

Clinical Trial Report

Study Title

Vergleichende Studie zum Effekt von intranasalem Insulin auf Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Typ2 Diabetes und bei Patienten mit früher Alzheimer Demenz (INSULA)

Short Title:

Wirkung von intranasalem Insulin auf Gedächtnisleistungen

Test Drug: intranasales rapid acting Insulin Aspart

Comparator: Placebo

Indication: Ältere Patienten mit früher Alzheimer-Demenz oder mit Typ 2 Diabetes und MCI oder gesunde Probanden

EudraCT Number: 2008-008555-41

Registration Number: DRKS 00003133

Phase: II a (Proof of Concept)

First Patient In: 16.12.2012

Last Patient Out: 02.03.2015

Report Date: 26.02.2016

Sponsor:

Name Hans-Peter Tappe
Adresse Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55
45147 Essen
Telefon +49 201 723 2602
Telefax +49 201 723 5913
E-Mail hanspeter.tappe@uk-essen.de

Coordinating/Principal Investigator:

Name Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum
Adresse Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
LVR-Klinikum Essen,
Altendorfer Str. 99-101
45143 Essen
Telefon +49 (0) 201 / 7227-180
Telefax +49 (0) 201 / 7227-254
E-Mail norbert.scherbaum@uni-due.de

Vertreter des Sponsors:

Name Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum
Adresse Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
LVR-Klinikum Essen,
Altendorfer Str. 99-101
45143 Essen
Telefon +49 (0) 201 / 7227-180
Telefax +49 (0) 201 / 7227-254
E-Mail norbert.scherbaum@uni-due.de

Biometriker:

Name Julia Wosniok
Adresse Interdisziplinäres Zentrum für Klinische
Studien (IZKS) Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Telefon +49 (0)6131 179929
Telefax +49 (0)6131 179914
E-Mail: wosniok@izks-mainz.de

This study is performed in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and regulations, including the archiving of essential documents.

CONFIDENTIAL

This report is confidential information and is intended solely for the guidance of the clinical investigation. This report may not be disclosed to parties not associated with the clinical investigation or used for any purpose without the prior written consent of the sponsor.

The following persons agree by their signature to the content of this interim study report. They confirm their knowledge of the ICH-GCP-Guidelines including the archiving of documents and the performance of the clinical study according to these principles.

Coordinating/Principal Investigator


Name

20.2.2016
Date

Biometrician


Name

01.03.2016
Date

SYNOPSIS

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	
Title of Study: Vergleichende Studie zum Effekt von intranasalem Insulin auf Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Typ2 Diabetes und bei Patienten mit früher Alzheimer Demenz (INSULA)	
Investigators: Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum Dr. Ute Fiedler Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie LVR-Klinikum Essen Altendorfer Str. 99-101 45147 Essen Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert Dr. med. Swantje Brede Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Medizinische Klinik I Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck Prof. Dr. med. Jens Wiltfang PD Dr. med. Anja Schneider Universitätsmedizin Göttingen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Von-Siebold-Str. 5 37075 Göttingen	
Study centre(s): 3 Zentren in Deutschland (Rekrutierung nur in 2 Zentren)	
Publication (reference): /	

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	
Studied period (years): ca. 4 Jahre Date of first enrolment: 16.12.2012 Date of last completed: 02.03.2015	Phase of development: II a
Objectives: Primary objective: Nachweis der Wirksamkeit der Prüfsubstanz in ihrer intranasalen Anwendung für die Verbesserung von deklarativen Gedächtnisleistungen bei älteren Patienten im frühen Stadium einer Alzheimer Demenz, bei älteren Patienten mit MCI und T2D sowie bei einer Gruppe von älteren Kontrollprobanden im Vergleich zur jeweiligen Baseline-Leistung. Secondary objectives: <ul style="list-style-type: none"> • Die differentielle Wirkung der Prüfsubstanz auf weitere Bereiche kognitiver Leistungen, darunter Gedächtnisleistungen (visuelles Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis) und exekutive kognitive Leistungen. • Evaluation der Prüfsubstanz in ihrer Auswirkung auf aus MR-Spektroskopie gewonnenen Markern der Zellintegrität. • Evaluation der Prüfsubstanz mittels Blut-basierter biochemischer Parameter zur Bestätigung vorliegender Befunde zur Sicherheit der Prüfsubstanz in Bezug auf periphere Insulinwerte und damit assoziierter relevanter Parameter. • Evaluation von biochemischen und strukturellen Markern neuronaler Funktion und neuronalen Metabolismus. • Evaluation sicherheitsrelevanter Aspekte in der Anwendung der Prüfsubstanz • Quantitative neuroproteomische Analyse relativ zu den Baselinewerten im CSF sowie quantitative Expressionsanalyse relativ zu den Baselinewerten für Neurometabolom-Profile. 	
Methodology: Die Studie INSULA ist eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte	

<p>Name of Sponsor/Company:</p> <p>Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen</p> <p>vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen</p>	<p>Individual Study Table</p> <p>Referring to Part of the Dossier: na</p> <p>Volume: na</p> <p>Page: na</p>
<p>Name of Finished Product:</p> <p>intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo</p>	
<p>Name of Active Substance:</p> <p>Insulin Aspart or placebo</p>	
<p>Phase II „proof of concept“ Studie mit Parallelgruppen-Design.</p> <p>Nach Erhalt der Einwilligung, der Durchführung der Screening-Untersuchungen und Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen und 1:1 in die Verum- oder Placebo-Gruppe randomisiert. Alle Teilnehmer applizierten zunächst in der Placebophase (Woche 1-2) viermal täglich jeweils 4 Hübe Placebo-Spray - je Hub 100 µl Placebo-Lösung - in die Nasenflügel, um die Applikation einzuüben. Die Studienteilnehmer erhielten dann in der Interventionsphase (Woche 3-10) über acht Wochen täglich 160 IU Insulin oder 1,6 ml Placebo-Lösung. Die Tagesgesamtdosis wurde über vier Einnahmezeitpunkte (morgens, mittags, abends und zur Nacht) appliziert. Zu jedem Einnahmezeitpunkt wurden 4 Hübe alternierend in den rechten und linken Nasenflügel appliziert. Dieses Schema wurde ohne eine spezifische Ein- oder Abdosierungsphase täglich über die gesamte Interventionsphase aufrechterhalten. Es folgte eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase, die mit einer Abschlussuntersuchung endet.</p>	
<p>Number of patients (planned and analyzed): Es war geplant, insgesamt 90 Prüfungsteilnehmer einzuschließen, davon 30 ältere Patienten mit früher Alzheimer-Demenz, 30 ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes und MCI sowie 30 ältere gesunde Probanden als Kontrollgruppe. Innerhalb jeder Gruppe sollte es 15 Prüfungsteilnehmer pro Behandlungsarm (Verum oder Placebo) geben.</p> <p>Tatsächlich eingeschlossen wurden 13 Teilnehmer, 6 Patienten in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz (jeweils 3 Patienten pro Behandlungsarm) und 7 Personen in der Kontrollgruppe (4 Probanden im Insulin -Arm, 3 im Placebo-Arm). Es gab keine Patienten, die die Bedingungen für Gruppe 2 (Typ 2 Diabetes) erfüllt haben.</p>	
<p>Diagnosis and main criteria for inclusion:</p> <p>Probanden bzw. Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, konnten in diese klinische Prüfung eingeschlossen werden:</p> <p>-Der Prüfungsteilnehmer ist in der Lage, Art, Umfang und individuelle Konsequenzen der klinischen Prüfung zu verstehen, nach dem Gesetz geschäftsfähig sowie nach medizinischer Beurteilung einwilligungsfähig.</p>	

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

-Alter zwischen 65 und 85 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

-Eine vom Prüfungsteilnehmer unterschriebene und eigenhändig datierte Einwilligungserklärung liegt vor, bevor irgendeine prüfungsspezifische Maßnahme durchgeführt wird.

Patienten mit früher Alzheimer Demenz:

- Vorliegen einer Diagnose einer Alzheimer-Demenz
- Mini-Mental State Examination (MMSE) Score zwischen einschließlich 18 und 25 Punkten
- Vorliegen eines Alzheimer-indikativen Zerebrospinalen-Flüssigkeits (CSF)-Biomarker-Musters
- Clinical Dementia Rating (CDR) Score = 1
- Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren seit mindestens drei Monaten
- Kognitive Störung im Bereich der Gedächtnisleistungen, definiert als:
 - Verminderte Leistung im verzögerten Abruf der Wortliste in der CERADplus entsprechend $z < -1,5$ und einer verminderten Leistung im WMS-R „logical memory“ entsprechend $z < -1,5$
 - Zusätzlich eine verminderte Leistung in mindestens einer weiteren Domäne der CERADplus entsprechend $z < -1,5$

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus:

- Vorliegen einer Diagnose eines Typ 2 Diabetes mellitus seit mindestens fünf Jahren
- HbA1c-Wert zwischen einschließlich 6,5 und 8,0 unter seit vier Wochen stabiler antidiabetischer Medikation
- Amnestische leichte kognitive Störung, definiert als:
 - Verminderte Leistung beim verzögerten Abruf der Wortliste in der CERADplus entsprechend $z < -1$
 - Verminderte Leistung im WMS-R „logical memory“ entsprechend $z < -1$
 - In den nicht gedächtnisbezogenen Teilbereichen der CERADplus (1,2, 9, 13, 14) Leistungen entsprechend $z \geq -2$
- Clinical Dementia Rating (CDR) Score = 0,5
- Keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- Kein Vorliegen eines Alzheimer-Indikativen CSF-Biomarker-Musters

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	
Kontrollprobanden: - Kein Vorliegen einer Alzheimer Demenz, erfasst über eine Clinical Dementia Rating (CDR) Score = 0 - Kein Vorliegen einer leichten kognitiven Störung, definiert als: Normale Leistung im verzögerten Abruf der Wortliste in der CERADplus entsprechend $z \geq -1$ Normale Leistung in der WMS-R „logical memory“ entsprechend $z \geq -1$ In den nicht gedächtnisbezogenen Teilbereichen der CERADplus (1,2, 9, 13, 14) im Durchschnitt normale Leistungen entsprechend einem durchschnittlichen $z \geq -1$. Kein Einzel- Defizit mit z -Äquivalent < -2 -Keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	
Test product, dose and mode of administration, batch number: Arzneimittelcode: A10AB05 Internationaler generischer Name (INN): Insuline aspart Darreichungsform: Nasenspray Dosierung: 10 IU Insulin-Aspart/100 µl Hersteller: Apotheke des UK-SH Campus Kiel Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel	
Duration of treatment: 8 Wochen (Woche 3-10)	
Reference therapy, dose and mode of administration, batch number: Placebo Darreichungsform: Nasenspray Hersteller: Apotheke des UK-SH Campus Kiel	
Criteria for evaluation: <u>Efficacy:</u> Der primäre Endpunkt ist die verzögerte deklarative Gedächtnisleistung nach 8 Wochen Behandlung (Visit 10) mit intranasalem Insulin-Aspart relativ zur Leistung zur Baseline (Visit 4) vor Applikation der Prüfsubstanz. Die verzögerte deklarative Gedächtnisleistung definiert sich als die Summe frei reproduzierter Wörter einer Wortliste aus 30 Wörtern (Visit 10), die eine Woche vor der Abfrage gelernt wurde,	

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

korrigiert für die Summe der Wörter einer Wortliste aus 30 Wörtern, die eine Woche vor der Abfrage zum Zeitpunkt der Baseline (Visit 4) erhoben wurde.

Sekundäre Endpunkte sind:

- Die deklarative verzögerte Gedächtnisleistung zu Visit 4, 6 und 14
- Die deklarative unmittelbare Gedächtnisleistung zu Visit 3, 5, 9 und 13
- Veränderungen in erweiterten kognitiven Leistungen bei Visit 4, 6, 8, 10, 12 und 14. Soweit für die Tests vorliegend, werden die parallelen Versionen in aufsteigender Reihenfolge vorgegeben (Version A bis F). Basis sind die Bearbeitungsbögen für BVMT-R und Trail Making Test Teil A und B und die elektronisch gespeicherten Leistungsdaten der CANTAB Subtests RTI, PAL und IED.
- a) Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R). Anzahl der Punkte, die sich aus der Anzahl der richtig reproduzierten Elemente in der visuellen Reproduktion ergeben, unmittelbare Reproduktion, verzögerte Reproduktion.
- b) CANTAB Subtest Reaction Time (RTI): Reaction Time simple und 5-choice, Movement Time simple und 5-choice jeweils in Millisekunden und Standardwert adjustiert für Alter und Geschlecht.
- c) CANTAB Subtest Paired Associates Learning (PAL): Anzahl Stages completed, Anzahl Stages completed on first trial, total errors adjusted, jeweils Rohwert und Standardwert adjustiert für Alter und Geschlecht.
- d) CANTAB Subtest Intra-Extradimensional Set Shift (IED): Stages completed, Pre-EDS errors, EDS errors, total errors adjusted, jeweils Rohwert und Standardwert adjustiert für Alter und Geschlecht.
- e) Trail Making Test Teil A: Anzahl Sekunden bis zur Fertigstellung, Anzahl Fehler
- f) Trail Making Test Teil B: Anzahl Sekunden bis zur Fertigstellung, Anzahl Fehler
- Fragebogen zum Essverhalten
- Veränderungen in den mittels der 1H MR-Spektroskopie gemessenen Parametern zu Visit 3, 10 und 14: N-Acetylaspartat (NAA), NAA Ratio zu Gesamt-Kreatin (NAA/Cr) und Cholin enthaltende Verbindungen (Cho)

Safety:

- unerwünschte Ereignisse

<p>Name of Sponsor/Company:</p> <p>Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen</p> <p>vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen</p>	<p>Individual Study Table</p> <p>Referring to Part of the Dossier: na</p> <p>Volume: na</p> <p>Page: na</p>
<p>Name of Finished Product:</p> <p>intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo</p>	
<p>Name of Active Substance:</p> <p>Insulin Aspart or placebo</p>	
<p>-Laborparameter</p> <p>-biochemische Parameter mit Relevanz für die Sicherheit der Anwendung: Nüchtern-Insulin, Nüchtern-Glucose, Blutzucker-Kontrolle, HbA1c</p> <p>-Vitalparameter</p> <p>-Untersuchung der Nasenschleimhaut</p> <p><u>Research Parameters:</u></p> <p>-Veränderung von Blut-basierten biochemischen und weiteren körperlichen Parametern: Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Proinsulin/Insulin-Ratio, ACTH, Cortisol, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, HOMA-Index, Body-Mass-Index, Waist-to-Hip-Ratio, Körperfettanteil</p> <p>- Bioimpedanz</p> <p>- quantitative neuroproteomische Analyse relativ zu den Baselinewerten im CSF geplant</p> <p>- Neurometabolom-Profil relativ zu den Baselinewerten im Liquor geplant</p>	
<p>Statistical methods:</p> <p><i>Primäranalyse:</i> Der primäre Endpunkt wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung der Behandlung als Faktor und der deklarativen Gedächtnisleistung bei Baseline als Kovariate geprüft (zweiseitiger Test mit Signifikanzniveau $\alpha=0.05$). Schätzer für den Behandlungseffekt und für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wurden angegeben, sowie die zugehörigen p-Werte. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Primäres Auswertungskollektiv war die Intention-to-treat (ITT) Population. Die Analyse wurde als Sekundäranalyse für Visite 6 relativ zur Baseline wiederholt.</p> <p>Aufgrund des explorativen Charakters der Studie fand keine Adjustierung des Signifikanzniveaus auf die zu untersuchenden Gruppen statt.</p> <p><i>Sekundäranalyse und Analyse von Forschungsparametern:</i> Alle sekundären Parameter und Forschungsparameter wurden mittels deskriptiver Statistiken und zugehöriger explorativer p-Werte (Signifikanzniveau $\alpha=0.05$) dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels t-Test ausgewertet, bei binären Variablen wurden die Gruppen mittels Fisher's Exact Test verglichen. Die unmittelbare</p>	

<p>Name of Sponsor/Company:</p> <p>Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen</p> <p>vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen</p>	<p>Individual Study Table</p> <p>Referring to Part of the Dossier: na</p> <p>Volume: na</p> <p>Page: na</p>
<p>Name of Finished Product:</p> <p>intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo</p>	
<p>Name of Active Substance:</p> <p>Insulin Aspart or placebo</p>	
<p>Gedächtnisleistung an Visite 5 und 9 sowie Veränderungen in den erweiterten kognitiven Leistungen für jede Visite zur Baseline wurden zusätzlich mittels ANCOVA mit Behandlung als Faktor und Baselinewert als Kovariate ausgewertet. Für die unmittelbare Gedächtnisleistung wurde Visite 3 als Baseline definiert.</p> <p><i>Sicherheitsanalyse:</i> Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der MedDRA-Kategorien <i>System Organ Class</i> und <i>Preferred Term</i> basierend auf der Safety Population dargestellt. Des Weiteren wurden UEs nach Schweregrad und Kausalzusammenhang zum Prüfpräparat dargestellt. Labor- und Vitalparameter sowie Ergebnisse der Untersuchung der Nasenschleimhaut wurden mittels deskriptiver Statistiken und explorativer p-Werte, welche den Verlauf der Parameter beschreiben, tabellarisch pro Visite dargestellt. Die Auswertung der Labor- und Vitalparameter erfolgte in der ITT Population.</p>	
<p>Summary – Conclusions</p> <p>Es war geplant, bis Ende 2012 90 Patienten in die Studie einzuschließen. Aufgrund der langsamen Rekrutierung wurde die Studie am 02.03.2015 vorzeitig abgebrochen mit bis zu diesem Zeitpunkt 13 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Für die Kohorte der Patienten mit Typ 2 Diabetes konnten keine Probanden rekrutiert werden, sodass eine Auswertung hierzu entfiel. Insgesamt beendeten alle 13 eingeschlossenen Studienteilnehmer die Studie regulär.</p> <p><i>Protokollverletzungen</i></p> <p>Von den 13 eingeschlossenen Patienten erfüllten in der Alzheimer-Gruppe alle 6 Patienten und in der Kontroll-Gruppe insgesamt 5 von 7 Probanden entweder ein Einschluss- und/ oder ein Ausschlusskriterium nicht und/ oder erhielten eine unerlaubte Begleitbehandlung (siehe folgende Tabellen). Teilweise wurden Patienten trotz der Verletzung eines Einschluss- oder Ausschlusskriteriums nach Beschluss der verantwortlichen Person(en) in die Studie aufgenommen. Zusätzlich zu den schwerwiegenden Protokollverletzungen gab es eine Reihe von weiteren Protokollverletzungen, die nicht in der Datenbank erfasst, aber vom zuständigen Monitor dokumentiert wurden (siehe Liste Protokollverletzer im Anhang).</p>	

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

Schwerwiegende Protokollverletzer, Kohorte: Patienten mit früher Alzheimer-Demenz

Behandlungsarm	Usubjid	Schwerwiegende Protokollverletzung
Insulin Aspart	A203	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt
	A204	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt - Mindestens ein Ausschlusskriterium wurde verletzt - Durchführung einer unerlaubten Begleitbehandlung
	A209	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt
Plazebo	A202	- Mindestens ein Ausschlusskriterium wurde verletzt
	A206	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt
	A208	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt

Quelle: Listing 34.1

Schwerwiegende Protokollverletzer, Kohorte: Kontrollgruppe

Behandlungsarm	Usubjid	Schwerwiegende Protokollverletzung
Insulin Aspart	K001	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt - Mindestens ein Ausschlusskriterium wurde verletzt
	K017	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt
Plazebo	K002	- Mindestens ein Ausschlusskriterium wurde verletzt
	K016	- Mindestens ein Einschlusskriterium wurde verletzt

Quelle: Listing 34.2

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

Ergebnisse

Demographie-, Screening- und Baseline-Variablen

Sowohl in der Alzheimer-Gruppe als auch in der Kontroll-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei demographischen Daten, im kognitiven Anspruch in den letzten 5 Jahren, bei den Ergebnissen des 3-Stufen-Screenings, beim CERAD Total Z-Score, der Bioimpedanz-Messung und der Exposition gegenüber der Therapie. Ebenfalls keine Unterschiede zeigten sich bei der Nasenschleimhautuntersuchung, Waist-to-hip ratio, Körpergröße, Gewicht, BMI, im EKG und bei der liquorbasierten Demenzdiagnostik, welche nur bei Patienten der Alzheimer-Gruppe durchgeführt wurde.

Bei der Untersuchung der Laborparameter beim Screening traten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Konzentration von GOT (Insulin: 20.67 U/L (± 4.93), Placebo: 31.00 U/L (± 3.00); $p=0.0469$) und alkalischer Phosphatase (Insulin: 106.33 U/L (± 7.09), Placebo: 66.33 U/L (± 16.44); $p=0.0363$) in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz auf, während es in der Kontrollgruppe keine Unterschiede gab. Analysen der Blutzuckerwerte identifizierten statistisch auffällige Unterschiede in der Nüchtern-Glucose-Konzentration zwischen den Behandlungsarmen der Kontrollgruppe (Insulin: 105.50 mg/dl (± 26.34), Placebo: 109.00 mg/dl (± 1.73); $p=0.0382$), aber nicht in der Gruppe mit Alzheimerpatienten.

Bei den Vitalparametern zur Baseline zeigten sich signifikante Unterschiede in der Körpertemperatur (Insulin: 35.43 °C (± 0.06), Placebo: 35.93 °C (± 0.15); $p=0.0193$) und im systolischen Blutdruck (Insulin: 153.33 mmHg (± 15.28), Placebo: 115 mmHg (± 13.23); $p=0.0313$) in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch auffälligen Baseline-Werte.

Das diagnostische MRT bestätigte in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz diese bei allen Patienten beider Behandlungsarme. In der Kontrollgruppe wurde bei 5 von 7 Probanden ein auffälliger Befund im MRT dokumentiert. In den Ein- und Ausschlusskriterien wird das Vorliegen einer frühen Alzheimer-Demenz nur über den Clinical Dementia Rating (CDR) Score erfasst.

<p>Name of Sponsor/Company:</p> <p>Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen</p> <p>vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen</p>	<p>Individual Study Table</p> <p>Referring to Part of the Dossier: na</p> <p>Volume: na</p> <p>Page: na</p>
<p>Name of Finished Product:</p> <p>intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo</p>	
<p>Name of Active Substance:</p> <p>Insulin Aspart or placebo</p>	

Begleiterkrankungen bei Einschluss in die Studie berichteten 100 % der Patienten mit früher Alzheimerdemenz und 71.43 % der Kontrollprobanden (Insulin: 75 %, Placebo: 66.67 %).

In der Alzheimer-Gruppe gaben alle Patienten an, mindestens eine Begleitmedikation einzunehmen. Insgesamt nahmen Patienten des Insulin-Arms 16 verschiedene Begleitmedikationen ein, Probanden des Placebo-Arms 20 Medikamente. Behandelt wurden die Patienten am häufigsten mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Psychoanaleptika (Insulin: 5 Wirkstoffe, Placebo: 6 Wirkstoffe), Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (Insulin: 2; Placebo: 1) und zur Schilddrüsenthherapie (Insulin: 2, Placebo: 1).

In der Kontrollgruppe erhielten 4 Patienten eine Begleitmedikation (Insulin: 3, Placebo: 1). Insgesamt wurden 17 Wirkstoffe eingenommen (Insulin: 15, Placebo: 2). Die häufigsten Behandlungen erfolgten mit Arzneimitteln mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (Insulin: 2, Placebo: 0) und Urologika (Insulin: 2, Placebo: 0).

Primäranalyse

Patienten der Gruppe mit Alzheimer-Demenz konnten weder bei Baseline noch bei Visite 10 Wörter der Wortliste „Abfrage“ reproduzieren.

In der Kontrollgruppe konnten sich Probanden im Placebo-Arm bei Visite 10 an mehr Wörter im Vergleich zu Baseline erinnern als die Probanden im Insulin-Arm. Die adjustierten Mittelwerte betrugen 2.34 [Konfidenzgrenzen: 0.38; 4.30] im Insulin-Arm und 3.21 [0.94; 5.49] im Placebo-Arm. Die Differenz der adjustierten Mittelwerte war nicht signifikant (p= 0.4684):

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

Primäranalyse: ANCOVA Modell für die Kern-Wortliste "Abfrage" - Visite 10 (Kontrollgruppe)

Effekt	Mittelwert (Untere 95% KG / Obere 95% KG)	p-Wert
Insulin Aspart	2.34 (0.38 / 4.30)	
Plazebo	3.21 (0.94 / 5.49)	
Unterschied zwischen den Behandlungen	-0.88 (-3.91 / 2.16)	
Behandlung		0.4684
Baseline Wert (Visite 4)		0.0144

KG: Konfidenzgrenze
Anzahl auswertbarer Patienten: 7
Quelle: Tabellenanhang, Tabelle 7.1.2

Sekundäranalyse und Forschungsparameter

Bei Vergleich von Visite 6 zur Baseline in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz konnten sich Patienten des Insulin-Arms ebenfalls an keines der Wörter erinnern, im Placebo-Arm betrug der adjustierte Mittelwert 0.33 ([-0.32; 0.99]; siehe folgende Tabelle). Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant (p= 0.3739). Visite 6 ist die einzige Visite, bei der Alzheimerpatienten für die verzögerte deklarative Gedächtnisleistung ein Wort reproduzieren konnten.

Name of Sponsor/Company:	Individual Study Table
Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen	
vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	
Name of Finished Product:	Referring to Part of the Dossier: na
intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance:	Volume: na
Insulin Aspart or placebo	Page: na

ANCOVA Modell für die Kern-Wortliste „Abfrage“- Visite 6 (Patienten mit früher Alzheimer-Demenz)

Effekt	Mittelwert (Untere 95% KG / Obere 95% KG)	p-Wert
Insulin Aspart	0.00 (-0.65 / 0.65)	
Plazebo	0.33 (-0.32 / 0.99)	
Unterschied zwischen den Behandlungen	-0.33 (-1.26 / 0.59)	
Behandlung		0.3739
Baseline Wert (Visite 4)		-
KG: Konfidenzgrenze		
Anzahl auswertbarer Patienten: 6		
Quelle: Tabellenanhang, Tabelle 7.2.1		

In der Kontrollgruppe betrugen die adjustierten Mittelwerte bei Vergleich von Visite 6 zu Baseline 2.67 [1.42; 3.92] im Insulin-Arm und 3.77 [2.32; 5.22] im Placebo-Arm. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen (p=0.1894):

ANCOVA Modell für die Kern-Wortliste "Abfrage" - Visite 6 (Kontrollgruppe)

Effekt	Mittelwert (Untere 95% KG / Obere 95% KG)	p-Wert
Insulin Aspart	2.67 (1.42 / 3.92)	
Plazebo	3.77 (2.32 / 5.22)	
Unterschied zwischen den Behandlungen	-1.10 (-3.04 / 0.83)	
Behandlung		0.1894
Baseline Wert (Visite 4)		0.0065
KG: Konfidenzgrenze		
Anzahl auswertbarer Patienten: 7		
Quelle: Tabellenanhang, Tabelle 7.2.2		

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

Bei der unmittelbaren Abfrage der Wortliste „Lernen“, bei der der Effekt von Insulin Aspart oder Placebo auf den sofortigen Gedächtnisabruf überprüft wird, ergab weder der Vergleich von Visite 5 zu Baseline (Visite 3) noch der Vergleich von Visite 9 zu Baseline ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Alzheimer- oder in der Kontrollgruppe. Die Alzheimer-Gruppe wies bei Baseline noch einen signifikanten Unterschied auf (Insulin: 3.00 (± 1.00), Placebo: 0.00 (± 0.00); $p=0.0351$) zwischen den Behandlungsarmen, der in den folgenden Visiten aber nicht mehr zu finden war. Wie erwartet konnten in der Kontrollgruppe im Schnitt mehr Wörter reproduziert werden als in der Alzheimer-Gruppe (vergl. Tab. 7.3.1.1 und 7.3.1.2 im Anhang).

Eine Unterscheidung der korrekt erinnerten Wörter in die Kategorien „emotional“, „nahrungsbezogen“ und „neutral“ zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gruppe mit Alzheimer-Patienten. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bei V5 (unmittelbare Abfrage; Insulin: 0.75 (± 0.96), Placebo: 2.33 (± 0.58); $p=0.0430$) in der Kategorie „nahrungsbezogene korrekt erinnerte Wörter“ zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Placebo-Arm mehr Wörter reproduzieren konnte. Im Weiteren war allerdings keine derartige Tendenz mehr zu beobachten (vergl. Tab. 7.4.1 und 7.4.2).

Im BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) zeigten sich lediglich in der Kontrollgruppe vereinzelt signifikante Unterschiede, jedoch war keine generelle Tendenz erkennbar (vergl. Tab. 9.1.1.1 - 9.1.17.5.2). Ähnlich verhielt es sich bei den Ergebnissen des CANTAB-Tests, wobei hier auch vereinzelt Signifikanzen in der Alzheimer-Gruppe auftraten (vergl. Tab. 9.2.1.1 – 9.4.9.5.2). Bei den Trail-Making Tests A + B zeigten sich hingegen gar keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Der Fragebogen zum Essverhalten konnte aufgrund mangelnder Erinnerung von den Alzheimer-Patienten nicht ausgefüllt werden. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Unterschied bei Baseline (Insulin: 12.00 (± 1.63), Placebo: 8.67 (± 1.53); $p=0.0426$), welcher später nicht mehr vorhanden war (vergl. Tab. 10).

Ergebnisse der MR-Spektroskopie zeigten keine signifikanten Unterschiede. Zumeist konnten explorative Tests aufgrund zu weniger Beobachtungen in den Gruppen nicht durchgeführt werden.

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

Bei Untersuchungen der Waist-to-hip-ratio und der Bioimpedanz gab es in keiner Gruppe relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheitsanalyse:

Unerwünschte Ereignisse: In der Gruppe der Patienten mit früher Alzheimer-Demenz gab es ein schwerwiegendes UE im Placebo-Arm, für welches jedoch kein Kausalzusammenhang zur Prüfmedikation vermutet wurde. Des Weiteren hatten alle Patienten mindestens ein UE. Insgesamt traten 28 UEs auf, davon 18 (14 leichte und 4 moderate) im Insulin-Arm und 10 (6 leichte, 3 moderate und 1 schweres) im Placebo-Arm (Tab. 12.1.1, 12.2.1.1 und 12.2.1.2). In 8 Fällen wurde im Insulin-Arm ein möglicher Kausalzusammenhang zur Prüfmedikation vermutet: erhöhte Kortikotropinwerte im Blut (Schweregrad: leicht), Schleimhautödem (mittel) bzw. Schleimhautverfärbung (mittel) am Verabreichungsort, Nasenschleimhautrekrankung (leicht), Kopfschmerzen (leicht) und Diabetes mellitus (leicht; Tab. 12.3.1.1). Im Placebo-Arm wurde in 3 Fällen ein möglicher Kausalzusammenhang zur Prüfmedikation vermutet: Rachenreizung (leicht), Schleimhautatrophie (leicht), erhöhte Kortikotropinwerte (leicht) im Blut (Tab. 12.3.1.1).

In der Kontrollgruppe gab es im Insulin-Arm 2 schwerwiegende UEs, für welche jedoch kein Kausalzusammenhang zur Prüfmedikation vermutet wurde. Im Weiteren hatten alle Probanden im Insulin-Arm sowie 2 von 3 Probanden im Placebo-Arm mindestens ein UE. Insgesamt traten 19 UEs auf, davon 8 (4 leichte, 2 moderate, 2 schwere) UEs im Insulin-Arm und 11 (9 leichte, 2 moderate) im Placebo-Arm (Tab. 12.1.2, 12.2.2.1 und 12.2.2.2). Ein Zusammenhang zur Prüfmedikation wurde im Insulin-Arm nur für ein UE vermutet (Nasenschleimhautrekrankung, Schweregrad: leicht; Tab. 12.3.1.2), während es im Placebo-Arm 5 UEs waren: Nasenschleimhautrekrankung, orthostatischer Schwindel, Schwindelgefühl sowie Augenbeschwerden (alle Schweregrad „leicht“; Tab. 12.3.1.2).

Laborparameter: Wie zuvor bei einigen kognitiven Tests gab es bei einzelnen Visiten der Alzheimer- wie der Kontrollgruppe statistisch auffällige Unterschiede, jedoch war keine generelle Tendenz zu erkennen (vergl. Tab. 13.1.1. - 13.3.2).

Blutzuckerkontrolle: In der Alzheimer-Gruppe zeigte sich im Nüchtern-Glucosewert ein statistisch

Name of Sponsor/Company: Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na Volume: na Page: na
Name of Finished Product: intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo	
Name of Active Substance: Insulin Aspart or placebo	

signifikanter Unterschied zwischen dem Insulin- (100.33 mg/dl (± 3.51)) und dem Placebo-Arm (88.33 mg/dl (± 5.13); $p = 0.0347$) bei V5 (Tab 13.4.1). Bei den weiteren Visiten waren die Nüchtern-Glucosewerte im Insulin-Arm im Durchschnitt höher als im Placebo-Arm, jedoch nicht signifikant. In der Kontrollgruppe zeigten sich in keiner Visite statistisch auffällige Unterschiede.

Vitalparameter: Vereinzelt zeigten sich signifikante Unterschiede, jedoch konnte keine generelle Tendenz festgestellt werden (vergl. Tab. 14.1. und 14.2).

Bei *Untersuchungen der Nasenschleimhaut* gab es in keiner der Gruppen statistisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Conclusion:

Aufgrund der schlechten Rekrutierung und des daraus resultierenden Abbruchs der Studie standen für die Auswertung nur Daten von wenigen Patienten zur Verfügung. Aus diesem Grund, sowie der Aufteilung der Patienten auf zwei Kohorten mit jeweils zwei Behandlungsarmen, waren die auszuwertenden Gruppen dünn besetzt. Zusammen mit der durch Protokollverletzer bedingten schlechten Datenqualität sind die durchgeführten Analysen nur begrenzt aussagekräftig. Teilweise konnten Tests aufgrund der wenigen Beobachtungen nicht durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie zum „Effekt von intranasalem Insulin auf Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Typ2 Diabetes und bei Patienten mit früher Alzheimer-Demenz“ konnte in der Primäranalyse für Patienten mit früher Alzheimer-Demenz und Probanden der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in der deklarativen verzögerten Gedächtnisleistung bei Visite 10 relativ zur Baseline (Visite 4) festgestellt werden. Patienten der Alzheimer-Gruppe konnten sich hierbei an gar keines der Wörter erinnern, in der Kontrollgruppe konnten ebenfalls nur wenige Wörter reproduziert werden. Auch bei anderen Visiten konnten weder bei der verzögerten noch bei der unmittelbaren Gedächtnisleistung ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Für die Kohorte der Patienten mit Typ 2 Diabetes konnten keine Probanden rekrutiert werden, sodass eine

<p>Name of Sponsor/Company:</p> <p>Hans-Peter Tappe, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen</p> <p>vertreten durch Prof. Dr. med. Norbert Scherbaum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie , LVR-Klinikum Essen, Altendorfer Str. 99-101, 45143 Essen</p>	<p>Individual Study Table</p> <p>Referring to Part of the Dossier: na</p> <p>Volume: na</p> <p>Page: na</p>
<p>Name of Finished Product:</p> <p>intranasales rapid acting Insulin Aspart or Placebo</p>	
<p>Name of Active Substance:</p> <p>Insulin Aspart or placebo</p>	
<p>Auswertung hierzu entfiel.</p> <p>Weitere umfangreiche Sekundäranalysen konnten keinen positiven Effekt von intranasalem Insulin im Vergleich zu Placebo auf erweiterte kognitive Leistungen zeigen.</p> <p>Die Verträglichkeit der Prüfmedikation war insgesamt gut. Es wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet, für keines wurde ein positiver Kausalzusammenhang zur Prüfmedikation vermutet. Mit der Prüfsubstanz möglicherweise in Verbindung stehende Nebenwirkungen wurden die Schweregrade „mild“ und „moderat“ zugeordnet.</p> <p>Zusammengefasst konnte das Ziel der vorliegenden Studie, der Nachweis der Wirksamkeit der Prüfsubstanz in ihrer intranasalen Wirkung, nicht erreicht werden. Eventuell konnte ein möglicherweise vorhandener Effekt aufgrund der geringen Datenmenge und weiterer Mängel nicht nachgewiesen werden. Die vorhandenen Daten sprechen für ein akzeptables Sicherheitsprofil der Studie.</p>	

Appendices

- **Study protocol (final version 4.1, 28.04.2014)**
- **Listings**
- **Tables**