

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallel-groep, multi-center onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Gantenerumab bij patiënten met een lichte vorm van ziekte van alzheimer; deel II: open-label verlenging voor deelnemende patiënten

Gepubliceerd: 14-01-2014 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van het effect van Gantenerumab subcutane toediening, op de cognitie (ADAS-Cog) en functioneren (ADCS-ADL), in vergelijking met placebo. Secundaire doelen: Evalueren van de werkzaamheid, veiligheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45187

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WN28745 / Marguerite RoAD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

centraal zenuwstelsel aandoeningen: neurologische aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gantenerumab, Open label, Subcutaan, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor deel 1 van deze studie was:

- gemiddelde verandering van de ADAS-COG13 score tussen baseline en week 104

en

- gemiddelde verandering in de ADCS-ADL score tussen baseline en week 104

Secundaire uitkomstmaten

1) De secundaire hoofd-uitkomstmaat voor deel 1 van deze studie was:

- tijd tot klinische verslechtering (verslechtering score MMSE van 2 punten of

meer of afname van een of meer punten van de ADCS-ADL of afname van twee of

meer punten van de ADCS-ADL)

- verandering die gemeten wordt tussen baseline en week 104 in CDR-SB

- ADAS-Cog responder

- verandering van t-tau, p-tau en AB1-42 levels in het liquor tussen baseline

en week 104

2) secundaire biomarker uitkomsten:

- veranderingen op MRI scan (hippocampus volume, whole brain volume, corticale dikte, ventrikel grootte)
- veranderingen van amyloid vorming (PET) in hersenen en hart (niet in Nederland).

3) Secundaire effectiviteits uitkomstmaten voor deel 1 van deze studie waren de gemiddelde veranderingen die gemeten worden tussen baseline en week 104 van de:

- CDR-GS
- ADAS-COG 13 scores
- Neuropsychiatric Inventory totaal en domein scores
- MMSE totaal score
- Clinical Composite Endpoint (vooraf geselecteerde items van de ADAS-Cog, MMSE, CDR)
- Quality of Life - Alzheimer's disease (QOL-AD; global score)/Dementia-Quality of Life (DEM-QOL, global score)
- Goal Attainment Scaling (niet in Nederland)
- Dependence Scale (DS; cognitive support and Assistance, elder active scales)
- RUD-Lite
- Zarit Burden Interview (ZBI; global score)

Effectiviteits uitkomstmaten in deel 2 zijn verkennend en zal bestaan uit

klinische uitkomstmaten (ADAS-Cog, MMSE, CDR en ADCS-ADL) en biomarker

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie en leidt tot progressieve achteruitgang van cognitieve functies, verminderd functioneren en verlies van zelfstandigheid. De afzetting van amyloid in de hersenen speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van de Ziekte van Alzheimer. RO4909832 (Mab31) is een humaan antilichaam gericht tegen de myeloïde plaques aanwezig in de hersenen van mensen met de Ziekte van Alzheimer.

Resultaten van een fase I, gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie naar de effecten van Gantenerumab toonde een dosis-afhankelijke afname van de amyloid in het brein. Gebaseerd op het farmacologisch profiel (in vitro-studies en studies met diermodellen) en de resultaten van de fase I trial, zou gantenerumab preventie, inhibitie en vermindering van de vorming van amyloid plaques in de hersenen beïnvloeden en daarmee effect kunnen hebben op progressie van de ziekte van Alzheimer.

Eerdere studies hebben laten zien dat het aannemelijk is dat de effecten van anti-amyloid behandeling groter zijn wanneer de behandeling start in een vroeg stadium van de ziekte, waarin de cognitieve stoornissen nog niet het functioneren beperken.

Gezien de groeiende populatie van patiënten met de ziekte van Alzheimer en de impact van de gevolgen hiervan bestaat grote behoefte aan verbetering van de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Deel 2: Op basis van resultaten van de WN25203 studie en het PRIME onderzoek kan de doses van 105 en 225 mg gantenerumab nu worden beschouwd als subtherapeutische. Daarom wordt de dubbelblinde periode van de studie (deel 1) opgeschort en vervangen door een OLE (deel 2) met verhoogde dosering tot 1200 mg.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van het effect van Gantenerumab subcutane toediening, op de cognitie (ADAS-Cog) en functioneren (ADCS-ADL), in vergelijking met placebo.

Secundaire doelen:

Evalueren van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid van Gantenerumab versus placebo toegediend als subcutane injecties.

Deel 2:

Het hoofddoel van de OLE (deel 2) is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van gantenerumab bij hogere doses gericht op fysiek en neurologisch onderzoek, vitale functies, veiligheid bloedonderzoek, ECG's en bijwerkingen. Alle patiënten die aan deel 1 van het onderzoek deelnemen, komen in aanmerking voor het krijgen van gantenerumab dat geleidelijk wordt opgetitreerd tot de hoogst mogelijke dosis van 1200 mg.

De secundaire doelstellingen zijn de volgende:

- * Om het effect van hogere doses gantenerumab te evalueren op imaging biomarkers (PET en MRI) op CSF biomarkers en klinische uitkomstmaten (cognitie en functie) na verloop van tijd
- * Om farmacokinetiek te bepalen bij de hogere doses gantenerumab

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel groep, multi-center fase III onderzoek van 2 jaar. Het onderzoek wordt uitgevoerd in ongeveer 175 centra, internationaal verspreid.

De studie bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 8 weken, gevolgd door twee jaar behandeling waarin de patiënt elke vier weken een subcutane injectie met het onderzoeksgeneesmiddel krijgt toegediend. Follow-up visites vinden plaats na 4 weken, na 12 weken en na 52 weken na de laatste toediening.

Deel 2:

Alle patiënten (ongeveer 350 patiënten) die actief deelnemen aan de studie WN28745 (dat wil zeggen, niet gestopt zijn met het onderzoeksmiddel) zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan de OLE-studie. Patiënten zullen open-label gantenerumab tot 1200 mg SC injectie q4w ontvangen tot maximaal 100 weken (26 doses). 4, 16 en 52 weken na de laatste dosis vinden follow-up bezoeken plaats voor veiligheid en beperkte werkzaamheid.

Na 2 jaar in OLE, zullen patiënten de mogelijkheid krijgen tot eind 2020 een open label behandeling met gantenerumab te blijven krijgen, waarna verwachte resultaten van andere relevante monoklonale antilichaambehandelingen beschikbaar zullen zijn. Patiënten die op enig moment tijdens OLE de studiemedicatie staken of die de eerste 2 jaar alleen OLE voltooien, zullen worden gevraagd om follow-upbezoeken af te leggen op 4 en 16 weken na hun laatste dosis (respectievelijk Follow-up 1 en 2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie groep zal, ongeacht APoE4 genotype, starten met een dosering van 105 mg Gantenerumab gedurende de eerste 24 weken. Na geschikt bevonden (beoordeling MRI) zullen vanaf week 28 de doseringen worden opgehoogd naar 225 mg tot het eind van de studie. Patiënten bij wie dit om veiligheidsredenen niet wordt geadviseerd zullen gedurende de gehele studie 105 mg blijven ontvangen. Het injectie volume bedraagt 0,7 ml in het geval

van 105 mg en 225 1,5 ml in het geval van 225 mg toediening. De controle groep zal injecties ontvangen met dezelfde uiterlijke kenmerken in dezelfde hoeveelheden. Gedurende de eerste 24 weken bedraagt de injectie hoeveelheid 0,7 ml, gedurende week 28 tot het eind van de studie bedraagt de injectiehoeveelheid 1,5 ml. Deel 2: Patiënten die deelnamen in deel 2 zullen open-label gantenerumab krijgen toegediend als SC injecties in de buik elke q4w hetzij als één of meerdere injecties met een PFS of geëxtraheerd uit een flesje en toegediend met een injectiespuit (300 mg) of een pomp (450 mg doses en hoger). Start dosering is 225 mg tot 600 mg afhankelijk van ApoE4 genotype en de dosering ontvangen tijdens deel 1 van het onderzoek. Dosering zal in de loop van het onderzoek worden opgehoogd tot maximaal 1200 mg.

Inschatting van belasting en risico

De volgende verrichtingen zullen worden gedaan: lichamelijk en neurologisch onderzoek (niet tijdens deel 2 van de studie), hartslag en bloeddruk worden gemeten, bloed- en urine onderzoek, liquor afname (optioneel tijdens deel 2), zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) ECG, MRI scans en vragenlijsten. Er is weinig bekend over de bijwerkingen en risico's van meerdere doseringen SC RO4908832 bij proefpersonen die zich in de 'milde' fase van de ziekte van Alzheimer bevinden. Er is kans op onbekende bijwerkingen. Risico's worden gedurende de studie zorgvuldig gemonitord (MRI, ECG, vital signs, (S)AE's, om de veiligheid van de proefpersonen te waarborgen.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3440 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3440 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)

- Leeftijd 50-90 jaar inclusief
- Klinische diagnose milde AD volgens the NINCDS-ADRDA criteria of neurocognitieve stoornis als gevolg van AD van milde ernst al dan niet behandeld met goedgekeurde medicatie voor AD
- Beschikking over een mantelzorger die, naar de beoordeling van de onderzoeker, frequent en voldoende contact heeft met de patient, en in de mogelijkheid is om accurate informatie te geven over de cognitieve aspecten en het functioneren van de patient.
- Goede beheersing van de taal waarin de tests worden afgenomen. (in dit geval Nederlands)
- Bereidheid en het vermogen om alle aspecten van de studie te laten plaatsvinden
- Adequaats gezichts- en gehoorvermogen, naar de beoordeling van de onderzoeker, voldoende om de neuropsychologische tests te volbrengen (bril en gehoorapparaten zijn toegestaan)
- mee instemmen niet aan andere onderzoeken mee te doen voor de duur van deze studie en de geassocieerde substudies.
- Alle patiënten die werden gerandomiseerd en actief deelnemen aan het onderzoek op het moment van de goedkeuring van de wijziging in het eigen land komen in aanmerking voor deelname aan het OLE.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- dementie of cognitieve stoornissen ten gevolge van andere aandoeningen dan AD, inclusief, maar niet gelimiteerd aan, frontotemporale dementie, Ziekte van Parkinson, Lewy bodies dementie, ziekte van Huntington of vasculaire dementie;
- Voorgeschiedenis of klinisch relevantie vasculaire ziekte die mogelijk van invloed zijn op het brein, die naar het oordeel van de onderzoeker potentieel het cognitief functioneren

beïnvloeden.

- voorgeschiedenis van CVA (in de afgelopen 2 jaar) of TIA (in de afgelopen 12 maanden)
- voorgeschiedenis of aanwezigheid van systemische auto-immuunstoornissen die mogelijk progressief neurologische ziekten gepaard gaande met cognitieve stoornissen tot gevolg hebben
- voorgeschiedenis met schizofrenie, schizo-affectieve stoornissen of bipolaire stoornissen.
- alcohol- en/of middelenmisbruik (volgens DSM-5) binnen de afgelopen 2 jaar (nicotine gebruik is toegestaan)
- voorgeschiedenis of aanwezigheid van atriumfibrilleren
- niet-gereguleerde of klinisch significante cardio-vasculaire aandoening in de afgelopen 2 jaar (bv myocard infarct, angina pectoris, hartfalen volgens de New York Heart Association Class II of hoger).
- ongecontroleerde hypertensie
- chronische nieraandoeningen
- verslechterde lever functie
- Patiënten die zijn gestopt met de studie mogen niet deelnemen aan de OLE.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-07-2014
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gantenerumab
Generieke naam:	Gantenerumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2020

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

EudraCT

ID

EUCTR2013-003390-95-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02051608

NL46633.056.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-01-2021

Datum resultaten gemeld: 20-12-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

01-12-2021