

# Een 90 weken durend, multi-center, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd onderzoek in patiënten met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer (AD), waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en Abeta-specifieke antilichamen reactie wordt onderzocht van herhaalde intramusculaire injecties met CAD106 plus adjuvans.

Gepubliceerd: 25-02-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van dit onderzoek is om te toegevoegde waarde van een adjuvans aan CAD106 te evalueren en een dosering van CAD106 en het adjuvans te selecteren voor toekomstige ontwikkeling van het product. Aanvullend zullen klinische metingen, biomarker...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36379

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CAD106A2203

### Aandoening

- Overige aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

**Synoniemen aandoening**

dementie, Ziekte van Alzheimer

**Aandoening**

Dementie van het Alzheimer type

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Bedrijf: Novartis

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** actieve immunisatie, AD, adjuvans, CAD106

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Frequentie van adverse events, MRI scan van de hersenen, reacties op de plaats van de injectie verzameld in het dagboekje, vitale lichaamsfuncties, neurologische en lichamelijke onderzoeken, ECG, bezinking in het bloed, hematologie, chemie, urine onderzoek en specifieke immunologische testen in het bloed en liquor.

**Secundaire uitkomstmaten**

Ab-specifieke antilichaam levels in serum en liquor, Ab- and Qb-specifieke T-cellen, MMSE, CDR, ADCS - ADL, NPI-Q, ADAS - Cog, CogState Tests, COWAT, CFT; Volumetrische MRI. Aanvullend een PET scan met florbetapir F18 indien deelname aan PET Substudie.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een van de meest voorkomende neurologische ziekten onder ouderen wereldwijd. Op het moment zijn er alleen farmacologische therapieën beschikbaar die de symptomen van de ziekte van Alzheimer bestrijden, zoals cholinesterase remmers en andere middelen om de secundaire gedragssymptomen van AD te controleren. Er is steeds meer bewijs dat suggereert dat het  $\text{A}\beta$ -amyloid peptide een belangrijke rol speelt bij AD. Daarbij ook de suggestie dat succesvolle strategieën voor een 'disease-modifying' therapie hoogstwaarschijnlijk producten zijn die direct en indirect de depositionering van het  $\text{A}\beta$ -amyloid in de hersenen teweegbrengen. Immunotherapie komt naar voren als een veelbelovende benadering om dit doel te bereiken. CAD106 is zo'n immunotherapie en de volgende stap is de veiligheid en immunogeniciteit van CAD106 verder te evalueren in AD patiënten. Deze studie richt zich op de evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van CAD106, in combinatie met een adjuvans.

## Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te toegevoegde waarde van een adjuvans aan CAD106 te evalueren en een dosering van CAD106 en het adjuvans te selecteren voor toekomstige ontwikkeling van het product. Aanvullend zullen klinische metingen, biomarker metingen gedaan worden om hypothesen te stellen die verder onderzocht worden in fase IIb/III. Laatstgenoemde zal worden ondersteund door de PET Substudie (amendement 3).

## Onderzoekopzet

Dit is een multi-center, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd onderzoek in patiënten met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer. Na een screening periode van maximaal 5 weken, zullen patiënten die voldoen aan alle in- en exclusiecriteria gerandomiseerd worden op actieve medicatie (CAD106 plus of zonder adjuvans) of placebo in een 7:1 ratio onder dubbel blinde condities. De onderzoeksmedicatie wordt intramusculair geïnjecteerd op week 0, week 6, week 12, week 24, week 36, week 48 en week 60. Daarna zullen de patiënten in de studie blijven voor een totale duur van 90 weken. Frequentie veiligheids assessments worden uitgevoerd om de patiënten goed te kunnen volgen, in het bijzonder 2 lumbaal puncties en 6 MRI scans om te kijken of er geen ongewilde immuun response optreedt. Een onafhankelijke gedeblindeerde Data Safety Monitoring Board zal de gegevens van de studie regelmatig reviewen en zal betrokken zijn bij alle grote beslissingen gedurende de studie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

In cohort I ontvangen alle patienten 7 injecties met CAD106 of placebo. Er zijn 6 armen: - Arm 1: Injectie 1-7: CAD106 150 ug + Alum 150 ug - Arm 2: Injectie 1-3: CAD106 150 ug + Alum 50 ug, injectie 4-7: CAD106 150 ug + Alum 450 ug - Arm 3: Injectie 1-7: Placebo + Alum 150 ug - Arm 4: Injectie 1-3: CAD106 150 ug + MF59 250 uL, injectie 4-7: CAD106 450 ug zonder adjuvans - Arm 5: Injectie 1-3: CAD106 150 ug + MF59 150 uL, injectie 4-7: CAD106 450 ug zonder adjuvans - Arm 6: Injectie 1-3: Placebo + MF59 250 uL, injectie 4-7: Placebo zonder adjuvans In cohort II ontvangen alle patienten 7 injecties met CAD106 (met of zonder adjuvans) of placebo. Er zijn 3 armen: - CAD106 450 ug + Alum 450 ug - CAD106 450 ug zonder adjuvans - Placebo + Alum 450 ug

## **Inschatting van belasting en risico**

De patient zal het ziekenhuis 22 keer bezoeken in 90 weken. Op deze bezoeken vinden de volgende assessments plaats: 22 keer laboratoriumonderzoek 2 keer een lumbaalpunctie 22 keer bloeddrukmeting, polsmeting, temperatuur meting en gewicht 11 keer lichamelijk en neurologisch onderzoek 6 keer ECG 6 keer MRI van de hersenen, 6 keer invullen van scores/testen/vragenlijsten. Indien patient deelneemt aan de PET Substudie: tevens 3 keer PET scan met florbetapir F18. De patient dient 7 keer 1 week een dagboekje bij te houden. De bloedafnames, lumbaal puncties en intraveneuze injecties met Florbetapir (laatstgenoemde wordt alleen uitgevoerd bij de patienten die deelnemen aan de PET Substudie) kunnen ongemak met zich meebrengen. Deze assessments worden door goed getrainde en ervaren mensen uitgevoerd om het zo goed mogelijk voor de patient te laten verlopen. Voor sommige mensen kan een MRI en PET scan (laatstgenoemde wordt alleen uitgevoerd bij de patienten die deelnemen aan de PET Substudie) wat ongemak met zich meebrengen. Voor het onderzoek is het van belang dat de patient een verzorger/partner heeft die op alle bezoeken meekomt naar het ziekenhuis.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
NL

### **Wetenschappelijk**

Novartis

Raapopseweg 1

## 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)

- Mannen en vrouwen onder de 85 jaar. Voor PET Substudie: Mannen en vrouwen van tenminste 50 jaar en onder de 85 jaar
- Vrouwen mogen niet zwanger kunnen worden (post-menopausaal of gesteriliseerd)
- Diagnose van dementie van het Alzheimer's type volgens DSM-IV criteria
- Patienten die voldoen aan de criteria van een klinische diagnose van 'probable AD' volgens de NINCDS-ADRDA werkgroep
- Milde AD bevestigd door een MMSE score tussen de 20 en 26 (beiden inclusief)
- Primaire verzorger moet bereid zijn om de verantwoordelijkheid te nemen om de conditie van de patient tijdens de studie te beoordelen, en input te geven voor de beoedeling van de veiligheid en verdraagbaarheid zoals gevraagd in het protocol op schrift

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke medische of neurologische aandoening anders dan AD, welke een significante bijdrage levert aan de dementie van de patient.
- Huidige diagnose van CNS inflammatie of in de afgelopen 2 jaar
- Bewijs van vasculaire dementie, of andere cerebrovasculaire ziekte
- Huidige DSM-IV diagnose van ernstige depressie en/of elke andere DSM-IV Axis 1 diagnose die de evaluatie van de reactie van de patient op de studie medicatie aantast.
- Huidige diagnose van een ongecontroleerde toeval/stuip ziekte.
- Geschiedenis of huidige diagnose van van een actieve autoimmuun ziekte

- Coronaire hartziekten
- Symptomatisch hartfalen
- Start of aanpassingen in de dosering van cholinesterase-remmers en/of andere behandelingen vn AD, 4 weken voorafgaand aan de klinische assessment
- Geschiedenis van alcohol of drug misbruik in de afgelopen 2 jaar en/of huidig alcohol/drug misbruik
- Patienten die wilsonbekwaam zijn verklaard

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 03-06-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 25-02-2010                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-03-2010                                                 |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 06-07-2010                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 20-07-2010                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 15-11-2010                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 02-12-2010                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 16-12-2010                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-01-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 10-03-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 28-06-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 25-07-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 22-08-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-09-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 25-10-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 08-02-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 29-03-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 25-04-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 19-06-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-07-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 10-10-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-11-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 02-01-2014                                                 |
| 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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2009-012394-35-NL

NCT01097096

NL30823.000.09