

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase II/III-onderzoek met cognitief eindpunt naar mogelijke ziekteveranderende therapieën bij personen die een risico lopen op de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer en bij hen die eraan lijden.

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid van biomarkers en cognitieve werkzaamheid van onderzoeksproducten bij proefpersonen van wie bekend is dat ze een mutatie hebben die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt, door te bepalen...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44417

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIAN-TU-001

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

alzheimer, dementie

Aandoening

Alzheimer's disease

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Quintiles

Overige ondersteuning: University (abroad)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: en JNJ-54861911, Gantenerumab (RO4909832), solanezumab (LY2062430), Verminderen van de vorming van amyloïed plaques, Ziekte van Alzheimer (ZA), Ziekteveranderende therapieën

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidshypothese van het onderzoek stelt dat bij de groep die het actieve geneesmiddel krijgt de progressie trager zal verlopen voor het cognitieve samengestelde eindpunt, in vergelijking met de placebogroep die drager is van de mutatie na een behandeling van minimaal 4 jaar.

De DIAN-TU cognitieve samengestelde score wordt berekend aan de hand van vier cognitieve metingen: 1) De score voor vertraagde herinnering van de internationale boodschappenlijsttest, 2) De score voor vertraagde herinnering van de Ila-subtest voor het logisch geheugen van de herziene geheugenschaal van Wechsler, 3) De totale score voor de cijfer/symbolen substitutietest van de herziene intelligentieschaal voor volwassenen van Wechsler, en 4) De totale score voor de Mini-Mental State Examination. De cognitieve samengestelde score wordt bepaald via de onderdelen ervan aan de hand van een eenvoudige

z-scoremethode (Bateman et al., 2016). Elk van de vier onderdelen van de score wordt verdeeld via de uitgangswaarde van de standaarddeviatie van dat onderdeel om zo tot gestandaardiseerde z-scores te komen. Van deze z-scores worden de gemiddelden genomen om de samenstelling te vormen. Er worden vergelijkingen gemaakt tussen elk actief geneesmiddel en samengevoegde placebo*s, maar niet tussen de actieve geneesmiddelen onderling.

Secundaire uitkomstmaten

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van elk onderzoeksgeneesmiddel beoordelen bij personen met mutaties die dominant erfelijke ziekte van Alzheimer

veroorzaken.

2. Eindpunten voor biomarkers die gebruikt worden bij de tussentijdse analyse:

Beoordelen van het doelengagement van elk onderzoeksgeneesmiddel bij personen met mutaties die dominant erfelijke ziekte van Alzheimer veroorzaken. Dit wordt gemeten via de verandering sinds de baseline tot de tussentijdse analyse voor de bepaling van biomarkers voor elk geneesmiddel. De eindpunten voor biomarkers worden voor elk geneesmiddel op basis van het werkingsmechanisme bepaald. Er worden bij elke tussentijdse analyse vergelijkingen gemaakt tussen het actieve geneesmiddel en de samengevoegde placebo*s voor een onderzoeksgeneesmiddelarm. De actieve geneesmiddelen worden onderling evenwel niet vergeleken.

3. Vergelijkingen tussen elk geneesmiddel en placebo voor verandering in waarden tussen de uitgangswaarde en het eindpunt voor de volgende klinische en cognitieve metingen:

* Klinische metingen worden bepaald bij de baseline, en de jaarlijkse bezoeken die worden uitgevoerd in het centrum dat DIAN-TU organiseert, zijn onder andere:

- o Klinische beoordeling dementie (Clinical Dementia Rating, CDR), inclusief de CDR Sum of Boxes (CDR SB) en de diagnostische beoordeling van de arts
- o Geriatrische Depressieschaal (GDS)
- o Vragenlijst neuropsychiatrische inventarisatie (NPI-Q)
- o Vragenlijst functionele beoordeling (FAQ)
- o Mini-Mental State Examination (MMSE)
- * Cognitieve metingen worden bepaald bij de baseline, en de jaarlijkse bezoeken die worden uitgevoerd in het centrum dat DIAN-TU organiseert, zijn onder andere:
 - o Internationale boodschappenlijsttest (woordenlijst aanleren van 12 onderdelen): 3 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
 - o Doolhof leertest van Groton: Achtervolgingsopdracht op tijd, 5 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde/omgekeerde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
 - o Cogstate opsporingsopdracht
 - o Cogstate identificatie-opdracht
 - o Cogstate leertest met één kaart
 - o Cogstate één stap terug-opdracht
 - o Opdracht ter bepaling van het gedragspatroon bij het wegnemen van voorwerpen
 - o Vragenlijst voor geheugenklachten (MAC-Q)
 - o Trailmaking test A & B
 - o WMS-R Digit Span-test
 - o WAIS-R getal-symbool substitutietest
 - o Progressieve matrixtest van Raven (Set A)

- o Vlotheid per categorie (dieren en groenten)
- o WMS-R logisch geheugen (onmiddellijk & vertraagde herinnering)
- * Buiten de jaarlijkse bezoeken wordt om de 24 weken een deel van deze metingen uitgevoerd door het centrum of door een thuisverpleegkundige. Dit zijn de volgende testen:
 - o Internationale boodschappenlijsttest (woordenlijst aanleren van 12 items): 3 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
 - o Doolhof leertest van Groton: Achtervolgingsopdracht op tijd, 5 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde/omgekeerde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
 - o Cogstate opsporingsopdracht
 - o Cogstate identificatie-opdracht
 - o Cogstate leertest met één kaart
 - o Cogstate één stap terug-opdracht
 - o Trailmaking test A & B
 - o WMS-R Digit Span-test
 - o WAIS-R getal-symbool substitutietest
 - o WMS-R logisch geheugen (onmiddellijk & vertraagde herinnering)
 - o Bijkomende tests enkel voor de JNJ-54861911-groep
- * Mini-Mental State Examination (MMSE)
- * Vlotheid per categorie (dieren en groenten)

Andere geneesmiddelspecifieke secundaire eindpunten kunnen worden opgesomd in

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek rekruteert proefpersonen uit het observationele onderzoek met proefpersonen uit het netwerk van de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (Dominantly Inherited Alzheimer Network, DIAN). Dit is een multicentrisch internationaal onderzoek dat ondersteund wordt door de National Institutes of Health (toekeningsnummer U01-AG032438; RJ Bateman), centra van de Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial Units (DIAN-TU), aangesloten centra van de DIAN-TU, de DIAN Expanded Registry, en families die worden geïdentificeerd door de centra. Proefpersonen ondergaan longitudinale beoordelingen die deel uitmaken van het DIAN-TU-001-protocol. Het gaat hierbij om klinische beoordelingen, cognitieve tests, MRI en amyloïed beeldvorming, en analyse van het ruggenmergvocht.

De centra van het DIAN observationeel onderzoek bevinden zich in meerdere landen, waaronder de VS, Argentinië, Australië, Duitsland, Japan en het Verenigd Koninkrijk. Proefpersonen in het DIAN-onderzoek worden gerekruteerd uit families waarbij bij minstens één lid werd vastgesteld dat hij/zij een mutatie heeft die in verband wordt gebracht met de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (dominantly inherited Alzheimer's disease, DIAD). De mutaties in preseniline 1 (PSEN1) en preseniline 2 (PSEN2) en amyloïed precursor proteïne (APP) die in verband worden gebracht met de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer, hebben een zeer hoge penetrantie (bijna 100%). Dit onderzoek richt zich op personen van wie ofwel bekend is dat ze een mutatie hebben die de ziekte veroorzaakt of die een risico lopen om een dergelijke mutatie te hebben (het kind of broer/zus van een probandus met een gekende mutatie) en die hun genetische status niet kennen. Omdat de leeftijd waarop cognitieve veranderingen beginnen relatief consistent is binnen elke familie en voor elke mutatie (Ryman, Acosta-Baena et al. 2014), wordt een beginleeftijd bepaald voor elke behepte ouder of mutatie. Dit maakt deel uit van het protocol van het DIAN observationeel onderzoek. Dit onderzoek schrijft proefpersonen in die ofwel asymptomatisch zijn en zich binnen een specifiek tijdvenster bevinden van de verwachte beginleeftijd voor hun familie en/of mutatie, of die symptomen vertonen van een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer.

Gantenerumab (RO4909832): is een recombinant humaan anti-amyloïed beta peptide (A*) monoklonaal antilichaam van de subklasse van immunoglobulines G1 (IgG1) dat zich specifiek bindt aan geaggregeerde vormen van A* peptide. In een fase 1-onderzoek met meerdere oplopende doses (multiple ascending dose, MAD) verminderde bij proefpersonen die behandeld werden met gantenerumab voor maximaal 6 maanden de hoeveelheid amyloïed in de hersenen, afhankelijk van de dosis. Dit werd gemeten door een vermindering in [11C]-Pittsburgh Compound

B([11C]PiB)-binding, gebruik makende van een volumegewogen gemiddelde van 6 corticale gebieden (Ostrowitzki, Deptula et al. 2012).

Solanezumab (LY2062430): is een vermenschlijkt anti-A* peptide immunoglobuline G-1 (IgG1); solanezumab herkent een epitoom in het midden van het A* peptide en bindt zich met oplosbare A*. In een fase 2-onderzoek leidde een behandeling met solanezumab tot een dosisafhankelijke verhoging in concentraties van A*40 en A*42 in zowel CSF als plasma (Siemers, Friedrich et al. 2010).

Geneesmiddelen die zich richten op amyloïed beta peptide kunnen in verband worden gebracht met amyloïedgerelateerde afwijkingen in beeldvorming (ARIA), waaronder zowel vasogeen oedeem (ARIA-E) en bloedingen (ARIA-H), waarbij het doorgaans gaat om microbloedingen, hoewel er ook grotere bloedingen en klinisch evident infarct werden gemeld (Sperling, Salloway et al. 2012). Proefpersonen ondergaan MRI-scans om ARIA te monitoren. Het schema is per geneesmiddelgroep verschillend. De frequentie geeft het waarschijnlijke risico weer, op basis van de beschikbare veiligheidsonderzoeken en het werkingsmechanisme van de behandeling.

BACE-blokker (JNJ-54861911): is een blokker van het enzym dat α -amyloïed precursor proteïne knipt (α -secretase, BACE), en wordt ontwikkeld voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (ZA). Neurofibrillaire kluwens zijn de typerende pathologische kenmerken bij ZA-patiënten. Deze kluwens zijn samengesteld uit hypergefosforyleerd tau-eiwit en amyloïed plaques (AP), waarvan bèta-amyloïed het belangrijkste bestanddeel is. Een BACE-blokker vermindert de aanmaak van A*-fragmenten door de BACE-1-verwerking van amyloïed precursor proteïne te blokkeren (APP), om zo de vorming van AP te verminderen.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid van biomarkers en cognitieve werkzaamheid van onderzoeksproducten bij proefpersonen van wie bekend is dat ze een mutatie hebben die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt, door te bepalen of een behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel de mate van achteruitgang van cognitieve beperking vertraagt en de ziektegerelateerde biomarkers verbetert.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek op basis van een aanpasbaar platform. Daardoor is het mogelijk om een nieuwe stof aan hetzelfde protocol toe te voegen, waardoor nieuwe proefpersonen kunnen worden gerandomiseerd naar de onderzoeksgeneesmiddelenarmen die open zijn voor inschrijving. Dit onderzoek heeft 3 onderzoeksgeneesmiddelenarmen (gantenerumab, solanezumab en JNJ 54861911). Elke ingeschreven proefpersoon krijgt het actieve geneesmiddel of het overeenstemmende placebo. Alle proefpersonen worden behandeld met het actieve geneesmiddel of placebo, en ondergaan beoordelingen van biomarkers (b.v. beeldvorming via PET, volumetrische MRI van de hersenen, CSF en bepalingen van plasma), cognitieve beoordelingen en veiligheidsbeoordelingen

(waaronder MRI-scans voor de veiligheid, vitale parameters, ECG, klinische biochemie en hematologie) gedurende de onderzoeksperiode.

De primaire werkzaamheidshypothese stelt dat bij de groep die het actieve geneesmiddel krijgt, de progressie trager zal verlopen voor het cognitieve samengestelde eindpunt, in vergelijking met de placebogroep die drager is van de mutatie na een behandeling van minimaal 4 jaar. De cognitieve eindpunten en eindpunten voor biomarkers kunnen worden gebruikt om tussentijdse analyses uit te voeren in elke onderzoeksgeneesmiddellarm; een onderzoeksgeneesmiddellarm kan vroegtijdig worden stopgezet of worden herzien (de dosis of de duur van de behandeling kan bijvoorbeeld worden aangepast) op basis van de resultaten van de tussentijdse analyse of op basis van informatie uit andere klinische onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel. Dit wordt beschreven in elke geneesmiddelspecifieke bijlage.

Proefpersonen met een mutatie worden gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 voor actief geneesmiddel:placebo. Groepen waarin gelijktijdig proefpersonen worden opgenomen worden in evenwicht gebracht door een minimalisatie-algoritme, dat bestaat uit klinische toestand en stadium van ziektemetingen (CDR-SB, aantal jaren sinds aanvang) en andere factoren (gentype [APP, PSEN1, PSEN2], aantal opleidingsjaren, leeftijd, aanwezigheid van een APOE *4 allel, gebied, onderzoekscentrum en geslacht). Proefpersonen zonder mutatie worden toegewezen aan één van de placebogroepen.

Proefpersonen zonder mutatie worden ingesloten om de blindering te bewaren wat genetische status betreft voor diegenen die hun genetische status niet wensen te weten. Proefpersonen die geen mutatie hebben worden niet opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse of de futiliteitsanalyse.

Op vraag van de deelnemers nemen proefpersonen zonder mutatie deel aan het onderzoek om de blindering van hun genetische status te bewaren. De gegevens van de proefpersonen zonder mutatie worden gebruikt om modellen te ontwikkelen voor longitudinale veranderingen in biomarkers en voor cognitie bij controlegroepen met gezonde volwassenen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- PET scan en lumbaalpunctie - bij 4 visites - MRI > bij 8 visites - ECG - bij 18 visites - Vitale functies (bloeddruk, ademhalingsritme, temperatuur en hartslag) - bij elk persoonlijk bezoek - Lichaamsgewicht - ongeveer elke drie maanden - Bloedmonsters - bij de meeste bezoeken - Urine monsters - bij alle bezoeken - Lichamelijk en neurologisch onderzoek - bij 8 bezoeken - dermatologische evaluatie (onderzoek van ogen en huid) - bij 2 bezoeken

Inschatting van belasting en risico

De werking van de verwijdering van plaque werd aangetoond in het prodromaal onderzoek WN25203, waarbij de hogere dosis van 225 mg aantoonde dat het effect van plaque verwijderen sterker was. Deze resultaten toonden voor het eerst de werking aan van immunotherapie tegen A* bij vroege (prodromale) ZA. Bij de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (DIAD) komt amyloïedafzetting voor bij

de vroege stadia van de ziekte, op het moment dat er geen geheugenbeperking aanwezig is (Bateman et al., 2012). Daarom wordt verwacht dat de huidige dosis en de hogere dosis die zullen worden toegediend, doeltreffend zullen zijn bij DIAD.

De mutaties in preseniline 1 (PSEN1), preseniline 2 (PSEN2) en amyloïed precursor proteïne (APP), die in verband worden gebracht met DIAD en waarop proefpersonen in dit onderzoek die het actieve onderzoeksgeneesmiddel krijgen positief op zullen getest zijn, hebben een zeer hoge penetrantie (bijna 100%).

ZA is een progressieve en uiteindelijk dodelijke ziekte waarvoor tot op heden geen ziekteveranderende behandeling beschikbaar is.

Naast reacties op de plaats van injectie die, hoewel deze licht van aard zijn bij de meeste proefpersonen en het onderhoud van proefpersonen in het onderzoek naar behandeling op lange termijn niet in de weg staan, zijn ARIA*s een zorgwekkende bijwerking in de behandeling van immuuntherapieën die zich richten op A* in de hersenen (Sperling et al., 2012). Deze veranderingen kunnen onder andere microbloedingen zijn, vasoge(e)n(e) oedeem/effusie en infarct; deze zijn doorgaans asymptomatisch, hoewel in bepaalde gevallen symptomen werden gemeld. Daarom worden specifieke monitoringplannen en actieplannen voor ARIA*s ingevoerd in de respectievelijke klinische onderzoeken met meerdere doses gantenerumab, inclusief het DIAN-TU-001-onderzoek. Gezien de ervaringen met gantenerumab tot dusver, lijkt het voorgestelde plan om risico*s te minimaliseren, inclusief regelmatige opvolging via MRI en controles door onafhankelijke experts samen met een interventiealgoritme voor ARIA*s op basis van dosis effectief te zijn ter preventie van klinische restletsels bij de proefpersoon die behandeld werd met gantenerumab.

Contactpersonen

Publiek

Quintiles

Siriusdreef 10
Hoofddorp 2132 WT
NL

Wetenschappelijk

Quintiles

Siriusdreef 10
Hoofddorp 2132 WT
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)

De belangrijkste inclusiecriteria zijn de volgende:

- * Weten dat ze een mutatie hebben die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt OF hun genetische status niet kennen en 50% kans hebben om een mutatie te hebben die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt (b.v. ouder of biologische broer/zus, klinisch behept met een gekende mutatie die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt in de familie)
- * Zich binnen de -15 tot + 10 jaar bevinden van de geschatte leeftijd op het ogenblik dat de klachten begonnen, of, indien symptomatisch, binnen 10 jaar van hun leeftijd op het ogenblik dat de klachten begonnen
- * CDR van 0 tot en met 1

In staat zijn om een MRI, LP, PET te ondergaan, en in staat zijn om alle onderzoeksgelateerde tests en beoordelingen af te leggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten als ze een zware of onstabiele ziekte hebben, of als ze niet in staat zijn om alle onderzoeksgelateerde tests af te leggen. Geïmplant metaal dat niet kan worden verwijderd voor een MR-scan, vereiste behandeling met anticoagulantia en zwangerschap zijn onder andere uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JNJ-54861911
Generieke naam:	JNJ-54861911
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LY2062430
Generieke naam:	Solanezumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO4909832
Generieke naam:	Gantenerumab

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	07-12-2017
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2013-000307-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01760005
CCMO	NL63885.056.17