

EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE III-ONDERZOEK MET PARALLELE GROEP TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN GANTENERUMAB BIJ DEELNEMERS DIE RISICO LOPEN OP DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER OF ZICH IN DE VROEGSTE STADIA HIERVAN BEVINDEN

Gepubliceerd: 20-06-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel van deze secundaire preventiestudie is het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van gantenerumab, een anti-amyloïde antilichaam, bij amyloïde-positieve, cognitief onaangetaste deelnemers met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50277

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WN42444/ Skyline

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

Neurologisch; ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, Gantenerumab, Preventief, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: De werkzaamheid van gantenerumab evalueren in vergelijking met controlegroep op cognitie

Primair eindpunt: Verandering van baseline tot jaar 4 in de preklinische Alzheimer Cognitive Composite-5 (PACC-5) score

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

* De werkzaamheid van gantenerumab evalueren in vergelijking met controlegroep op klinische progressie gebaseerd op duur van randomisatie tot klinische progressie tot milde cognitieve stoornissen (MCI) of dementie en duur tot het

begin van bevestigde klinische progressie

- * De werkzaamheid van gantenerumab evalueren in vergelijking met controlegroep op cognitie en/of functie
- * De veiligheid van gantenerumab evalueren in vergelijking met placebo
- * Biomarkers van farmacodynamiek van gantenerumab evalueren in vergelijking met controlegroep

Secondary eindpunten:

1. Duur van randomisatie tot klinische progressie tot MCI of dementie als gevolg van AD op basis van de diagnose van de onafhankelijke Clinical Adjudication Committee (iCAC)
 2. Duur tot het begin van bevestigde klinische progressie, gedefinieerd als de duur van randomisatie tot het eerste optreden van twee opeenvolgende bezoeken (ongeveer 6 maanden na elkaar) met een CDR-GS >0.
 3. Verandering van baseline tot jaar 4 in de Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire Short Version (A-IADL-Q-SV) en het Cognitive Function Instrument acute (CFIa)
 4. Verandering van baseline tot jaar 4 in de Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB)
 5. Aard, frequentie, ernst en timing van ongewenste voorvallen, ernstige ongewenste voorvallen en ongewenste voorvallen van bijzonder belang
 6. Lichamelijk onderzoek (inclusief neurologische systemen), vitale functies, bloedonderzoek, elektrocardiogrammen (ECG's) en Columbia-Suicide Severity
- 3 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE III-ONDE ...
- 24-06-2025

Rating Scale (C-SSRS)

7. Aard, frequentie, ernst en timing van MRI-bevindingen: amyloïde gerelateerde beeldvormingsafwijking-oedeem /effusie (ARIA-E) en amyloïde gerelateerde beeldvormingsafwijking-hemosiderineafzetting (ARIA-H)
8. Aard, frequentie, ernst en timing van reacties op de injectieplaats (ISR's)
9. Aanwezigheid van anti-drug antilichamen (ADA's) tijdens het onderzoek ten opzichte van de aanwezigheid van AD's bij baseline
10. Verandering in de amyloïde belasting van de hersenen in de loop van de tijd, zoals gemeten door amyloïde positronemissietomografie (PET) in een subgroep van deelnemers
11. Verandering in tau-belasting in de hersenen in de loop van de tijd, zoals gemeten door tau PET in een subgroep van deelnemers.
12. Verandering in cerebrospinale vloeistof (CSF) biomarkers, waaronder, maar niet beperkt tot, A*1-42, A*1-40, NfL, pTau en tTau in een subgroep van deelnemers
13. Verandering in biomarkers op basis van bloed, waaronder, maar niet beperkt tot, A*1-42, A*1-40, NfL, pTau en tTau in een subgroep van deelnemers
14. Verandering in magnetische resonantie beeldvorming (MRI) -afgeleide metingen in de loop van de tijd, inclusief, maar niet beperkt tot, volumetrische veranderingen in hele hersenen, ventrikels, hippocampus of andere structuren bij alle deelnemers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer, een slopende en progressieve neurodegeneratieve ziekte, vertegenwoordigt een aanzienlijke on vervulde medische behoefte zonder volledig goedgekeurde therapieën om het begin van de symptomen te stoppen, te vertragen of te voorkomen. De momenteel beschikbare behandelingsopties omvatten voornamelijk symptomatische medicatie en zijn alleen goedgekeurd voor de zichtbare symptomatische stadia van AD. De amyloïde hypothese postuleert dat amyloïde een vroege, belangrijke aanjager van AD-pathofysiologie kan zijn. Als deze hypothese waar is, kan vroege interventie in het amyloïde-positieve, cognitief onaangetaste stadium (d.w.z. risicostadium van de ziekte) resulteren in een hoog werkzaamheidspotentieel voor een anti-amyloïde antilichaam (d.w.z. gantenerumab), om het ziekteproces te vertragen en de cognitieve en functionele vaardigheden van getroffen individuen te behouden. Dit is de belangrijkste hypothese die studie WN42444 (SKYLINE) wil testen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze secundaire preventiestudie is het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van gantenerumab, een anti-amyloïde antilichaam, bij amyloïde-positieve, cognitief onaangetaste deelnemers met een risico op of in de vroegste stadia van de ziekte van Alzheimer (AD).

Onderzoeksopzet

Studie WN42444 is een 4-jaar en 9 maanden durende fase III multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep studie. In aanmerking komende deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om gantenerumab of placebo te ontvangen. Als de situatie van de deelnemer in de loop van het onderzoek verergert naar een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen (MCI) of dementie als gevolg van AD, begint een 'postprogressie dosisesescalatie'-periode.

Tijdens de postprogressie dosisesescalatieperiode zullen deelnemers die gerandomiseerd zijn voor placebo op een dubbelblinde manier overschakelen op gantenerumab. Deelnemers die gerandomiseerd waren voor gantenerumab zullen doorgaan met gantenerumab (255 mg SC elke 1 week [Q1W] of 510 mg SC elke 2 weken [Q2W]). Alle deelnemers die overgaan tot een klinische diagnose van MCI of dementie als gevolg van AD moeten voldoen aan alle postprogressie dosisesescalatie activiteitschema's.

De duur van de behandeling van het onderzoek is 211 weken, ongeacht het doseringsregime (d.w.z. Q1W of Q2W) of of een deelnemer overgaat naar een klinische diagnose van MCI of dementie als gevolg van AD. De primaire vergelijking van werkzaamheid zal zijn tussen de volgende armen:

5 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE III-ONDE ...
24-06-2025

- * Experimentele arm: deelnemers gerandomiseerd voor gantenerumab aan het begin van de studie
- * Controlearm: deelnemers gerandomiseerd voor placebo aan het begin van de studie, ongeacht of ze tijdens het onderzoek achteruitgang boekten en dus zijn begonnen met gantenerumab

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingsperiode bestaat uit een dosisescalatieperiode en een onderhoudsdoseringsperiode. Dosisescalatie (ongeveer 9 maanden) Tijdens de dosisescalatie (ongeveer 9 maanden) krijgt de proefpersoon toenemende hoeveelheden gantenerumab (groep 1) of placebo (groep 2). > Stap 1: Eén injectie van 0,8 ml (120 mg gantenerumab of placebo) om de 4 weken gedurende 3 maanden daarna > Stap 2: Eén injectie van 1,7 ml (255 mg gantenerumab of placebo) om de 4 weken gedurende 3 maanden daarna > Stap 3: 1. Twee injecties van 1,7 ml (510 mg gantenerumab of placebo) om de 4 weken OF 2. Eén injectie van 1,7 ml (255 mg gantenerumab of placebo) om de 2 weken gedurende 3 maanden op basis van uw keuze daarna > Stap 4: 1. Twee injecties van 1,7 ml (510 mg gantenerumab of placebo) om de 2 weken OF 2. Eén injectie van 1,7 ml (255 mg gantenerumab of placebo) om de week tot het einde van de behandelingsperiode op basis van uw keuze Tijdens de onderhoudsdoseringsperiode (ongeveer 3 jaar en 3 maanden) vindt de injectie van het onderzoeksmiddel eenmaal per week of eenmaal per 2 weken plaats, afhankelijk van het door de proefpersoon gekozen doseringsschema. Indien verergering : Proefpersoon krijgt dan sowieso gantenerumab. Een nieuw dosisescalatieperiode van 9 maanden wordt doorlopen; QW of Q2W volgens schema De dosisescalatie na verergering wordt gevolgd door een onderhoudsdosering met de doeldosis en zal de totale tijd in de behandelingsperiode (ongeveer 4 jaar) niet verlengen.

Inschatting van belasting en risico

Bekende bijwerkingen van Gantenerumab

- * Microbloedingen in de hersenen gedetecteerd op MRI-scans.
 - * Microbloedingen in de hersenen kunnen spontaan optreden en worden soms gezien bij mensen die geen gantenerumab of soortgelijke geneesmiddelen hebben gekregen. Microbloedingen in de hersenen zullen naar verwachting vaker voorkomen bij mensen met een bepaald type "APOE" -gen.
 - * Zwelling van de hersenen gedetecteerd op MRI-scans
 - * De overgrote meerderheid van de patiënten die tijdens de behandeling met gantenerumab zwelling van de hersenen ontwikkelden, meldden geen symptomen en de zwelling verdween spontaan wanneer het onderzoeksgeneesmiddel werd gestopt. In enkele gevallen ontwikkelden patiënten symptomen die licht van aard waren (bijvoorbeeld hoofdpijn) en soms ernstig (bijvoorbeeld verwardheid of toevallen / epilepsie). Zwelling van de hersenen zal naar verwachting vaker voorkomen bij mensen met een bepaald type "APOE" -gen.
 - * Reacties op de injectieplaats; Reacties op de injectieplaats zijn niet-ernstig, grotendeels mild tot matig van ernst en zelfoplossend.
- Mogelijke bijwerkingen

- * Injectiegerelateerde of allergische reactie met symptomen zoals koorts, koude rillingen, lage bloeddruk, huiduitslag, hoofdpijn, misselijkheid of braken
- * Het immuunsysteem kan antilichamen tegen het onderzoeksgeneesmiddel ontwikkelen.

Een iDMC zal de veiligheidsgegevens van de WN42444 studie op regelmatige basis evalueren op een niet-geblindeerde manier, inclusief de incidentie, ernst en aard van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, ARIA-E en ARIA-H, ISR's, bijwerkingen van speciaal belang, ECG's, laboratoriumafwijkingen en het Mini Mental State Examination (MMSE).

Op basis van de beschikbare informatie wordt verwacht dat er geen interacties tussen gantenerumab en de COVID-19-vaccins zullen optreden en dat er geen andere veiligheidsproblemen zijn geïdentificeerd die de vaccinatie van deelnemers die deelnemen aan de studies waarbij gantenerumab wordt onderzocht voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer, zouden verbieden. COVID-19 vaccins zullen worden beschouwd als co-medicatie.

Aan de onderzoeksprocedures zijn mogelijke risico*s verbonden, zoals beschreven in de PIF,

De bijwerkingen in verband met florbetaben staan aangegeven op het goedgekeurde etiket (Samenvatting van Productkenmerken EU)

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446 GR
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)

- in staat om schriftelijke toestemming te geven en heeft het toestemmingsformulier ondertekend.
- 60 - 80 jaar op het moment van ondertekening toestemmingsformulier
- Bereidheid en het vermogen om te voldoen aan het onderzoeksprotocol en om alle aspecten van het onderzoek te voltooien (inclusief cognitieve en functionele beoordelingen, fysieke en neurologische onderzoeken, MRI, CSF-verzameling, genotypering, en PET-beeldvorming)
- Cognitief onaangetast met een screening CDR GS van 0, MoCA-score 26 of hoger en RBANS DMI 85 - 115
- Bewijs van cerebrale amyloïde accumulatie, zoals bevestigd door een gecombineerde maat van kwantitatieve en kwalitatieve amyloïde PET of CSF pTau / A (-42 ratio
- Beschikbaarheid van een persoon (aangeduid als de "onderzoekspartner") naar het oordeel van de onderzoeker
- Beheerst vloeiend de taal van de tests die op de onderzoekslocatie worden gebruikt
- Adequate visuele en auditieve scherpste, naar het oordeel van de onderzoeker, voldoende om de neuropsychologische tests uit te voeren (brillen en hoortoestellen zijn toegestaan)
- akkoord om geen bloed of bloedproducten te doneren voor transfusie voor de duur van het onderzoek en gedurende 1 jaar na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- akkoord om niet deel te nemen aan andere interventionele onderzoeken voor de duur van deze studie.
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: akkoord om abstinente te blijven (onthoud je van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik adequate anticonceptie dat resulteert in een faalpercentage van < 1% per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 17 weken na de laatste dosis van de

8 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE III-ONDE ...

24-06-2025

onderzoeksbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Uitsluitingen gerelateerd aan aandoeningen van het centraal zenuwstelsel:
 - Elk bewijs van een onderliggende neurologische of neurodegeneratieve aandoening die mogelijk leiden tot andere cognitieve stoornissen dan AD, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, frontotemporale dementie, dementie met Lewy-lichaampjes, vasculaire dementie, Ziekte van Parkinson, corticobasaal syndroom, ziekte van Creutzfeldt-Jakob, progressief supranucleaire verlamming, frontotemporale kwabdegeneratie, ziekte van Huntington, normaal druk hydrocephalus, epileptische aandoening, delirium, hypoxie of encefalopathie gerelateerd aan een eerdere COVID-19-infectie
 - Klinische diagnose van MCI, prodromale AD of enige vorm van dementie
 - Geschiedenis of aanwezigheid van intracraniële of intracerebrale vasculaire malformaties, aneurysma, subarachnoïdale bloeding of intracerebrale macrobloeding
 - Geschiedenis of aanwezigheid van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
 - Voorgeschiedenis van ischemische beroerte met klinische symptomen of een acuut voorval dat consistent is met een voorbijgaande ischemische aanval binnen 12 maanden na screening
 - Voorgeschiedenis van ernstige, klinisch significante (d.w.z. resulterend in aanhoudende neurologische uitval of structurele hersenbeschadiging) CZS-trauma (bijv. cerebrale kneuzing)
 - Geschiedenis of aanwezigheid van intracraniële massalaesie (bijv. glioom, meningeoom) die zou kunnen mogelijk de cognitie aantasten of leiden tot progressieve neurologische stoornissen
 - Infecties die de hersenfunctie kunnen beïnvloeden of een voorgeschiedenis van infecties die hebben geleid tot: neurologische gevolgen (bijv. HIV, syfilis, neuroborreliose en virale of bacteriële meningitis en encefalitis)
 - Geschiedenis van ernstige depressie, schizofrenie, schizo-affectieve stoornis of bipolaire wanorde
- Geschiedenis of aanwezigheid van ernstige depressie is acceptabel als de deelnemer: beschouwd als in remissie of depressie wordt gecontroleerd door behandeling en de deelnemer heeft geen episode van ernstige depressie gehad binnen 12 maanden na:

screening.

- Risico op zelfmoord
- Geschiedenis van alcohol- en/of middelenmisbruik of afhankelijkheid (volgens de criteria

gespecificeerd in de diagnostische en statistische handleiding voor psychische stoornissen, versie 5)

binnen 2 jaar na screening

- Uitsluitingen met betrekking tot beeldgerelateerde criteria
- Uitsluitingen gerelateerd aan hart- en vaatziekten
- Uitsluitingen gerelateerd aan lever- en nieraandoeningen
- Uitsluitingen gerelateerd aan infecties en immuunstoornissen
- Uitsluitingen gerelateerd aan stofwisselings- en endocriene stoornissen
- Uitsluitingen met betrekking tot medicijnen
- Andere uitsluitingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gantenerumab
Generieke naam:	Gantenerumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2022

Soort: Eerste indiening

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

Afgewezen

Datum: 17-10-2022

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2021-001184-25-NL
CCMO	NL79192.100.21