ongeveer 10-15 patiënten (heterozygoot of homozygoot dragers van het ApoE4 gen), in een vroeg stadium van de Ziekte van Alzheimer zullen dagelijks 10 mg obicetrapib in orale vorm innemen voor een periode van 24 weken.

De gehele studieduur voor een individuele patiënt is ongeveer 36 weken:

Screening 1-8 weken, Behandelperiode 24 weken, en een follow-up van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten komen op dag 1 naar de site (Visit 2) om de behandeling te starten. Ongeveer 10-15 patiënten ontvangen 10 mg obicetrapib dagelijks. Tijdens de behandelperiode van 24 weken zullen de patiënten elke dag een tablet oraal innemen (Dag 1 tot Dag 168). Elke 6 weken (+/- 6 dagen) dienen de patiënten terug naar de site te komen voor verdere onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

Obicetrapib is uitgebreid onderzocht volgens de standaardreeks testen volgens de richtlijnen van de International Council for Harmonization (ICH) richtlijnen, inclusief herhaalde dosis toxiciteit studies met een duur van maximaal 39 weken. Daarnaast is Obicetrapib onderzocht in 8 voltooide klinische studies, waarvan 6 fase 1 onderzoeken en 2 fase 2 onderzoeken. In totaal hebben 500 deelnemers Obicetrapib toegediend gekregen. In de Fase 1 studies hebben 159 deelnemers een eenmalige dosis van 5-150 mg obicetrapib toegediend gekregen en 76 deelnemers hebben opvolgende dosissen van 1-25 mg obicetrapib toegediend gekregen voor een periode van maximaal 28 dagen. In Fase 2 onderzoek hebben 268 patiënten doses van 1 tot 10 mg van obicetrapib voor een duur van 12 weken gekregen. Eenmalige doses van obicetrapib tot 150 mg en meerdere doses tot 25 mg toegediend over een periode van 28 dagen werden goed verdragen en veilig bevonden in deze studies. Er werden geen klinisch significante effecten gemeten op de volgende aspecten: vitale functie metingen (systolisch/diastolische

bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur), 12-lead elektrocardiogram (ECG), lichamelijke onderzoeken of bloedonderzoek. Er werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in de aldosteron-, natrium-, kalium- of bicarbonaat concentraties.

De last voor potentiële deelnemers is beperkt. Meedoen aan het onderzoek omvat tijd besteden aan de bezoeken naar het onderzoekscentrum, mogelijke ongemakken tijdens de MRI of lumbaal punctie procedures of bijwerkingen als gevolg van het innemen van de onderzoeksmedicatie zoals bijvoorbeeld hoofdpijn, misselijkheid en overgeven.

Contactpersonen

Publiek

NewAmsterdam Pharma B.V.

Gooimeer 2-35
Naarden 1411 DC
NL

Wetenschappelijk

NewAmsterdam Pharma B.V.

Gooimeer 2-35
Naarden 1411 DC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd tussen de 50-75 jaar tijdens de screeningsvisite.
2. Mannen, of vrouwen welke postmenopauzaal zijn of waarvoor het niet mogelijk is om kinderen te krijgen.
 - a. Vrouwen worden niet vruchtbaar geacht als zij voldoen aan een van de volgende criteria:
 - i. Vrouwen welke een hysterectomie of sterilisatie hebben ondergaan alvorens het tekenen van het ICF.
 - ii. Vrouwen welke postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als vrouwen boven de 55 jaar welke langer dan een jaar geleden voor het laatst ongesteld zijn geweest, of vrouwen jonger dan 55 waarbij tenminste 1 jaar of langer geleden de laatste ongesteldheid is geweest waarbij het FSH niveau in het bloed valt in de postmenopauzale range.
 - b. Mannen wiens partner vruchtbaar is moeten toestemmen om een effectieve anticonceptie methode te gebruiken vanaf screening tot zeker 90 dagen na het laatste bezoek. Effectieve methodes zijn anticonceptie methodes met een Pearl index of <1 , welke consistent en goed worden gebruikt (inclusief implanteerbare anticonceptiva, injecteerbare anticonceptiva, orale anticonceptiva, transdermale anticonceptiva, spiraaltjes, diafragma met zaaddodend middel, condooms voor mannen of vrouwen, cervicale kap of steriele partner)
3. Diagnose van de Ziekte van Alzheimer gebaseerd op het NIA-AA onderzoekscriteria.

Biomarker classificatie A+T+N+ or A+T+N- gebaseerd op:

 - a. CSF profiel consistent met de ziekte van Alzheimer (een A β 42 concentratie van <1000 pg/mL en phosphorylated tau (p-Tau) >19 pg/mL, of een ratio van p-Tau/A β 42 of ≥ 0.020 afgenomen tijdens de screening periode voor de eerste toediening van de studie medicatie of
 - b. Gedocumenteerd bewijs van een CSF profiel consistent met de ziekte van Alzheimer afgenomen in de voorgaande 12 maanden.
 - c. Een gedocumenteerde Amyloïde PET scan welke in de voorgaande 12 maanden is uitgevoerd.
4. AD klinische stage 3 of 3 gebaseerd op de NIA-AA onderzoekscriteria
 - a. CDR globale score van ≥ 0.5 and ≤ 1
 - b. MMSE score bij Screening en baseline ≥ 20
5. Begrijpt, spreekt, schrijft en leest de lokale taal vloeiend
6. Heeft een APOE genotype E4/E4 of E3/E4.
7. Patiënten moeten:
 - a. Niet eerder behandeld zijn met een goedgekeurde behandeling voor de ziekte van Alzheimer, met een redelijke verwachting dat, op basis van het beloop van de ziekte, de noodzaak van behandeling niet onmiddellijk is en dat de patiënt ook niet tijdens de duur van de studie deze behandeling zou moeten starten.
 - b. Op een stabiele toediening van goedgekeurde medicatie voor de behandeling van de Ziekte van Alzheimer, tenminste 3 maanden voor baseline. De dosis van de behandeling moet hetzelfde blijven tijdens deelname aan het onderzoek.

8. Patiënt en studiepartner moeten toestemming verlenen tot alle onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een neurologische of medische aandoening, anders dan de ziekte van Alzheimer, welke invloed kan hebben op cognitie: hoofd trauma, epileptische aandoening, neurodegeneratieve ziekte, hydrocephalus, cerebraal/spinaal hematoom, ontstekingsziekte, infectie van het centrale zenuwstelsel (bijv. encefalitis of meningitis), neoplasma, toxische blootstelling, stofwisselingsstoornis (inclusief hypoxische of hypoglycemische episodes) of endocriene stoornis, of enige significante medische aandoening, die naar mening van de onderzoeker, de deelname aan het onderzoek zou verbieden.
2. Een contra-indicatie om een MRI scan te ondergaan, op basis van het oordeel van de onderzoeker of radioloog.
3. MRI van de hersenen welke een significante abnormaliteit laten zien, inclusief, maar niet beperkt tot: bloeding of infarct $>1 \text{ cm}^3$, >3 , lacunaire infarcten, diepe witte stof laesies overeenkomend met een Fazekas-score van 3, hersenkneuzing, encefalomalacie, aneurysma, vasculaire malformatie, subduraal hematoom, hydrocephalus, ruimte innemende laesie (bijvoorbeeld een hersentumor of abces). Kleine incidentele meningeomen kunnen worden toegestaan, mits de PI beoordeeld dat dit is toegestaan.
4. Een voorgeschiedenis van een van deze volgende neurologische, psychiatrische of medische aandoeningen:
 - a. Hersenbloeding
 - b. Een Myocardinfarct of een instabiele angina in de afgelopen 12 maanden.
 - c. Type 1-diabetes en ongecontroleerde type 2-diabetes (hemoglobine A1c [HbA1c] $>8\%$)
 - d. Systemische bloeddruk $>150/90 \text{ mmHg}$ op 3 afzonderlijke bepalingen
 - e. Hyperaldosteronisme
 - f. Nier- of leverfunctiestoornissen
 - g. Huidig of eerdere hepatitis B-infectie (gedefinieerd als positieve test voor hepatitis B-oppervlak antigeen (HBsAg) en/of hepatitis B-kernantilichaam (anti-HBc). Deelnemers met immuniteit voor hepatitis B (indien door natuurlijke infectie gedefinieerd als negatief HBsAg, positief hepatitis B antilichaam [anti-HBs] en positief anti-HBc; indien door vaccinatie als negatief gedefinieerd HBsAg, negatieve anti-HCV en positieve anti-HBs) komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek
 - h. Bekende voorgeschiedenis of positieve test bij Screening op hepatitis C-virusantilichaam (anti-HCV)
 - i. Bekende voorgeschiedenis of positieve test bij screening op humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
 - j. Gediagnosticeerd met kanker met gemetastaseerd potentieel in de afgelopen 5 jaar anders dan: carcinoom in situ van de borst of baarmoederhals,

basaalcelcarcinoom van de huid welke volledig is verwijderd.

k. Ernstige depressieve episodes waarvoor de start van medicatie of een ziekenhuisopname noodzakelijk was in de afgelopen 90 dagen.

l. Aanwezigheid van wanen of hallucinaties

m. Een operatie heeft plaatsgevonden in de afgelopen 12 weken voor Screening .

5. Een van de volgende afwijkende labresultaten tijdens Screening

a. Klinisch significante 12-lead ECG afwijkingen, zoals beoordeeld door de PI of een cardioloog.

b. Elke serum chemistry waarde (bijv. aspartaataminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkalische fosfatase, creatinekinase [CK], totaal bilirubine enz.) >2x de boven limiet van normaal (ULN) op 2 bepalingen minder dan 2 weken van elkaar afgenomen.

c. Serum creatinine boven de ULN of een geschatte glomerular filtration rate (eGFR) <60mL/min

d. Aantal bloedplaatjes volgens de internationale genormaliseerde ratio (INR), protrombinetijd (PT) of gedeeltelijk tromboplastinetijd (PTT) buiten het normale bereik of een ander risico op verhoogde of ongecontroleerde bloeding.

e. Geen APOE4-allel drager (e.g. E3/E3, E2/E3, E2/E2).

6. Aanwezigheid voor een contra-indicatie voor een lumbaal punctie zoals bepaald door de hoofdonderzoeker.

7. Een andere significante medische aandoening welke, volgens de mening van de hoofdonderzoeker, deelname aan de studie verbiedt, zoals het niet kunnen verdragen van een MRI-scan of een lumbaalpunctie.

8. Het nemen van een van de volgende medicaties:

a. Antipsychotica, inclusief pimavanserin

b. Stimulerende medicijnen

c. Antidepressiva waarvan de dosis niet stabiel is geweest in de voorgaande 90 dagen.

d. Immunosuppressieve medicijnen, waaronder chronische corticosteroïden

e. Behandelingen met geïnjecteerde of geïnfundeerde antilichamen, inclusief maar niet beperkt tot antilichamen gericht tegen: tumornecrosefactor (TNF), anti-interleukine (IL)-6, natalizumab, rituximab en soortgelijke agenten.

f. Anticoagulantia of anti-bloedplaatjes medicijnen, waaronder warfarine, heparinoiden en direct stollingsfactorremmers (zoals bijv. apixaban, dagibatan, rivaroxaban) ofwel aspirine op een dosis van ≤ 100 mg/dag of clopidogrel op een dosis van 75 mg/day is toegestaan, echter een combinatie van beide is niet toegestaan.

g. Alle lipiden veranderende therapieën

9. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek, of behandeling met een onderzoeksmiddel of experimenteel gebruik van een goedgekeurd medicijn binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden van een dergelijk middel) van het screeningsbezoek.

10. Regelmatig gebruik van cannabis of cannabisproducten, inclusief niet voorgeschreven producten welke cannabisolie bevatten.

11. Voorgeschiedenis van drugs (inclusief cannabis) of alcohol misbruik in de afgelopen 5 jaar.

12. Bekende CETP inhibitor allergie of intolerantie

13. Heeft een actieve, ernstige acute SARS-CoV-2 infectie
- a. Een deelnemer gescreend voor deze studie welke een positieve PCR of serologie test voor SARS-CoV-2 heeft, mag meedoen met de studie mits:
- i. De deelnemer hersteld is van COVID-19; alle COVID-19 gerelateerde symptomen en grote klinische bevindingen welke mogelijk de veiligheid van de deelnemer in gevaar zou kunnen brengen moeten bij baseline volledig over zijn.
- ii. Een negatief resultaat van een officiële PCR test

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-01-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	obicetrapib
Generieke naam:	obicetrapib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2021-002687-41-NL
CCMO	NL77871.029.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-06-2023
Datum resultaten gemeld:	30-05-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
15-05-2024