

Een fase 2a gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groep, multi-centrum onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54861911 bij proefpersonen in een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 07-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Deze studie wordt uitgevoerd bij proefpersonen die een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer hebben om primair de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54861911 te onderzoeken gedurende een behandelingsperiode van 6 maanden.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2A: JNJ-54861911 in voorstadium van Alzheimer

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Vorstadium van Alzheimer; cognitive achteruitgang

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BACE remmer, JNJ-54861911, voorstadium van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is de lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54861911 te onderzoeken gedurende een behandelingsperiode van 6 maanden in personen in de vroege fase van de ziekte van Alzheimer (pre-dementie).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- De samenhang tussen dosering en blootstelling aan JNJ-54861911 enerzijds en veiligheid anderzijds te beoordelen in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De farmacokinetiek van JNJ-54861911 over de tijd te beoordelen in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De veranderingen in verschillende soorten CSV A β fragmenten (A β 1-37, A β 1-38, A β 1-40, A β 1-42) en oplosbare amyloïd voorloper-eiwit (sAPP) fragmenten (sAPP α , sAPP β , totaal sAPP) na 6 maanden behandeling met JNJ-54861911 te bepalen en te vergelijken met placebo in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer

- De veranderingen in plasma A β 1-40 en sAPP fragmenten (sAPP α , sAPP β , totaal sAPP) na 6 maanden behandeling met JNJ-54861911 te bepalen en te vergelijken met placebo in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De samenhang te beoordelen tussen veranderingen in CSV en verschillende soorten plasma A β fragmenten en sAPP fragmenten enerzijds en veiligheid anderzijds in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer

Verkennde doelstellingen

De verkennde doelstellingen van deze studie zijn:

- De veranderingen in hersenvolume en dikte van de cortex (regionaal en globaal) vanaf het begin van de studie tot aan de meting op maand 6 te beoordelen door middel van magnetic resonance imaging (MRI) en deze te vergelijken tussen behandeling met JNJ-54861911 en placebo in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De veranderingen in CSV p-tau, t-tau en aanvullende downstream biomarkers van neuroinflammatie, neurodegeneratie en neurologisch letsel na 6 maanden behandeling met JNJ-54861911 te onderzoeken en te vergelijken met placebo in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De samenhang tussen dosering en blootstelling na 6 maanden aan JNJ-54861911 enerzijds en veranderingen in CSV p-tau, t-tau of aanvullende downstream biomarkers van neuroinflammatie, neurodegeneratie en neurologisch letsel anderzijds te onderzoeken in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer
- De samenhang tussen dosering en blootstelling na 6 maanden aan JNJ-54861911

enerzijds en veranderingen in verschillende soorten CSV en plasma A β fragmenten (A β 1-37, A β 1-38, A β 1-40, A β 1-42) en sAPP fragmenten (sAPP α , sAPP β , totaal sAPP) anderzijds te onderzoeken in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer

- De veranderingen in cognitieve metingen na 6 maanden behandeling met JNJ-54861911 te onderzoeken en deze te vergelijken met placebo in personen in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is een neurodegeneratieve ziekte die geassocieerd is met ouderdom. Door de vergrijzing is de ziekte van Alzheimer een groeiend medisch probleem. De momenteel beschikbare therapieën voor de ziekte van Alzheimer behandelen slechts de symptomen van de ziekte, en omvatten acetylcholinesterase remmers om de cognitieve (geheugen) functies te verbeteren als ook anxiolytica en antipsychotica om de gedragsmatige problemen die samenhangen met de ziekte van Alzheimer onder controle te houden. Stoffen die de vorming van amyloïde-bèta (A β) fragmenten in het algemeen, of specifiek A β 1-42 kunnen voorkomen worden gezien als mogelijke geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. BACE1 remmers voorkomen zowel de vorming van A β 1-42 als van A β 1-40, A β 1-38 en A β 1-43 en zouden potentieel therapeutische stoffen kunnen zijn voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. JNJ 54861911 is een BACE remmer (BACEr) die ontwikkeld wordt door Janssen Research and Development (JRD) voor de behandeling van een voorstadium van de ziekte van Alzheimer. JNJ 54861911 werkt door de productie van A β fragmenten te verminderen. Dit wordt de tweede studie met JNJ-54861911 bij proefpersonen in een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer, waaronder personen zonder symptomen maar die risico lopen om de ziekte van Alzheimer te krijgen en personen met prodromale Alzheimer (pAD).

Doel van het onderzoek

Deze studie wordt uitgevoerd bij proefpersonen die een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer hebben om primair de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54861911 te onderzoeken gedurende een

behandelingsperiode van 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-centrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele-groep studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54861911 gedurende een periode van 6 maanden bij personen in een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer. Ongeveer 100 personen in een voorstadium (pre-dementie) van de ziekte van Alzheimer zullen deelnemen aan deze studie.

Personen die deelnemen aan de studie worden ingedeeld in een bepaalde groep (gestratificeerd) op basis van hun ziektestatus (asymptotisch met risico op de ziekte van Alzheimer [CDR = 0] versus prodromale Alzheimer [CDR = 0.5]) om onevenredigheid in de behandelingsgroepen te voorkomen. Er is geen minimum aantal per stratum (groep) gedefinieerd.

Voor elke deelnemer bestaat deze studie uit een selectieperiode van maximaal 90 dagen, een 6-maand durende dubbelblinde behandelingsperiode en een nacontrole. De totale duur van de studie zal voor elke deelnemer ongeveer 10 maanden zijn. Personen die eerder hebben deelgenomen aan de 54861911ALZ1005 studie kunnen meedoen aan de huidige studie, waarin ze dezelfde behandeling krijgen als in de 54861911ALZ1005 studie (placebo, 10 mg of 50 mg JNJ-54861911 eenmaal daags), mits ze nog steeds in aanmerking komen voor deelname op basis van de in- en exclusiecriteria.

Geschikte personen, die niet eerder hebben deelgenomen aan de 54861911ALZ1005 studie, worden willekeurig toegewezen aan 1 van de 3 behandelingsgroepen, dat wil zeggen aan de placebo-behandeling of 1 van de 2 doseringsniveaus van JNJ 54861911 (5 of 25 mg eenmaal daags) in een ratio van 1:1:1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen ofwel JNJ-54861911 (tabletten) ofwel placebo gedurende 6 maanden. Er zijn 3 onderzoeksgroepen in dit onderzoek: • Groep 1: 5 mg JNJ-54861911 • Groep 2: 25 mg JNJ-54861911 • Groep 3: placebo

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen hebben zowel bekende als onvoorspelbare bijwerkingen. In 12 eerdere onderzoeken met JNJ-54861911 bij mensen liep de toedieningsduur uiteen van één enkelvoudige dosis tot een dagelijkse dosis gedurende één maand. In deze onderzoeken werden geen specifieke risico's waargenomen. Zelfs de meest voorkomende bijwerkingen (constipatie [verstopping], diarree, braken, vermoeidheid, nasofaryngitis [verkoudheid], spierstijfheid, en slaperigheid) kwamen niet vaak voor (bij tussen de 2-4% van de deelnemers), en deze werden beschouwd als ofwel niet-gerelateerd ofwel twijfelachtig-gerelateerd aan

JNJ-54861911. Hoofdpijn trad op bij 20-30% van de deelnemers, maar dit is een bekende bijwerking van de ruggenprik voor hersenvocht afname en wordt daarom beschouwd als gerelateerd aan de afname procedure. De algemene conclusie van deze studies is dat JNJ-54861911 bij de bestudeerde toedieningsduur veilig is en goed wordt verdragen. Één onderzoek dat speciaal gericht was op hartritmestoornissen toonde aan dat een dosis van 150 mg per dag mogelijk een klinisch relevante hartritmestoonis kan veroorzaken. Bij een lagere dosis, bijvoorbeeld 25 mg, wordt geen relevant effect op het hartritme verwacht. Bovendien zal tijdens het gehele onderzoek uw hart nauwlettend in de gaten worden gehouden middels ECGs om eventuele risico's te identificeren. In dit lopend onderzoek waar JNJ-54861911 gedurende 6 maanden wordt gegeven, werd bij sommige deelnemers een verhoging van bepaalde leverwaarden in het bloed waargenomen, wat een aanwijzing kan zijn voor mogelijke schade aan de lever. Het is van belang om te weten, dat deze verhogingen niet gepaard gingen met klinische symptomen, en dat de leverwaarden in het bloed weer normaal werden als de toediening van JNJ-54861911 werd gestopt, en dat er geen blijvende effecten waren. Het verschijnsel wordt momenteel door Janssen verder beoordeeld maar het is mogelijk dat JNJ-54861911 lever schade kan veroorzaken en daarom zullen deze lever waarden in de lopende onderzoeken met JNJ-54861911 veelvuldig in de gaten worden gehouden.

Andere mogelijke bijwerkingen van JNJ-54861911 bij mensen die vastgesteld zijn op basis van dierstudies (muizen, ratten, honden) omvatten (maar zijn niet noodzakelijkerwijze beperkt tot) epileptische aanval en lichter worden van haar en huid. Deze bijwerkingen zijn alleen waargenomen bij hogere dosissen. In een veiligheidsonderzoek bij honden met een duur van 1 maand werden kortdurende stuiptrekkingen (convulsies) en schudbewegingen (tremors) gemeld binnen 2 uur na toediening. De hoogste dosis die u in deze studie zou kunnen krijgen is 25 mg/dag. De bloedspiegels in een eerdere studie bij mensen die 25 mg/dag kregen waren ongeveer 30 keer lager dan de spiegels die de convulsies veroorzaakten bij honden. Het lichter worden van lichaamshaar werd niet in alle experimenten gezien en ook alleen maar bij zeer hoge dosissen. Het is niet waargenomen in eerdere studies met JNJ-54861911 bij de mens. Gedetailleerde huidonderzoeken met foto's van uw gezicht, met inbegrip van uw haar, zijn onderdeel van deze studie om te kijken of er een verband is tussen verkleuring en JNJ-54861911.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen met JNJ-54861911 die op dit moment nog onbekend zijn.

Bijwerkingen van de testen:

- Bloedafname: een bloedafname kan een blauwe plek veroorzaken op de plaats waar de naald in de huid gaat. Sommige mensen vallen flauw als er bloed wordt geprikt, en in zeldzame gevallen ontstaat er een infectie.
- ECG: over het algemeen zijn er geen risico's verbonden aan het maken van een ECG. De pleisters kunnen aan uw huid trekken of roodheid of jeuk veroorzaken.
- Ruggenprik voor hersenvocht afname: Afname van hersenvocht: er wordt een hele dunne naald gebruikt om het hersenvocht af te nemen; deze naald zal het ruggenmerg niet raken. Het inbrengen van de naald kan irritatie van de

zenuwwortels veroorzaken. Dit kan een gevoel geven van kietelen, tintelingen, branderigheid, prikken, of gevoelloosheid van de huid. Het intrekken van de naald resulteert in ontspanning van de zenuwwortel en verdwijning van de symptomen.

-Er kan een lichte pijn of blauwe plek ontstaan op de plaats waar de naald in de huid gaat, vergelijkbaar met wat er kan gebeuren bij bloedafname.

- In minder dan 10% van de gevallen treedt hoofdpijn op die meestal reageert op behandeling met gewone pijnstillers. In zeer zeldzame gevallen kan ernstigere hoofdpijn optreden. Alle voorzorgsmaatregelen zullen worden genomen om op mogelijke problemen te anticiperen en eventuele risico's te minimaliseren.

- MRI: er is niets bekend over risico's of bijwerkingen van het nemen van een MRI. In dit onderzoek wordt geen contrastmiddel gebruikt. Vertel uw onderzoeksarts als u metalen implantaten heeft, zoals gewrichtsprothesen of een pacemaker.

- OCT: er is niets bekend over risico's of bijwerkingen van het nemen van een OCT. Indien tijdens het nemen van een OCT pupilverwijdende oogdruppels worden gebruikt, kan dit tot enkele uren na de procedure een effect hebben op uw vermogen om auto te rijden of te werken.

- Resultaten van de biomarker test: tijdens het selectieproces worden biomarker testen gedaan. Het resultaat kan wijzen op een verhoogd risico voor de ziekte van Alzheimer. Alleen personen met een relevante biomarker bevinding zullen aan dit onderzoek deelnemen. De arts kan de proefpersoon informeren over de gevolgen en bespreken of de proefpersoon de resultaten wil weten of niet. Als de proefpersoon de resultaten niet wil weten, kan de proefpersoon deelname aan het onderzoek heroverwegen.

Andere

Tijdens het onderzoek kan de toestand van de proefpersoon gelijk blijven of erger worden.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

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)

Elke potentiële deelnemer moet alle volgende criteria vervullen om geïncludeerd te kunnen worden in de studie.

1. Deelnemers in een voorstadium van de ziekte van Alzheimer moeten een CDR score hebben van 0 (asymptotisch met risico op de ziekte van Alzheimer) tot 0.5 (pAD).
 2. Deelnemers met pAD: de deelnemer moet een man of vrouw zijn van minimaal 50 en maximaal 85 jaar oud. Deelnemers met een asymptotisch risico op de ziekte van Alzheimer: de deelnemer moet een man of vrouw zijn van minimaal 65 en maximaal 85 jaar oud. Proefpersonen die deel hebben genomen aan de ALZ1005 studie in de leeftijd van 60 tot en met 64 jaar kunnen tevens deelnemen.
 3. De deelnemers moeten voldoende opleiding of werkervaring hebben om mentale retardatie uit te sluiten en moeten kunnen lezen en schrijven.
 4. Deelnemers moeten bewijs hebben van amyloïde pathologie aangetoond middels:
 - a) lage CSV Aβ1-42 waarden tijdens de selectie,
 - b) een positieve amyloïd PET scan tijdens de selectie (afhankelijk van de PET capaciteit van het onderzoekscentrum) door visuele aflezing
 5. Deelnemers moeten tijdens de selectie een body mass index ($BMI = \text{gewicht} / \text{lengte}^2$) hebben van minimaal 18 en maximaal 35 kg/m².
 6. Voor randomisatie: een vrouw mag geen kinderen kunnen krijgen. Ze moet: postmenopauzaal zijn (≥ 50 jaar oud met amenorroe gedurende minstens 12 maanden); permanent gesteriliseerd zijn (zoals afsluiting van de eileiders, hysterectomie, bilaterale salpingectomie); of anderszins niet zwanger kunnen worden.
- In geval van twijfel moet een gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor geraadpleegd worden om te kunnen beslissen over inclusie in de studie.

7. Een man die seksueel actief is met een vrouw die kinderen kan krijgen en geen vasectomie heeft ondergaan moet ermee instemmen om een barrière methode als anticonceptie te gebruiken, dat wil zeggen of een condoom in combinatie met zaaddodende schuim/gel/laagje/zalf/zetpil of de partner gebruikt een barrière middel (pessarium of baarmoedermond kapje) in combinatie met zaaddodende schuim/gel/laagje/zalf/zetpil; en alle mannen moeten ermee instemmen geen sperma te doneren tijdens de studie en gedurende 3 maanden na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Bovendien moeten hun vrouwelijke partners ook geschikte anticonceptie gebruiken gedurende minstens dezelfde periode. Effectieve vormen van contraceptie zijn orale en injecteerbare anticonceptiva, anticonceptiepleisters, intra-uteriene anticonceptie en dubbele barrière methode.

8. Deelnemers moeten anderszins gezond worden bevonden voor hun leeftijd of medisch stabiel worden bevonden met of zonder medicatie, gebaseerd op het lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis, vitale functies, een 12-afleidingen ECG tijdens de selectie of tijdens het meten van de basiswaarden. Als er afwijkingen zijn, moeten ze verenigbaar zijn met de onderliggende ziekte in de populatie die onderzocht wordt en deze niet een mogelijke veroorzaker zijn van een verminderde cognitie, en dit moet schriftelijk akkoord bevonden zijn door de medisch gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor.

9. Deelnemers moeten anderszins gezond worden bevonden of medisch stabiel worden bevonden, gebaseerd op de klinische laboratorium testen die worden uitgevoerd tijdens de selectie. Als de resultaten van het serum chemie panel (met inbegrip van leverenzymen, andere specifieke testen), hematologie of urineanalyse buiten de normale referentiewaarden liggen, kunnen deelnemers alleen geïnccludeerd worden als de onderzoeker de afwijkende waarden of afwijkingen van normaal niet klinisch significant acht of passend en redelijk vindt voor de populatie die onderzocht wordt en deze geen mogelijke veroorzaker zijn van een verminderde cognitie, en dit moet schriftelijk akkoord bevonden zijn door de medisch gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor. Deze beslissingen moeten worden opgenomen in de brondocumenten van de deelnemers en worden geparafeerd door de onderzoeker.

10. Deelnemers moeten beschikken over een betrouwbare informant (familielid, partner, of vriend). De informant moet informatie willen geven en heeft minstens wekelijks contact met de deelnemer (dit contact kan persoonlijk zijn, via de telefoon of via elektronische communicatie). De informant moet voldoende contact hebben met de deelnemer zodat hij/zij het gevoel heeft zinvolle informatie te kunnen geven over het dagelijks functioneren van de deelnemer.

11. Deelnemers moeten in staat zijn om de medicatie zelf getrouw in te nemen.

12. Deelnemers moeten in staat zijn om het onderzoeksgeneesmiddel in zijn geheel in te slikken.

13. Deelnemers moeten in staat en bereid zijn om zich te houden aan de verboden en beperkingen die genoemd staan in het protocol.

14. Deelnemers moeten een geïnformeerd toestemmingsformulier ondertekenen dat aangeeft dat zij het doel van de procedures die nodig zijn voor de studie begrijpen en bereid zijn deel te nemen aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke potentiële deelnemer die voldoet aan één van de volgende criteria moet worden uitgesloten van deelname aan de studie.

1. De deelnemer heeft een bewezen hersenziekte, anders dan mogelijk zeer vroege symptomen van de ziekte van Alzheimer (zoals milde hippocampus atrofie) of typische leeftijdsafhankelijke veranderingen (zoals milde hyperintensiteit van de witte stof op de MRI) of een andere afwijking (zoals foliumzuur/vitamine B12 tekort) die de geheugen beperking zou kunnen verklaren (zoals bijvoorbeeld vasculaire encefalopathie of beroerte, waaronder infarcten (zoals aangetoond door cerebrale MRI) en ernstige depressie (zoals gedefinieerd door de meest recente Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM] criteria).
2. De deelnemer voldoet aan de criteria voor dementie of heeft een degeneratieve hersenaandoening die dementie kan veroorzaken, zoals: frontale kwab dementie, corticobasale dementie, progressieve supranucleaire verlamming en primaire progressieve afasie; dementie geassocieerd met significant Parkinsonisme, zoals de ziekte van Parkinson, diffuse Lewy-body dementie, multi-infarctdementie (vasculaire dementie); primaire en secundaire hersentumoren; genetische aandoeningen geassocieerd met dementie (ziekte van Huntington, ziekte van Pick, frontotemporale dementie, erfelijke ataxia, familiale vorm van ziekte van Alzheimer met vroege aanvang; dementie door zeldzame of familiale vormen van prionziekten, zoals ziekte van Creutzfeldt-Jakob; diffuse witte stofafwijkingen; normale druk hydrocefalie; hoofdletsel leidend tot verminderde cognitie; recent gediagnosticeerd of onbehandelde schildklieraandoening; vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie; medicijnintoxicatie; ernstige depressie (pseudo dementie); trisomie van chromosoom 21 (syndroom van Down); neurosyfilis, HIV dementie.
3. De deelnemer heeft een bewezen familiale autosomaal dominante vorm van de ziekte van Alzheimer. (Inclusie kan plaatsvinden na schriftelijke bevestiging van de Sponsor, indien de mutatie bekend is en verondersteld wordt dat deze geen effect heeft op de interactie met BACE).
4. De deelnemer heeft een schildklieraandoening of heeft deze in het verleden gehad, en wordt op dit moment niet behandeld voor een schildklierafwijking. Deelnemers die worden behandeld voor een schildklieraandoening kunnen geïnccludeerd worden in de studie na beoordeling van hun dossier wat betreft diagnose en voorgaande behandelingen door de onderzoeker en met schriftelijk akkoord van de medisch gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor om de stabiliteit van de ziekte en naleving van de behandeling te waarborgen.
5. De deelnemer heeft een vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie. Deelnemers die worden behandeld voor vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie kunnen geïnccludeerd worden in de studie na beoordeling van hun dossier wat betreft diagnose en voorgaande behandelingen door de onderzoeker en met schriftelijk akkoord van de medisch gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor om de stabiliteit van de ziekte en naleving van de behandeling te waarborgen.
6. De deelnemer had in het verleden of heeft op dit moment een significante depressie, zoals gedefinieerd door de meest recente DSM criteria.
7. De deelnemer heeft een trisomie van chromosoom 21 (syndroom van Down).
8. De deelnemer had in het verleden of heeft op dit moment bewezen neurosyfilis.
9. De deelnemer heeft contra-indicaties voor MRI (protheses, implantaten, claustrofobie,

pacemaker, etc.).

10. De deelnemer heeft een klinisch significante afwijking in het lichamelijk of neurologisch onderzoek, vitale functies tijdens de selectie of tijdens het meten van de basiswaarden (Dag 1 voor toediening).

11. De deelnemer heeft, naar mening van de onderzoeker, klinisch significante afwijkingen op het 12-afleidingen ECG (inclusief een linker bundeltakblok, atrioventriculair [AV] blok tweede graad of hoger, permanente pacemaker of inwendige cardioverter-defibrillator [ICD]) tijdens de selectie of tijdens het meten van de basiswaarden (Dag 1 voor toediening). Het QT interval gecorrigeerd volgens de formule van Fridericia mag niet langer zijn dan 450 msec voor mannen en vrouwen. ECG metingen mogen eenmaal herhaald worden en bij twijfel moet een cardioloog geraadpleegd worden.

12. De deelnemer had in het verleden of heeft op dit moment een neurologische ziekte, anders dan asymptomatisch risico op de ziekte van Alzheimer/pAD/MCI, die naar mening van de onderzoeker de interpretatie van mogelijke nieuwe neurologische tekenen en symptomen moeilijk maakt. In geval van 3-voudige bepaling van het ECG, moeten 2 van de 3 individuele bepalingen een QTc van minder dan 450 msec hebben.

13. De deelnemer had in het verleden of heeft op dit moment een lever- of nierinsufficiëntie; of heeft een klinisch significante hart, vasculaire, long, gastro-intestinale, endocriene, hematologische, reumatologische, psychiatrische of metabole afwijking (zoals een instabiele situatie die controle of regelmatige dosiswijzigingen vereist).

14. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van maligniteiten (kanker) in de 5 jaar voorafgaand aan de selectie (uitzonderingen zijn plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen van de huid en cervixcarcinoom, of een maligniteit die naar mening van de onderzoeker, met schriftelijk akkoord van de medisch gekwalificeerde contactpersoon van de Sponsor, wordt beschouwd als genezen met een minimaal risico op herhaling).

15. De deelnemer had in de 10 jaar voorafgaand aan de selectie epilepsie of toevallen, of onverklaarbare black-outs, anders dan vasovagale collaps (flauwvallen).

16. De deelnemer heeft nu anemie.

17. De deelnemer had in het verleden positieve testen voor hepatitis B oppervlakte antigenen (HBsAg) of hepatitis C antilichamen (anti-HCV), of andere klinisch actieve leverziekten.

18. De deelnemer had in het verleden een positieve test voor human immunodeficiency virus (HIV) antilichamen.

19. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van drugs- of alcohol misbruik, overeenkomstig de meest recente DSM criteria in de 6 maanden voorafgaand aan de selectie of wordt tijdens de selectie positief getest op het gebruik van alcohol en/of drugs (met inbegrip van barbituraten, opiaten [waaronder methadon], cocaïne, cannabinoïden, amfetamines, metamfetamines en benzodiazepinen) (met uitzondering van resultaten die gerelateerd zijn aan huidige behandelingen, bijvoorbeeld benzodiazepinen).

20. De deelnemer heeft niet-toegestane therapieën gebruikt, zoals vermeld in Sectie 8,

*Prestudy and Concomitant Therapy before the planned first dose of study drug *.

21. De deelnemer heeft een klinisch significante acute ziekte gehad in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

22. De deelnemer heeft een bekende allergie, overgevoeligheid of intolerantie tegen JNJ-54861911 of zijn hulpstoffen .

23. De deelnemer heeft een experimenteel middel (met inbegrip van vaccinaties en uitgezonderd het gebruik van JNJ-54861911 in eerdere studies) ontvangen of een

experimenteel medisch apparaat gebruikt in de 3 maanden voorafgaand aan de geplande start van de studie of is momenteel geïnccludeerd in een experimentele studie.

24. De deelnemer is een man die van plan is vader te worden terwijl hij deelneemt aan deze studie of binnen 3 maanden na inname van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

25. De deelnemer heeft een aandoening waardoor deelname, naar mening van de onderzoeker, niet in het beste belang van de deelnemer zou zijn (bijvoorbeeld het welzijn in gevaar zou brengen) of die de evaluaties beschreven in het protocol zou beperken, beïnvloeden of in de weg zou kunnen staan.

26. De deelnemer heeft een grote operatie ondergaan (dat wil zeggen een operatie die onder algehele anesthesie plaats moet vinden) in de 8 weken voorafgaand aan de selectie, of is niet geheel hersteld van een operatie, of heeft een operatie gepland staan gedurende de periode waarin de deelnemer verwacht wordt deel te nemen aan de studie of binnen 4 weken na inname van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Let op: deelnemers die een operatie gepland hebben staan die uitgevoerd wordt onder plaatselijke verdoving kunnen wel deelnemen.

27. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van spontane, langdurige of ernstige bloedingen.

28. De deelnemer heeft een of meer eenheden (ongeveer 450 ml) bloed gedoneerd of heeft een even grote hoeveelheid bloed verloren in de 90 dagen voorafgaand aan de eerste inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

29. De deelnemer heeft een actuele plaatselijke infectie of plaatselijke huidaandoening op de plek van de lumbaalpunctie voorafgaand aan de punctie (tijdens de selectie of tijdens het meten van de basiswaarden op Dag 1), die de lumbaalpunctie in de weg zou kunnen staan.

30. De deelnemer heeft een pigmentatie afwijking van de huid zoals vitiligo.

31. De deelnemer vertoont kenmerken van verhoogde intracraniale druk, aangetoond middels fundoscopie of MRI.

32. De deelnemer heeft recentelijk (in de afgelopen 6 maanden) of momenteel klinisch significante suïcidale (zelfmoord) gedachten, die overeenkomen met een score van 4 (actieve suïcidale gedachten met enige bedoeling tot uitvoering, zonder specifiek plan) of 5 (actieve suïcidale gedachten met specifiek plan tot uitvoering) op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), of heeft in het afgelopen jaar suïcidaal gedrag vertoont, zoals gevalideerd door de C-SSRS tijdens de selectie of op Dag 1.

Deelnemers die eerder (langer dan 6 maanden geleden) een zelfmoordpoging hebben gedaan (van welke omvang dan ook) of serieuze suïcidale gedachten hebben gehad, moeten zorgvuldig gescreend worden op huidige suïcidale gedachten. Of zij kunnen deelnemen aan de studie wordt overgelaten aan de oordeelkundigheid van de onderzoeker.

33. De deelnemer is een werknemer van de onderzoeker of onderzoekslocatie, met rechtstreekse betrokkenheid bij de voorgestelde studie of andere studies onder leiding van de onderzoeker of onderzoekslocatie, of is een familielid van een van de werknemers of van de onderzoeker.

34. De deelnemer heeft een aandoening die, naar mening van de onderzoeker, het welzijn van de deelnemer of de studie zou beïnvloeden of zou voorkomen dat de deelnemer aan alle onderzoekseisen kan voldoen.

35. Alleen voor deelnemers die een optionele PET scan krijgen tijdens de selectie: de deelnemer is in het verleden blootgesteld aan of heeft een geplande blootstelling aan ioniserende straling die in combinatie met de geplande toediening van amyloïde PET ligand

tijdens de studie zou resulteren in een cumulatieve blootstelling die de lokale aanbevolen blootstellingsgrenzen overschrijdt.

36. De deelnemer is niet in staat te voldoen aan de specifieke eisen van de studie.

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:	09-03-2015
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NAP
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement

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	EUCTR2014-002159-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02260674
CCMO	NL50421.056.14