

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een open-label vervolgonderzoek, ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meerdere oplopende doses van intrathecally toegediende ISIS 814907 bij patiënten met ziekte van Alzheimer in lichte vorm

Gepubliceerd: 21-12-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire Doelstelling: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen van meerdere intrathecally (IT) bolustoedieningen van ISIS 814907 bij patiënten met ziekte van Alzheimer in lichte vorm. Secundaire doelstelling:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55789

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 814907-CS1

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie; Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrospinaalvocht, ISIS 814907, Lumbaalpunctie, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid van patiënten wordt tijdens het onderzoek nauwlettend gecontroleerd door de onderzoeker en de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt (FSMG). Door de medische monitor van Ionis wordt verder toezicht gehouden op naleving van de veiligheidsprocedures voor het onderzoek.

Veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties omvatten:

- Lichamelijk onderzoek en standaard neurologische beoordeling (inclusief oogonderzoek)
- Vitale functies (Hartslag, bloed druk, orthostatische veranderingen, gewicht)
- ECG
- Bijwerkingen en gelijktijdige medicatie
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) vragenlijst
- CSV-gerelateerd laboratoriumonderzoek m.b.t de veiligheid (cel tellingen,

eiwit, glucose)

- Laboratoriumonderzoeken met bloed (klinische chemie, hematologie)
- Urine-analyse
- Beoordelingen m.b.t. neurologische beeldvorming worden uitgevoerd met behulp van een 3T MRI-scanner, en veiligheidsscans moeten lokaal worden beoordeeld door een getrainde neuroradioloog:
- MRI-sequenties voor de veiligheid (GRE T2 star, T2 FLAIR, T2 FSE/TSE, DWI) bij screening en op onderzoeksdag 169 (Week 25)
- Er worden klinische en volumetrische maten m.b.t. neurologische beeldvorming gebruikt om te controleren op onverwachte verergering.

Secundaire uitkomstmaten

(1) Farmacokinestische evaluaties

(2) Verkennende evaluatie

- Biochemisch: Mogelijke biomarkers in CSV en bloed/plasma omvatten, maar zijn niet beperkt tot, markers van neuronaal en synaptisch letsel, aangeboren immuunactiveringsmarkers, complement componenten en lipide-gerelateerde biomarkers

- Neurologische beeldvorming:

o Structurele MRI (volume van hippocampus, volledige hersenen en ventrikels)

o Arteriële spin labeling (ASL)

o FDG-PET scan (alleen cohort C en D)

- Functioneren/vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren: Vragenlijst

functionele activiteiten (Functional Activities Questionnaire, FAQ)

- Cognitief: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

(RBANS) en Mini-mental state examination (MMSE)

- Neuropsychiatrisch: Neuropsychiatric Inventory - Questionnaire (NPI-Q)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is het eerste onderzoek met ISIS 814907 bij de mensen, en het zal bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in lichte vorm worden uitgevoerd. Het is noodzakelijk om dit onderzoek uit te voeren bij patiënten, in plaats van gezonde vrijwilligers, omdat ISIS 814907 op het centrale zenuwstelsel (CZS) aangrijpt en intrathecally (via rug) moet worden toegediend. De beoordeling van de veiligheid is de primaire doelstelling van dit onderzoek. Echter, de deelnemende patiënten mogen niet ver gevorderd zijn in hun ziekteproces om klinische en/of biomarker veranderingen, die een potentieel aan te tonen klinisch voordeel suggereren, te kunnen detecteren.

In dit onderzoek worden de patiënten in de leeftijd van ≥ 50 jaar en ≤ 74 jaar geïnccludeerd om ongewenste co-morbide ziektes, die vaker voorkomen bij oudere mensen, te vermijden. Bovendien wordt de pathologie van de ziekte van Alzheimer meestal vertroebeld door meerdere leeftijd gerelateerde factoren, die niet gerelateerd zijn aan ziekte van Alzheimer, bij oudere (*late-onset*) patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen van meerdere intrathecally (IT) bolustoedieningen van ISIS 814907 bij patiënten met ziekte van Alzheimer in lichte vorm.

Secundaire doelstelling:

Karakteriseren van de farmacokinetiek in het cerebrospinaalvocht (CSV) bij oplopende doseringen van meerdere intrathecally (IT) bolustoedieningen van ISIS 814907.

Onderzoeksopzet

ISIS 814907-CS1 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar meerdere IT bolustoedieningen van ISIS 814907 bij patiënten met ziekte van Alzheimer in lichte vorm en in de leeftijd van 50 - 74 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Er zal een >sentinel> doseringsstrategie worden toegepast. De eerste 2 patiënten op een bepaalde dosering zullen 1:1 (werkzame middel:placebo) krijgen toegewezen en er moet ten minste 1 week verstrijken tussen de initiëring van de behandeling bij deze 2 patiënten en initiëring van de behandeling bij de nieuwe patiënten op deze dosering. De resterende patiënten zullen werkzame middel of placebo krijgen toegewezen in een verhouding van 5:1 (cohorten met 8 patiënten), een verhouding van 8:2 (cohorten met 12 patiënten), of in een verhouding van 11:3 (cohorten met 16 patiënten) om ervoor te zorgen dat elk cohort een balans van 3:1 (werkzame middel:placebo) heeft. Tijdens het onderzoek worden farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) gegevens vergeleken met de ISIS 814907-concentraties en farmacodynamische effecten, die worden verwacht volgens het preklinische PK/PD-model. Op basis van deze beoordelingen kan/kunnen de dosering(en) voor (een) toekomstig(e) cohort(en) met ziekte van Alzheimer worden aangepast. Elke patiënt zal 4 doses onderzoeksmedicatie krijgen met een interval van 28 dagen tussen de doses. In het geval van een wijziging in dosis-interval bij Cohort D, zal elke patiënt 2 doses onderzoeksmedicatie krijgen, met een interval van 84-dagen tussen de twee doses. Patiënten, die de volledige kuur van onderzoeksmedicatie niet afmaken, kunnen worden vervangen tot een limiet van 25% van de omvang van het cohort en alleen als de aan hen toegewezen behandelingen geblindeerd blijven en als de reden voor voortijdige stopzetting van de behandelingsperiode geen dosisbeperkende toxiciteit (dose-limiting toxicity, DLT) betreft. Deel 2: Het open-label vervolgonderzoek deel van de studie zal beginnen met patiënten die cohort C hebben voltooid. Alle patiënten die cohorten C en D voltooien kunnen direct overstappen van Deel 1 naar Deel 2. Dit betekent dat voor cohorten C en D, Dag 253 van Deel 1 gelijk is aan Dag -1 van Deel 2. In Deel 2 wordt de behandelingsperiode van 48 weken gevolgd door een opvolgingsperiode van 16 weken. Voor patiënten in cohorten A en B, zal er een variabele tijdsinterval tussen het einde van Deel 1 en begin van Deel 2 zijn. Patiënten in cohorten A en B die de Deel 1 behandelings- en opvolgingsperiode voltooien, zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan Deel 2. Patiënten die voortijdig stoppen tijdens de behandelings- of opvolgingsperiode, en patiënten voor wie de behandeling tijdens Deel 1 vanwege een veiligheidsprobleem ongeblindeerd werd, mogen niet deelnemen aan Deel 2. Er is geen voorgeschreven minimum of maximum tijd nodig voordat patiënten uit cohorten A of B met Deel 2 van de studie mogen starten. Echter, alle patiënten uit cohorten A en B die deelnemen aan deel 2, moeten worden ingeschreven voor deel 2 voordat de laatste patiënt uit cohort D met deel 2 van de studie begint. Patiënten die hebben deelgenomen aan cohorten A en B mogen beginnen met deel 2 zodra de FSMG de deel 1 cohort C-data voor de dosis-escalatie naar cohort D heeft beoordeeld (als 2/3 van de patiënten in cohort C alle doses van het onderzoeksmedicatie tijdens deel 1 van de studie hebben ontvangen). Deze patiënten zullen tijdens de deel 2 behandelingsperiode de cohort C-dosis op kwartaalbasis (84-daagse interval) krijgen. Doseringniveaus en regimes tijdens deel 2 kunnen worden aangepast op individueel niveau of voor het gehele onderzoek op basis van de lopende evaluatie van het PK / PD profiel voor veiligheid door de FSMG en de sponsor. Alle patiënten in deel 2 zullen ISIS 814907 krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan zoals beschreven in tabellen op pagina 94-108 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk-, en neurologische onderzoek, vitale functies, urine

zwangerschapstest (vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd), ECG, MRI, PET scan, lumbaal punctie voor CSV, bloed afname, beantwoorden van de vragen van de onderzoeker en onderzoeksteam, en toediening van onderzoeksmedicatie. Bovendien moeten de patiënten in de vruchtbare leeftijd, die seksueel actief zijn, instemmen met het gebruik van effectieve vorm van anticonceptie met hun seksuele partners gedurende deelname aan het onderzoek. Patiënten worden ook gevraagd om hun onderzoeksarts te informeren over hun medicatie gebruik en veranderingen in de gezondheidstoestand. Partners van de onderzoekspatiënten zullen om hun toestemming worden gevraagd voor deelname aan het onderzoek en zullen worden gevraagd om vragen te beantwoorden over de dagelijkse activiteiten van de onderzoeksdeelnemer en de aanwezigheid of afwezigheid van bepaalde aan Alzheimer gerelateerde gedragingen.

De onderzoeksmedicatie kan bijwerkingen veroorzaken.

Er zijn 42 proefpersonen behandeld met ISIS 814907 in deel 1 en deel 2 in dit lopende onderzoek.

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met ISIS 814907 in deel 1 zijn:

- Verwardheid (8,8%; 3 van de 34 patiënten)
- Rusteloosheid (5,9%; 2 van de 34 patiënten)
- Angst (2,9%; 1 van de 34 patiënten)

Bij dierproeven met ISIS 814907 was de enige bijwerking, die werd waargenomen, een tijdelijke verstoring van de lage ruggenmergreflexen (met name in de onderbenen, knieën en enkels) 2 tot 4 uur na de toediening van ISIS 814907 dosis bij sommige dieren. Deze bijwerking verdween doorgaans binnen 48 uur na toediening van ISIS 814907 dosis. De verminderde reflexen gebeurden bij alle geteste doseringen, ook bij dieren die een placebo kregen. Deze verminderde reflexen kwamen, echter, alleen voor bij doseringen die veel hoger zijn dan de doseringen die bij dit onderzoek zullen worden gebruikt. Patiënten kunnen ook ongemak ervaren tijdens bloed afname (pijn, zwelling, kneuzing, infectie risico, enz.), lumbaal punctie (pijn in onderrug, tijdelijke pijn of verdoving in benen, enz.), ECG (i.e. plakmiddel dat gebruikt wordt voor het plakken van elektrodes kan de huid van de patiënt irriteren), MRI en PET scan

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Ct. 2855
Carlsbad 92010

US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Ct. 2855
Carlsbad 92010
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)

Deel 1:

1. Patiënt is in staat om het toestemmingsformulier te lezen, begrijpen, ondertekenen en dateren
2. Man of vrouw van 50-74 jaar oud bij screening
3. AD in lichte vorm (CDR Global score van 1 of CDR Global Score van 0.5 met een Memory score van 1; MMSE 20-27) bij screening
4. Verminderde concentratie Aβ42 in CSV bij screening, overeenkomend met een diagnose van lichte AD
5. Verhoogde concentratie totaal tau en p-tau in CSV bij screening, overeenkomend met een diagnose van lichte AD
6. Diagnose van waarschijnlijke AD-dementie op basis van criteria van National Institute of Aging-Alzheimer Association (NIA-AA) (kan amnestische of non-amnestische [CDR Global score van 1.0] presentatie zijn) bij screening
7. Body Mass Index (BMI) ≥ 18 en ≤ 35 kg/m²
8. Totaal lichaamsgewicht > 50 kg
9. In staat en bereid om te voldoen aan alle onderzoeksvoorwaarden, inclusief reizen naar onderzoekscentrum, procedures, metingen en bezoeken, inclusief:

- a. Woonachtig op zo'n korte afstand van het onderzoekscentrum dat snel verschijnen in de instelling mogelijk is als de onderzoeker hierom verzoekt (maximaal 4 uur reizen naar onderzoekscentrum), tenzij neurologisch onderzoek of opname, indien nodig, snel kan worden geregeld bij een andere passend uitgeruste en bemande instelling en deze regelingen zijn besproken met en goedgekeurd door de medische monitor van Ionis
 - b. Voldoende ondersteunende psychosociale omstandigheden, naar de mening van de onderzoeker
 - c. Verzorger/onderzoekspartner die gemotiveerd is om de deelname van de patiënt aan het onderzoek te vergemakkelijken en die betrouwbaar, competent, ten minste 18 jaar oud en bereid is om de deelnemer naar bepaalde onderzoeksbezoeken te vergezellen en om indien nodig telefonisch bereikbaar te zijn voor het onderzoekscentrum en die, naar de mening van de onderzoeker, voldoende op de hoogte is en zal blijven van de toestand van de patiënt om op vragen van het onderzoekscentrum over de patiënt te reageren, zoals door het verstrekken van informatie over onderzoeksgelateerde uitkomstmaten die 'input' van de verzorger vereisen
 - d. Adequate gezichts- en gehoorsscherpte voor neuropsychologische tests
10. In staat om te lezen op een niveau dat nodig is om onderzoeksbeoordelingen uit te voeren
11. Geen aanwijzingen of voorafgaande diagnose van algemene leerstoornis
12. Vrouwen mogen niet zwanger zijn, mogen geen borstvoeding geven en moeten chirurgisch gesteriliseerd (bijv. bilaterale tuba-occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie) zijn of post-menopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe zonder alternatieve medische oorzaak en FSH-concentratie in het post-menopauzale bereik voor het betrokken laboratorium)
13. Mannen moeten chirurgisch zijn gesteriliseerd, aan onthouding doen* of moeten, als zij seksuele betrekkingen hebben met een vrouw die een kind kan krijgen, akkoord gaan met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode (raadpleeg paragraaf 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 13 weken na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (ISIS 814907 of placebo) of het einde van het onderzoek, waarbij de langste periode geldt, Deel 2:
- 1. Patiënt is in staat om het toestemmingsformulier te lezen, begrijpen, ondertekenen en dateren
 - 2. In staat en bereid om te voldoen aan alle onderzoeksvoorwaarden, naar de mening van de onderzoeker, inclusief:
 - a. Voldoende ondersteunende psychosociale omstandigheden
 - b. Verzorger/onderzoekspartner die gemotiveerd is om de deelname van de patiënt aan het onderzoek te vergemakkelijken en die betrouwbaar, competent, ten minste 18 jaar oud en bereid is om de deelnemer naar bepaalde onderzoeksbezoeken te vergezellen en om indien nodig telefonisch bereikbaar te zijn voor het onderzoekscentrum en die, naar de mening van de onderzoeker, voldoende op de hoogte is en zal blijven van de toestand van de patiënt om op vragen van het onderzoekscentrum over de patiënt te reageren, zoals door het verstrekken van informatie over onderzoeksgelateerde uitkomstmaten die 'input' van de

verzorger vereisen

c. Adequate gezichts- en gehoorsscherpte voor neuropsychologische tests

d. In staat om bloedafnames en lumbaalpuncties te verdragen.

3. De behandelings- en opvolgingsperioden van deel 1 van de studie moeten zijn voltooid

4. Vrouwen mogen niet zwanger zijn, mogen geen borstvoeding geven en moeten chirurgisch gesteriliseerd (bijv. bilaterale tuba-occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie) zijn of post-menopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe zonder alternatieve medische oorzaak en FSH-concentratie in het post-menopauzale bereik voor het betrokken laboratorium)

5. Mannen moeten chirurgisch zijn gesteriliseerd, aan onthouding doen of moeten, als zij seksuele betrekkingen hebben met een vrouw die een kind kan krijgen, akkoord gaan met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode (raadpleeg paragraaf 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 13 weken na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (ISIS 814907 of placebo) of het einde van het onderzoek, waarbij de langste periode geldt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1:

1. Eerste- of tweedegraads familielid onder het onderzoeks- of sponsorpersoneel dat direct bij het onderzoek betrokken is

2. Eventuele contra-indicatie of onwil om MRI-scans te ondergaan (bijv. metalen implantaten inclusief MRI-incompatibele spiraaltjes, claustrofobie, agitatie of tremor in een mate die MRI-scans uitsluit)

3. Contra-indicatie of onwil om LP te ondergaan

4. Patiënt krijgt dagelijkse verpleegkundige zorg vanwege cognitieve aandoening

5. Aanwijzingen voor andere klinisch relevante neurologische ziekte dan de ziekte die wordt onderzocht, inclusief

a. Cerebrovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van TIA, beroerte, significante vasculaire ziekte [*large vessel stroke*, diffuse witte stof-hyperintensiteiten {WMH's}, meerdere lacunes, bilaterale thalamische laesies, en/of > 5 microbloedingen op hersen-MRI] of modified 8-item Hachinski Ischemia Scale score ≥ 4)

i. Naast microbloedingen zal de graad van WMH-ernst centraal worden beoordeeld op T2 FLAIR en GRE T2 star beelden met behulp van de Age Related White Matter Changes (ARWMC) schaal (bijv. WMH's > 5 mm, beoordeeld op een 4-punts schaal variërend van 0 (geen laesies) tot 3 (diffuse betrokkenheid van de gehele regio), binnen 5 regio's in elke hemisfeer; een score van 3 in een regio staat voor de aanwezigheid van diffuse WMH)

ii. Meerdere lacunes worden beoordeeld als de aanwezigheid van ten minste 2 lacunes in de basale ganglia en ten minste 2 lacunes in de frontale witte stof.

Om aan het criterium voor de aanwezigheid van bilaterale thalamische laesies te voldoen, moet ten minste 1 laesie aanwezig zijn in elke thalamus.

b. Huidige infectieuze/metabole/systemische ziekten van het CZS

c. Voorgeschiedenis van een ernstige infectieuze ziekte van de hersenen in de 5 jaar voorafgaand aan screening

d. Voorgeschiedenis van klinisch significant hoofdtrauma (d.w.z.

bewusteloosheid gedurende > 5 minuten), inclusief ongeval met motorvoertuig en/of hersenschudding in de 3 jaar voorafgaand aan screening)

e. MRI-scan bij screening vertoont aanwijzingen voor een mogelijke alternatieve etiologie voor dementie (d.w.z. non-AD- etiologie)

f. Voorgeschiedenis van gegeneraliseerde aanvallen in de 3 jaar voorafgaand aan screening

6. Psychiatrische diagnose/symptomen die de beoordeling van cognitie belemmeren

a. Zelfmoordpoging, suïcidale ideeën met een plan dat ziekenhuisopname en/of verandering in zorgniveau vereiste binnen 6 maanden voorafgaand aan screening.

Voor patiënten met (i) score voor suïcidale ideeën ≥ 4 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C SSRS) in de laatste 6 maanden, of (ii) suïcidale gedragingen in de laatste 6 maanden (zoals gemeten via het antwoord 'Ja' op één of meer van de C-SSRS Suicidal Behavior Items) dient een risicobeoordeling te worden uitgevoerd door een passend gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de geestelijke gezondheidszorg (bijv. een psychiater of geregistreerde klinisch psycholoog) om te beoordelen of het voor de patiënt veilig is om aan het onderzoek deel te nemen. Patiënten die door de onderzoeker worden geacht significant risico op suïcide te hebben dienen te worden uitgesloten.

b. Ernstige depressieve episode in de 6 maanden voorafgaand aan screening (met uitzondering van patiënten die in remissie zijn bij gebruik van toegestane gelijktijdige antidepressieve medicatie) of met risico op psychose, verwarde toestand of gewelddadig gedrag naar de mening van de onderzoeker

c. Geriatric Depression Scale Short Form > 6

d. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsverslaving/-misbruik in de 3 jaar voorafgaand aan screening

7. Klinisch significante hartaandoeningen inclusief hartfalen, angina pectoris of eerder acuut coronair syndroom in de 6 maanden voorafgaand aan screening

8. Aanhoudende of recente (in de 12 weken vóór screening) ongecontroleerde, klinisch significante medische aandoening, inclusief:

a. Hematologische, hepatische, diabetische, hypertensieve, schildklier- of endocriene aandoening, gastro-intestinale aandoening, dialyse, of afwijkende nierfunctie

b. Netvliesstoornis of -ziekte die het vermogen om zich aan de onderzoeksprocedures te houden zou verminderen

c. Perifere vasculaire ziekte die het vermogen om zich aan de onderzoeksprocedures te houden zou verminderen

d. Bekende voorgeschiedenis van of positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C, chronische hepatitis B overeenkomend met CDC-interpretatie van serologisch panel of syfilis

9. Voorgeschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie en/of bloedplaatjestelling < LLN bij screening

10. Een medische voorgeschiedenis van hersen- of ruggenmergafwijkingen vastgesteld via MRI/CT of voorgeschiedenis die de LP-procedure kan verstoren, CSV-circulatie of veiligheidsbeoordeling, inclusief subarachnoïdale hemorragie, aanwijzingen voor verhoogde intracraniale druk bij MRI of oogonderzoek, spinale stenose of curvatuur, spina bifida occulta, Chiari-malformatie, hydrocefalus, syringomyelie, gekluisterd ruggenmergsyndroom, frontotemporaal hersenverzakkingssyndroom en bindweefselaandoeningen zoals syndroom van Ehlers-Danlos en syndroom van Marfan
11. Elke medische aandoening die het risico op meningitis verhoogt, tenzij de patiënt passende profylactische behandeling krijgt
12. Voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ cervixkanker, gelokaliseerd prostaatcarcinoom. Patiënten met andere maligniteiten die zijn behandeld met potentieel curatieve therapie zonder aanwijzingen voor recidief gedurende ≥ 5 jaar na therapie kunnen ook in aanmerking komen als dit door de medische monitor van de sponsor wordt goedgekeurd
13. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële therapie vereist die 3 dagen voorafgaand aan onderzoeksdag -1 niet zal zijn voltooid
14. Bij screening een andere aandoening dan de tauopathie die wordt onderzocht hebben, zoals een medische, psychiatrische of neurologische aandoening, die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, de patiënt ongeschikt zou maken voor inclusie of die het deelnemen aan of het afmaken van het onderzoek door de patiënt zou kunnen belemmeren
15. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel, of hulpmiddel binnen 1 maand vóór screening, of 5 halfwaardetijden van het experimentele middel, waarbij de langste periode geldt
16. Gebruik van niet-toegestane CZS-actieve of antipsychotische medicatie binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (waarbij de langste periode geldt) voorafgaand aan de start van screening
17. Verandering in doseringsregime van een toegestane CZS-actieve of antipsychotische medicatie binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (waarbij de langste periode geldt) voorafgaand aan de start van screening
18. Verandering in doseringsregime van een cholinesteraseremmer of memantine in de 8 weken voorafgaand aan de start van screening
19. Verandering in doseringsregime van oestrogeen- substitutietherapie in de 4 weken voorafgaand aan de start van screening
20. Verandering in doseringsregime van 'nutraceuticals' of supplementen in de 4 weken voorafgaand aan de start van screening
21. Gebruik van warfarine
22. Gebruik van Neudexta (dextromethorfan en kinidine)
23. Voorafgaande behandeling met een actief immunotherapeutisch middel gericht op het CZS
24. Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor drainage van CSV of een geïmplanteerde CZS-katheter
25. Elke medische of chirurgische procedure waarbij algehele anesthesie wordt gebruikt binnen 12 weken vóór screening of gepland tijdens het onderzoek

26. Een voorgeschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of een experimentele hersenoperatie
27. Klinisch significante afwijkingen m.b.t. laboratoriumuitslagen, vitale functies of ECG bij screening (waaronder HF < 45 spm, SBD < 90 mmHg en bevestigde BD-metingen > 170/105 mmHg)
28. Elke uitslag van laborator

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-01-2018
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2016-002713-22-NL
CCMO	NL60032.000.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 14-08-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
11-08-2023

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File