

Fase 3b, open-label, multicenter onderzoek naar de veiligheid van BIIB037 (aducanumab) bij onderzoeksdeelnemers met de ziekte van Alzheimer die eerder hebben deelgenomen aan de onderzoeken naar aducanumab: 221AD103, 221AD301, 221AD302 en 221AD205.

Gepubliceerd: 16-04-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van aducanumab gedurende een behandeling van 100 weken na een washout-periode die voortvloeit uit het stopzetten van de 'feeder'-onderzoeken, bij deelnemers die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52801

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMBARC - 221AD304

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer - Alzheimer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IQVIA RDS Netherlands B.V.

Overige ondersteuning: Biogen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aducanumab, Fase 3b, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

1. Incidentie van AE's, SAE's, amyloïd-gerelateerde afwijkingen in beeldvorming (ARIA) en immunogeniciteit na 100 weken behandeling met en/of herblootstelling aan aducanumab. Veiligheids- en verdraagbaarheidsparameters waaronder:
 - Incidentie van alle AE's; AE's die leiden tot stopzetting van de behandeling of terugtrekking uit het onderzoek en alle SAE's
 - Incidentie van ARIA-E en ARIA-H
2. Incidentie van anti-aducanumab-antilichamen in serum.

Secundaire uitkomstmaten

Kern verkennende eindpunten:

1. Veranderingen in cognitie, neuropsychiatrische status, functie, en kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van:
 - score op de CDR-SB
 - score op de ADAS-Cog-13
 - score op de ADCS-ADL-MCI

- score op de MMSE
- score op de MoCA
- totale score op de NPI-10
- Gezondheidseconomische en uitkomstmaten aan de hand van de EQ-5D (SR); EQ-5D (IR-S); EQ-5D (IR-I); mPDQ-20; CAM; en ADCS-MCI-CGIC

2.

- PET-beeldvorming (optioneel subonderzoek): Verandering in: Tau-sigitaal op PET-scans (bij een subset van onderzoekslocaties en -deelnemers)
- MRI-beeldvorming: verandering in morfometrische maten van het regionale hersenvolume op MRI-scans
- Biomarkers in lichaamsvocht (bloed en optioneel in cerebrospinaal vocht): verandering in de concentratie ziektegerelateerde biomarkers in lichaamsvocht, waaronder, maar niet beperkt tot, tau-eiwitten (bij een subset deelnemers).

3. Minimumconcentratie voorafgaand aan de toediening van de dosis om de 6 maanden

LTE verkennende eindpunten:

1. Incidentie van AE's, SAE's, amyloïd-gerelateerde afwijkingen in beeldvorming (ARIA) en immunogeniciteit bij langdurige behandeling van aducanumab met aducanumab. Veiligheids- en verdraagbaarheidsparameters waaronder:
 - Incidentie van alle AE's; AE's die leiden tot stopzetting van de behandeling of terugtrekking uit het onderzoek en alle SAE's
 - Incidentie van ARIA-E en ARIA-H
 - incidentie van ADAs in serum

2. Veranderingen in cognitie, neuropsychiatrische status, functie, en kwaliteit

van leven, gemeten aan de hand van:

- score op de CDR-SB
- score op de ADAS-Cog-13
- score op de ADCS-ADL-MCI
- score op de MMSE
- score op de MoCA
- totale score op de NPI-10
- RUD
- Zarit Burden

3.

- PET-beeldvorming (optioneel subonderzoek): Verandering in: Amyloïde-signaal op PET-scans (bij een subset van onderzoekslocaties en -deelnemers)
- PET-beeldvorming (optioneel subonderzoek): Verandering in: Tau-signaal op PET-scans (bij een subset van onderzoekslocaties en -deelnemers)
- Biomarkers in lichaamsvocht (bloed en optioneel in cerebrospinaal vocht): verandering in de concentratie ziektegerelateerde biomarkers in lichaamsvocht, waaronder, maar niet beperkt tot, amyloïde en tau-eiwitten (bij een subset deelnemers).

4. Minimumconcentratie voorafgaand aan de toediening van de dosis om de 6 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie en is verantwoordelijk voor 50% tot 75% van alle gevallen. Alzheimer's Disease International schat dat er in 2016 wereldwijd 47 miljoen mensen dementie hadden en dat dit aantal zal stijgen tot 131 miljoen in 2050.

Een van de belangrijkste kenmerken van AD is een verhoogde concentratie van een stof genaamd bèta-amyloïd (een eiwit) in de hersenen. Deze afzettingen van bèta-amyloïd worden ook wel plaques genoemd. Aangenomen wordt dat deze plaques de normale activiteit van de hersencellen verstoren en de symptomen van de ziekte verergeren.

Het onderzoeksmiddel, aducanumab, is een antilichaamtherapie. Antilichamen maken deel uit van het immuunsysteem. Ze worden op natuurlijke wijze geproduceerd door het immuunsysteem en ze detecteren en verwijderen stoffen in het lichaam die daar niet thuishoren. Antilichamen kunnen ook in het laboratorium worden geproduceerd. Op deze manier kunnen zeer specifieke antilichamen worden geproduceerd, die binden aan een schadelijke stof in het lichaam om deze te verwijderen. Er wordt aangenomen dat het onderzoeksmiddel in staat is om in de hersenen van mensen met een vroeg stadium van AD plaques te bestrijden en te verwijderen en dat hiermee de verergering van AD kan worden vertraagd.

In maart 2019 bleek uit een eerste beoordeling van de resultaten van de helft van de deelnemers aan de ENGAGE- en EMERGE-onderzoeken dat de behandeling met het onderzoeksmiddel mogelijk niet zo goed werkt als verwacht voor deelnemers met AD. Als gevolg daarvan besloot Biogen op 21 maart 2019 alle lopende onderzoeken met aducanumab te stoppen. Om de oorzaak van deze waarnemingen beter te begrijpen, voerde Biogen aanvullende beoordelingen en analyses uit van de resultaten van een groter aantal deelnemers, die vóór stopzetting van de onderzoeken verkregen waren. De nieuwe resultaten toonden aan dat de groep deelnemers die in het EMERGE-onderzoek de hoge dosis aducanumab (10 mg/kg) kreeg, beter scoorde bij metingen van cognitie en functie, zoals geheugen, oriëntatie en taal, in vergelijking met de groep die behandeld werd met placebo. Daarnaast gingen dagelijkse activiteiten hun beter af, zoals het regelen van persoonlijke financiën, het uitvoeren van huishoudelijke taken als schoonmaken, boodschappen doen en de was doen, en het zelfstandig buitenshuis iets ondernemen. In het ENGAGE-onderzoek lieten de nieuwe analyses weliswaar niet dezelfde resultaten zien voor de hele groep deelnemers die de hoge dosis aducanumab (10 mg/kg) kreeg, maar de nieuwe analyses toonden aan dat deelnemers die gedurende langere tijd een dosis van 10 mg/kg kregen, dezelfde voordelen hadden als in het EMERGE-onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van aducanumab gedurende een behandeling van 100 weken na een washout-periode die voortvloeit uit het stopzetten van de 'feeder'-onderzoeken, bij deelnemers die eerder aducanumab ontvingen (d.w.z. eerder behandelde deelnemers) of die eerder placebo ontvingen (d.w.z. behandelingsnaïeve deelnemers).

Verkennde doelstellingen:

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van aducanumab op lange termijn aan de hand van klinische eindpunten.
2. Het beoordelen van het langetermijneffect van aducanumab op biomarker-eindpunten.
3. Het beoordelen van het langetermijneffect van aducanumab op PK-eindpunten.

Onderzoeksopzet

Deelname duurt ongeveer 3,5 jaar en bestaat uit 4 hoofdperiodes:

- de screeningsperiode van ongeveer 12 weken
- de basis behandelingsperiode, waarin onderzoeksdeelnemers het onderzoeksmiddel ontvangen, van 100 weken
- de optionele lange termijnverlenging behandelingsperiode: Als u besluit deel te nemen, krijgt u het onderzoeksgeneesmiddel nog 52 weken
- een vervolgperiode, waarin onderzoeksdeelnemers het onderzoeksmiddel niet meer ontvangen, van 18 weken.

Na een screeningsperiode krijgen de deelnemers die aan de geschiktheidscriteria voldoen een open-labelbehandeling. Tijdens de behandelingsperiode die in totaal 100 weken duurt, krijgen de deelnemers ongeveer elke 4 weken een i.v. infuus met aducanumab (in totaal 26 doses). In aanmerking komende deelnemers gaan dan de LTE-behandelingsperiode in en gaan verder met de dosis 10 mg/kg aducanumab Q4W gedurende nog eens 52 weken (in totaal 152 weken continue behandeling). Het bezoek aan het einde van de behandeling vindt plaats in week 154. De deelnemers hebben 18 weken na hun laatste dosis onderzoeksmiddel een veiligheidsvervolgbezoek. Voor deelnemers die niet deelnemen aan de LTE vindt dit vervolgbezoek plaats in week 118.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de behandelingsperiode krijgt de onderzoeksdeelnemer gedurende ongeveer 2 jaar het onderzoeksmiddel eenmaal per maand (om de 4 weken) toegediend in de vorm van een infuus in een ader. De onderzoeksdeelnemers krijgen 26 infusen en elke infuustoediening duurt ongeveer 1 uur. Tijdens de LTE-behandelingsperiode krijgen de onderzoeksdeelnemer het onderzoeksmiddel nog eens 52 weken (nog eens 13 doses). Aangezien dit een open-labelonderzoek is, weten de onderzoeksdeelnemer en de onderzoeker welke dosis hij/zij krijgt. De onderzoeksdeelnemers ontvangen het onderzoeksmiddel aducanumab in toenemende doses, als volgt: o infuus 1 en 2 (week 1 en 4): 1 mg/kg o infuus 3 en 4 (week 8

en 12): 3 mg/kg o infuus 5 en 6 (week 16 en 20): 6 mg/kg o infuus 7 tot en met 39 (om de 4 weken gedurende week 24-100): 10 mg/kg

Inschatting van belasting en risico

Er zijn momenteel geen therapieën beschikbaar die het klinisch beloop van de ziekte van Alzheimer veranderen. Analyses van de gegevens die verzameld zijn tot het einde van het onderzoek (de database van onderzoek 301 werd gesloten op 15 november 2019 en die van onderzoek 302 op 13 november 2019, met censurering van werkzaamheidsgegevens na 20 maart 2019), in beide klinische fase 3-onderzoeken met aducanumab, toonden aan dat in onderzoek 302 de behandeling met aducanumab de klinische achteruitgang van patiënten met de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium significant verminderde in de groep met een hoge dosis, gemeten aan de hand van het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt (CDR-SB) en drie secundaire eindpunten (ADAS-Cog 13, MMSE en ADCS-ADL-MCI). Daarnaast waren in onderzoek 301 ondersteunende gegevens verkregen, gebaseerd op post-hoc analyses van subsets van deelnemers die voldoende blootgesteld waren aan de hoogste dosis aducanumab (10 mg/kg).

Per 01 april 2019 waren naar schatting 3075 deelnemers blootgesteld aan aducanumab. Hieronder vallen 2755 met aducanumab behandelde onderzoeksdeelnemers uit onderzoek 301 en 302, waarvan er 1345 werden toegewezen aan een streefdosis van 10 mg/kg. Het meest voorkomende ongewenste voorval bij de onderzoeksdeelnemers uit onderzoek 301 en 302 met een streefdosis van 10 mg/kg, was ARIA-E (32,9%). Het merendeel van de deelnemers bij wie ARIA-E optrad, heeft tijdens een ARIA-E-episode geen symptomen ondervonden. De symptomen die tijdens episoden van ARIA-E werden gemeld, waren onder meer hoofdpijn, verwarring, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid of in zeldzame gevallen toevallen, waaronder langdurige toevallen. In de meeste gevallen verdwenen dergelijke symptomen weer en over het algemeen gingen zij niet gepaard met langdurige klinische gevolgen. Andere veel voorkomende ongewenste voorvallen, bij onderzoeksdeelnemers uit onderzoek 301 en 302 met een streefdosis van 10 mg/kg, waren hoofdpijn (18,7%), microbloedingen bij ARIA-H (17,0%) en oppervlakkige siderose van het centraal zenuwstelsel bij ARIA-H (13,8%). Net als bij ARIA-E had het merendeel van de onderzoeksdeelnemers met microbloedingen en oppervlakkige siderose bij ARIA-H geen symptomen. Het voordeel-risico-profiel van aducanumab wordt als gunstig beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

IQVIA RDS Netherlands B.V.

Herikerbergweg 314
Amsterdam Zuidoost 1101 CT
NL

Wetenschappelijk

IQVIA RDS Netherlands B.V.

Herikerbergweg 314
Amsterdam Zuidoost 1101 CT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kernonderzoeksperiode

- Deelnemer nam deel aan een klinisch onderzoek met aducanumab op het moment dat de voortijdige beëindiging ervan aangekondigd werd (onderzoeken 221AD301, 221AD302, 221AD103 en 221AD205, aangeduid als de 'feeder'-onderzoeken).
- Heeft een mantelzorger die, naar de mening van de onderzoeker, voldoende contact heeft met de deelnemer om accurate informatie te kunnen geven over de cognitieve en functionele capaciteiten van de deelnemer.

Lange termijnverlenging behandelingsperiode:

- De deelnemer moet de kernonderzoeksperiode (week 102) hebben voltooid en tijdens de kernonderzoeksperiode 10 mg/kg aducanumab naar het oordeel van de

onderzoeker afdoende hebben verdragen.

- Heeft een vertrouwenspersoon/zorgpartner die, naar het oordeel van de onderzoeker, regelmatig en voldoende contact heeft met de deelnemer om accurate informatie te kunnen geven over de cognitieve en functionele capaciteiten van de deelnemer.

Er kunnen andere in het protocol gedefinieerde inclusiecriteria gelden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kernonderzoeksperiode

- Elke medische of neurologische aandoening (anders dan de ziekte van Alzheimer) die mede kan bijdragen aan de cognitieve beperkingen van de onderzoeksdeelnemer.
- Beroerte of iedere vorm van onverklaard bewustzijnsverlies binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.
- Klinisch significante instabiele psychiatrische ziekte in de afgelopen 6 maanden.
- Voorgeschiedenis van instabiele angina pectoris, myocardinfarct, gevorderd chronisch hartfalen of klinisch significante geleidingsstoornissen binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.
- Een toeval die zich na het laatste bezoek van het 'feeder'-onderzoek en vóór de screening voor dit onderzoek heeft voorgedaan.
- Aanwijzingen voor een verstoorde leverfunctie, blijkend uit een afwijkend leverfunctieonderzoek bij de screening.
- Voorgeschiedenis van of bekende seropositiviteit voor hiv.
- Klinisch significante systemische ziekte of ernstige infectie in de 30 dagen voorafgaand aan of tijdens de screening.
- Contra-indicaties voor het ondergaan van MRI-scans (beeldvorming met magnetische resonantie) van de hersenen.

Lange termijnverlenging behandelingsperiode:

- Elke medische of psychiatrische contra-indicatie of klinisch significante afwijking die naar het oordeel van de onderzoeker het risico van deelname aan en afronding van het onderzoek aanzienlijk verhoogt.

Er kunnen andere in het protocol gedefinieerde exclusiecriteria gelden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-01-2021
Aantal proefpersonen:	29
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	aducanumab
Generieke naam:	aducanumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004368-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04241068
CCMO	NL72580.056.20