

Een gerandomiseerd, dubbel geblindeerd, placebo gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, farmacodynamische en farmacokinetische werking van TW001 in patiënten met Alzheimer.

Gepubliceerd: 13-04-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelen: De primaire doelen van de studie zijn:- Het evalueren van het effect van TW001 op oxidatieve stress biomarkers;- Het evalueren van de veiligheid van TW001 in patiënten met de ziekte van Alzheimer.Secundaire doel: Het secundaire doen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53963

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASURE

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Treeway TW001AD B.V.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Milde cognitieve verslechtering, orale edaravone, TW001, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek:

Evalueren van het effect van TW001 op oxidatieve stress biomarkers, inclusief:

- 8-hydroxy-2*-deoxyguanosine (8-OHdG) / 8-hydroxyguanosine (8-OHG) in plasma en CSF;
- Urinezuur in plasma.

Veiligheid:

- Aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen;
- Waarden en veranderingen vanaf baseline in vitale functies en 12-afleidingen electrocardiogram (ECG);
- Waarden en veranderingen vanaf baseline in de veiligheidslaboratoriumtests (hematologie, biochemie, coagulatie en urineonderzoek);
- Veranderingen in lichamelijk en neurologisch onderzoek;
- Veranderingen in elektro-encefalogram (EEG).

Secundaire uitkomstmaten

De volgende plasma PK parameters zullen worden verzameld voor het bepalen van

edaravone in het plasma na orale inname van TW001:

- AUC(0-t), Cmax en Tmax van edaravone.

De plasma concentraties worden gemeten op de volgende tijdstippen:

- Pre-dosis;
- 0,25h na ochtend inname van TW001 op Dag 1;
- 0,5h na ochtend inname van TW001 op Dag 1;
- 1h na ochtend inname van TW001 op Dag 1;
- 2h na ochtend inname van TW001 op Dag 1;
- 4h na ochtend inname van TW001 op Dag 1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een van de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen die alleen al in de Verenigde Staten meer dan vijf miljoen mensen treft. De ziekte is verantwoordelijk voor meer dan 80% van de gevallen van dementie wereldwijd en heeft een geschatte prevalentie van 10-30% bij mensen ouder dan 65 jaar. Klinische kenmerken zijn onder meer progressieve cognitieve achteruitgang en geheugenverlies. Accumulatie van amyloïde β ($A\beta$) plaques en neurofibrillaire klusjes van hypergefosforyleerd tau-eiwit zijn de belangrijkste pathologische kenmerken van de ziekte. De exacte oorzaak van de ziekte van Alzheimer blijft onbekend, maar het is algemeen bekend dat verschillende factoren (bijv. genetische, omgevings- en leefstijlfactoren) een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van de ziekte. Er is gesuggereerd dat verschillende moleculaire en cellulaire mechanismen, waaronder oxidatieve stress, een cruciale rol spelen in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. De behandelingsopties voor de ziekte van Alzheimer zijn beperkt en omvatten acetylcholinesteraseremmers en N-methyl-D-aspartaatreceptorantagonisten (NMDA). Deze behandelingen hebben echter een minimale impact op de progressie van de ziekte en richten zich op aspecten van de ziekte in een laat stadium.

Edaravone is een van de drie metabolieten die worden geproduceerd als gevolg van exogene antipyrine-biotransformatie bij zoogdieren en wordt ook wel

norfenazon of norantipyrine genoemd. Het oefent een anti-ischemische werking uit en is in staat oedeem in de hersenen te verminderen na ischemie/reperfusieschade.

Het potentiaal bij de behandeling van hart- en vaatziekten, cerebrovasculaire ischemie en hersenoedeem lijkt te wijten te zijn aan de werking ervan om oxidatieve en nitrosatieve stress te verminderen als een opruimer van vrije radicalen en peroxynitriet.

Edaravone richt zich op meerdere belangrijke ziekte van Alzheimer routes, waaronder A β , oxidatieve stress en GSK3 β -tau fosforylering. Verwacht wordt dat edaravone effectief zou zijn in het vertragen van de progressie van de ziekte door gelijktijdig meerdere cascades te blokkeren die leiden tot pathogenese van de ziekte.

Uit de verschillende gepubliceerde niet-klinische onderzoeken die hierboven zijn beschreven, wordt aangenomen dat het werkingsmechanisme van edaravone bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer multifactorieel is waaronder:

- De vermindering van het verlies van neuronen en dendriten veroorzaakt door ontstekings- en oxidatieve stressprocessen;
- De verzwakking van A β -geïncorporeerde oxidatieve stress en neurotoxiciteit;
- Het verminderen van de amyloïde plaque last.

De meeste, zo niet alle, van deze activiteiten houden verband met de oxidatieve en nitrosatieve stress waarvan wordt gedacht dat ze een essentiële rol spelen in de pathologie van de ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

De primaire doelen van de studie zijn:

- Het evalueren van het effect van TW001 op oxidatieve stress biomarkers;
- Het evalueren van de veiligheid van TW001 in patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Secundaire doel:

Het secundaire doen van de studie is:

- Het evalueren van de farmacokinetiek van TW001 in patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Verkennde doelen:

De verkennende doelen van de studie zijn:

- Het onderzoeken van het vroege effect van TW001 op het CDR-SB en cognitieve functionele composiet (CFC) eindpunt als een klinische uitkomst;
- Om het vroege effect van TW001 op een verscheidenheid aan individuele biomarkers te onderzoeken om een samengestelde biomarker te definiëren die kan worden gebruikt in een klinisch lange termijn follow-up onderzoek om

ziekteprogressie te voorspellen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, randomisatie, placebo gecontroleerde fase IIa studie om de veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van TW001 te evalueren in patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Patiënten worden gescreend om te beoordelen of ze aan alle inclusie criteria voldoen. Het is de bedoeling dat ongeveer 60 patiënten worden geïnccludeerd, die 1:1 worden gerandomiseerd naar TW001 en placebo. Behandelingen worden in nuchtere toestand gegeven.

De patiënt krijgt gedurende 90 dagen eenmaal daags 100 mg TW001 of placebo.

De volgende beoordelingen zullen worden uitgevoerd:

- Cognitief functioneren door gebruik te maken van Clinical Dementia Rating (CDR) en de cognitief-functionele composiet (CFC);
- Farmacodynamiek en verkennende eindpunten door bloedafname, CSF monsters voor de bepaling van oxidatieve stress biomarkers en biomarkers van pathogenese en progressie van de ziekte van Alzheimer;
- Bepaling van biomarkers voor oxidatieve stress door urinemonsters;
- Farmacokinetiek door bloedafname om het plasma van TW001 te bepalen;
- Veiligheid door meting van vitale functies, 12-afleidingen ECG, EEG, lichamelijk en neurologisch onderzoek, klinische veiligheidslaboratoriumtests en bijwerkingen.

Het is de bedoeling dat de dubbelblinde behandeling 90 dagen wordt voortgezet. Een patiënt die om andere redenen stopt dan vanwege bijwerkingen voorafgaand aan de beoordeling op dag 30, wordt vervangen door een nieuwe patiënt. Vervanging van patiënten zal worden overwogen bij afwezigheid van significante veiligheidsincidenten. De uiteindelijke beslissing voor vervanging wordt genomen door de sponsor en zal ervoor zorgen dat een voldoende aantal patiënten wordt geïnccludeerd om aan de doelstellingen van de studie te voldoen. Een patiënt die stopt na de beoordeling van dag 30, zal niet worden vervangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TW001 of placebo wordt uitgegeven als granular voor oral gebruik en zal vóór toediening in water worden opgelost en op een lege maag worden ingenomen. De proefpersoon krijgt eenmaal daags TW001 of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Last:

De patient en/of onderzoekspartner wordt gevraagd om het volgende in te vullen:

- Extra vragenlijsten;
- Elke week een dagboekje voor 3 achtereenvolgende dagen.

Sinds de werkzame stof van TW001 in 2001 in Japan werd goedgekeurd voor de behandeling van een beroerte, en voor ALS sinds 2015, en in de VS sinds 2017, zijn meer dan 1,7 miljoen patiënten met dit medicijn behandeld. Over het algemeen werd het veilig bevonden en goed verdragen. Zowel het effect als de bijwerkingen van het onderzoeksmiddel TW001 zijn echter nog niet onderzocht bij patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer. De bijwerkingen van TW001 die werden ervaren in de vorige onderzoeken zijn:

- Blauwe plekken;
- Problemen met lopen;
- Hoofdpijn;
- Allergische reactie zoals huiduitslag, ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, zwelling rond de mond, keel of ogen, zweten en een verhoogde hartslag.

Risico's tijdens de studie zijn:

- Bloedafname: pijn, blauwe plekken, zwelling, flauwvallen, ontsteking en vorming van kleine bloedstolsels;
- CSF punctie: hoofdpijn, overgeven, tintelingen, bloeding in het wervelkanaal, ontsteking en beschadiging van van het ruggenmerg of zenuwen, resulterende in verzwakking of verlies van gevoel en verlamming;
- ECG: roodheid en jeuk op de plek van de plakkers.

De volgende procedures worden uitgevoerd:

- Lichamelijk onderzoek, inclusief vitale functies;
- Neurologisch onderzoek;
- ECG;
- EEG;
- Bloedafname en urineverzameling;
- Ruggenprik;
- Invullen van vragenlijsten en een dagboekje.

Contactpersonen

Publiek

Treeway TW001AD B.V.

Maidstone 48a
Tilburg 5026SK
NL

Wetenschappelijk

Treeway TW001AD B.V.

Maidstone 48a
Tilburg 5026SK
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)

Patiënten zullen geïnccludeerd worden in de studie als ze voldoen aan de volgende criteria tijdens het screeningbezoek:

- [1] Leeftijd 55 - 80 jaar (beide inclusief), man of vrouw.
- [2] Body mass index (BMI) tussen 18.5 tot 33.0 kg/m² (beide inclusief).
- [3] Voldoen aan de criteria voor AD in een vroeg klinisch stadium volgens het onderzoekskader van het National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA):
 - a. Geleidelijke en progressieve verandering in geheugenfunctie gemeld door de patiënt of zorgverlener gedurende meer dan 6 maanden;
 - b. Klinisch syndroom van milde cognitieve stoornis (MCI) als gevolg van AD of milde AD dementia;
 - c. Een Mini-Mental State Exam (MMSE) score van ≥ 20 bij screening;
 - d. Biomarkerclassificatie volgens de Amyloïde/Tau/Neurodegeneratie (ATN) als A+T+N+ of A+T+N- op basis van:
 - I. Een profiel van hersenvocht (CSF) consistent met AD (een A β 42 concentratie van <1000 pg/mL EN gefosforyleerd tau (p-tau) van >19 pg/mL, of een ratio van

p-tau/A β 42 van ≥ 0.020)

genomen tijdens de screeningsperiode voorafgaand aan de dag van de eerste dosis

onderzoeksmedicatie, of

II. Gedocumenteerd bewijs van een CSF profiel consistent met AD verkregen in de afgelopen 12

maanden of;

III. Gedocumenteerd amyloïde positron emissive tomografie (PET) scan bewijs verkregen in de afgelopen 12 maanden.

[4] Een betrouwbare en competente onderzoekspartner/zorgverlener die kan assisteren en getuige is van de dosering en bereid is om de patiënt te vergezellen bij elk bezoek. De onderzoekspartner/zorgverlener moet de aard van de studie begrijpen en zich houden aan de onderzoeksvereisten (bijv. Bezoekschema, evaluaties) en dit bevestigen door het toestemmingsformulier van de patiënt mede te ondertekenen of door een afzonderlijk toestemmingsformulier voor partner/zorgverlener te ondertekenen volgens de lokale vereisten.

[5] Als een patiënt medicijnen, supplementen of vitamines gebruikt die een invloed kunnen hebben op oxidatieve stress, cognitie en/of EEG, moet de dosis bij screening gedurende ten minste een maand stabiel zijn en moet de patiënt bereid zijn om dezelfde behandeling en dosis voort te zetten voor de duur van de studie.

[6] Een mannelijke patiënt onthoudt zich van geslachtsgemeenschap of ondergaat vasectomie (> 6 maanden), of zal een condoom met zaaddodend middel gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap gedurende de duur van de studie en voor 3 maanden na deelname aan het onderzoek en zal zich onthouden van spermadonatie tijdens het onderzoek en 3 maanden na deelname aan het onderzoek.

[7] Een vrouwelijke patiënt mag geen voortplantingsvermogen hebben.

Een vrouwelijke patiënt die geen voortplantingsvermogen heeft, wordt gedefinieerd als iemand die:

(a) een natuurlijke menopauze heeft bereikt (gedefinieerd als 6 maanden spontane amenorroe met serum follikelstimulerend hormoon (FSH)-spiegels in de postmenopauzale bereik zoals bepaald

door het lokale laboratorium, of 12 maanden na spontane amenorroe)

(b) 6 weken postoperatieve bilaterale ovariëctomie met of zonder hysterectomie heeft ondergaan;

of

(c) een bilaterale afbinding van de eileiders heeft ondergaan. Spontane amenorroe omvat geen

gevallen waarvoor er een onderliggende ziekte is die amenorroe veroorzaakt (bijv. anorexia nervosa).

[8] In staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studieprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

[1] Een bekende voorgeschiedenis van een beroerte die naar de mening van de onderzoeker klinisch belangrijk is.

[2] Bewijs van een klinisch relevante neurologische aandoening anders dan AD bij screening, inclusief maar niet beperkt tot: vasculaire dementie, ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie, ziekte van Huntington, amyotrofisch laterale sclerose, multiple sclerose, progressieve supra nucleaire verlamming, dementie met Lewy-lichaampjes, andere vormen van dementie, neurosyfilis of hoofdtrauma met verlies van bewustzijn dat leidde tot aanhoudende cognitieve stoornissen

[3] Een voorgeschiedenis van toevallen of epilepsie in de laatste 5 jaar voor screening.

[4] Bewijs van een klinisch relevante of onstabiele psychiatrische aandoening, gebaseerd op de 5e editie na tekstrevisie van de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5TM), waaronder schizofrenie of ander psychotische stoornissen, bipolaire stoornissen, ernstige depressie, of delirium. Ernstige depressie in remissie is geen exclusie criteria.

[5] Nierfunctiestoornis zoals aangegeven door een creatinineklaring van minder dan 50 mL/min zoals berekend door de Cockcroft Gault vergelijking.

[6] Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een van de volgende aandoeningen:

- a. Klinisch significante leverziekte,
- b. AST- of ALT-waarden van ≥ 2 maal de bovengrens van normaal (ULN),
- c. Galwegaandoeningen,
- d. Een positieve screeningstest voor HIV, hepatitis B of C.

[7] Aanwezigheid van een van de volgende klinische aandoeningen:

- a. Onstabiele hart-, long-, endocriene, hematologische of actieve infectieziekte.
- b. Onstabiele psychiatrische ziekte gedefinieerd als psychose, onbehandelde ernstige depressie binnen 90 dagen na het screeningbezoek
- c. Een voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 3 jaar voorafgaand aan de screening, anders dan behandeld plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom en melanoom in-situ, of in-situ prostaatkanker of in-situ borstkanker die volledig zijn verwijderd en als genezen worden beschouwd.

[8] Voorgeschiedenis of tekenen/symptomen van lumbale wervelkolom/schijf ziekte, inclusief maar niet beperkt tot scoliose, hernia of enige andere contra-indicatie voor lumbaalpunctie.

[9] Voorgeschiedenis van bekende gevoeligheid of intolerantie voor edaravone, verwante stoffen van edaravone, of voor één van de hulpstoffen.

[10]

[11] Huidige verslaving aan middelen of alcohol.

[12] Blootstelling aan een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen na het screeningsbezoek.

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:	15-02-2023
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TW001
Generieke naam:	Edaravone

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2024
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	EUCTR2021-003164-27-NL
CCMO	NL80639.056.22
Ander register	TW001-AD-C2.01