

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase II/III-onderzoek met cognitief eindpunt naar mogelijke ziekteveranderende therapieën bij personen die een risico lopen op de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer en bij hen die eraan lijden.

Gepubliceerd: 21-03-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Het beoordelen van de cognitieve werkzaamheid van gantenerumab, solanezumab bij individuen die mutaties hebben die dominant overerfbaar zijn en de ziekte van Alzheimer veroorzaken gemeten door verandering in de DIAN-TU cognitieve samengestelde score...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48340

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIAN-TU-001

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

alzheimer, dementie

Aandoening

Alzheimer's disease

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Washington University
Overige ondersteuning: Whashington University

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CRI-Periode, DIAD, Ziekte van Alzheimer (ZA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidshypothese van het onderzoek stelt dat bij de groep die het actieve geneesmiddel krijgt de progressie trager zal verlopen voor het cognitieve samengestelde eindpunt, in vergelijking met de placebogroep die drager is van de mutatie na een behandeling van minimaal 4 jaar.

De DIAN-TU cognitieve samengestelde score wordt berekend aan de hand van vier cognitieve metingen:

- 1) De score voor vertraagde herinnering van de internationale boodschappenlijsttest,
- 2) De score voor vertraagde herinnering van de Ila-subtest voor het logisch geheugen van de herziene geheugenschaal van Wechsler,
- 3) De totale score voor de cijfer/symbolen substitutietest van de herziene intelligentieschaal voor volwassenen van Wechsler, en
- 4) De totale score voor de Mini-Mental State Examination.

Secundaire uitkomstmaten

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van elk onderzoeksgeneesmiddel beoordelen bij personen met mutaties die dominant erfelijke ziekte van Alzheimer veroorzaken.

2. Eindpunten voor biomarkers die gebruikt worden bij de tussentijdse analyse: Beoordelen van het doelengagement van elk onderzoeksgeneesmiddel bij personen met mutaties die dominant erfelijke ziekte van Alzheimer veroorzaken. Dit wordt gemeten via de verandering sinds de baseline tot de tussentijdse analyse voor de bepaling van biomarkers voor elk geneesmiddel. De eindpunten voor biomarkers worden voor elk geneesmiddel op basis van het werkingsmechanisme bepaald. Er worden bij elke tussentijdse analyse vergelijkingen gemaakt tussen het actieve geneesmiddel en de samengevoegde placebo*s voor een onderzoeksgeneesmiddelarm. De actieve geneesmiddelen worden onderling evenwel niet vergeleken.

3. Vergelijkingen tussen elk geneesmiddel en placebo voor verandering in waarden tussen de uitgangswaarde en het eindpunt voor de volgende klinische en cognitieve metingen hieronder genoemd:

- Klinische metingen worden bepaald bij de baseline, en de jaarlijkse bezoeken die worden uitgevoerd in het centrum dat DIAN-TU organiseert, zijn onder andere:

o Klinische beoordeling dementie (Clinical Dementia Rating, CDR), inclusief de CDR Sum of Boxes (CDR SB) en de diagnostische beoordeling van de arts

o Geriatrische Depressieschaal (GDS)

o Vragenlijst neuropsychiatrische inventarisatie (NPI-Q)

Schaal functionele beoordeling (FAQ)

o Mini-Mental State Examination (MMSE)

- Cognitieve metingen worden bepaald bij de baseline, en de jaarlijkse bezoeken die worden uitgevoerd in het centrum dat DIAN-TU organiseert, zijn onder andere:

o Internationale boodschappenlijsttest (woordenlijst aanleren van 12 onderdelen): 3 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde herinnering na 30 minuten (Cogstate)

o Doolhof leertest van Groton: Achtervolgingsopdracht op tijd, 5 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde/omgekeerde herinnering na 30 minuten (Cogstate)

o Cogstate opsporingsopdracht

o Cogstate identificatie-opdracht

o Cogstate leertest met één kaart

o Cogstate één stap terug-opdracht

o Opdracht ter bepaling van het gedragspatroon bij het wegnemen van voorwerpen

o Vragenlijst voor geheugenklachten (MAC-Q)

o Trailmaking test delen A & B

o WMS-R Digit Span-test

o WAIS-R getal-symbool substitutietest

o Progressieve matrixtest van Raven (Set A)

o Vlotheid per categorie (dieren en groenten)

o WMS-R logisch geheugen (onmiddellijk & vertraagde herinnering)

- Buiten de jaarlijkse bezoeken wordt om de 24 weken een deel van deze metingen uitgevoerd door het centrum of door een thuisverpleegkundige. Dit zijn de volgende testen:

- o Internationale boodschappenlijsttest (woordenlijst aanleren van 12 items): 3 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
- o Doolhof leertest van Groton: Achtervolgingsopdracht op tijd, 5 oefensessies, onmiddellijke herinnering, vertraagde/omgekeerde herinnering na 30 minuten (Cogstate)
- o Cogstate opsporingsopdracht
- o Cogstate identificatie-opdracht
- o Cogstate leertest met één kaart
- o Cogstate één stap terug-opdracht
- o Trailmaking testdelen A & B
- o WMS-R Digit Span-test
- o WAIS-R getal-symbool substitutietest
- o WMS-R logisch geheugen (onmiddellijk & vertraagde herinnering)
- o Bijkomende tests voor de CRI periode en medicatie armen anders dan gantenerumab and solanezumab:
 - Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - Vlotheid per categorie (dieren en groenten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek rekruteert proefpersonen uit het observationele onderzoek met proefpersonen uit het netwerk van de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (Dominantly Inherited Alzheimer Network, DIAN). Dit is een multicentrisch internationaal onderzoek dat ondersteund wordt door de National Institutes of

Health (toekenningsnummer U01-AG032438; RJ Bateman), centra van de Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial Units (DIAN-TU), aangesloten centra van de DIAN-TU, de DIAN Expanded Registry, en families die worden geïdentificeerd door de centra. Proefpersonen ondergaan longitudinale beoordelingen die deel uitmaken van het DIAN-TU-001-protocol. Het gaat hierbij om klinische beoordelingen, cognitieve tests, MRI en amyloïed beeldvorming, en analyse van het ruggenmergvocht.

De centra van het DIAN observationeel onderzoek bevinden zich in meerdere landen, waaronder de VS, Argentinië, Australië, Duitsland, Japan en het Verenigd Koninkrijk. Proefpersonen in het DIAN-onderzoek worden gerekruteerd uit families waarbij bij minstens één lid werd vastgesteld dat hij/zij een mutatie heeft die in verband wordt gebracht met de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (dominantly inherited Alzheimer's disease, DIAD). De mutaties in preseniline 1 (PSEN1) en preseniline 2 (PSEN2) en amyloïed precursor proteïne (APP) die in verband worden gebracht met de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer, hebben een zeer hoge penetrantie (bijna 100%). Dit onderzoek richt zich op personen van wie ofwel bekend is dat ze een mutatie hebben die de ziekte veroorzaakt of die een risico lopen om een dergelijke mutatie te hebben (het kind of broer/zus van een probandus met een gekende mutatie) en die hun genetische status niet kennen. Omdat de leeftijd waarop cognitieve veranderingen beginnen relatief consistent is binnen elke familie en voor elke mutatie (Ryman, Acosta-Baena et al. 2014), wordt een beginleeftijd bepaald voor elke behepte ouder of mutatie. Dit maakt deel uit van het protocol van het DIAN observationeel onderzoek. Dit onderzoek schrijft proefpersonen in die ofwel asymptomatisch zijn en zich binnen een specifiek tijdvenster bevinden van de verwachte beginleeftijd voor hun familie en/of mutatie, of die symptomen vertonen van een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de cognitieve werkzaamheid van gantenerumab, solanezumab bij individuen die mutaties hebben die dominant overerfbaar zijn en de ziekte van Alzheimer veroorzaken gemeten door verandering in de DIAN-TU cognitieve samengestelde score tussen baseline en een minimum van 4 jaar. Er worden vergelijkingen gemaakt tussen elk onderzoeksmiddel en placebo, maar niet tussen de actieve middelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek op basis van een aanpasbaar platform. Daardoor is het mogelijk om een nieuw middel aan hetzelfde protocol toe te voegen, waardoor proefpersonen kunnen worden gerandomiseerd naar de behandelarmen die open zijn voor inschrijving en om een cohort met deelnemers die deel kunnen nemen aan een onderzoek bij te houden met risico op DIAD-mutaties. Deelnemers zijn ingeschreven voor de gantenerumab en solanezumab behandelarmen waarbij elke deelnemer actieve medicatie of placebo krijgt.

Gantenerumab en solanezumab zijn niet van toepassing in Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nvt

Inschatting van belasting en risico

De werking van de verwijdering van plaque werd aangetoond in het prodromaal onderzoek WN25203, waarbij de hogere dosis van 225 mg aantoonde dat het effect van plaque verwijderen sterker was. Deze resultaten toonden voor het eerst de werking aan van immunotherapie tegen A* bij vroege (prodromale) ZA. Bij de dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (DIAD) komt amyloïedafzetting voor bij de vroege stadia van de ziekte, op het moment dat er geen geheugenbeperking aanwezig is (Bateman et al., 2012). Daarom wordt verwacht dat de huidige dosis en de hogere dosis die zullen worden toegediend, doeltreffend zullen zijn bij DIAD.

De mutaties in preseniline 1 (PSEN1), preseniline 2 (PSEN2) en amyloïed precursor proteïne (APP), die in verband worden gebracht met DIAD en waarop proefpersonen in dit onderzoek die het actieve onderzoeksgeneesmiddel krijgen positief op zullen getest zijn, hebben een zeer hoge penetrantie (bijna 100%).

ZA is een progressieve en uiteindelijk dodelijke ziekte waarvoor tot op heden geen ziekteveranderende behandeling beschikbaar is.

Naast reacties op de plaats van injectie die, hoewel deze licht van aard zijn bij de meeste proefpersonen en het onderhoud van proefpersonen in het onderzoek naar behandeling op lange termijn niet in de weg staan, zijn ARIA*s een zorgwekkende bijwerking in de behandeling van immuuntherapieën die zich richten op A* in de hersenen (Sperling et al., 2012). Deze veranderingen kunnen onder andere microbloedingen zijn, vasoge(e)n(e) oedeem/effusie en infarct; deze zijn doorgaans asymptomatisch, hoewel in bepaalde gevallen symptomen werden gemeld. Daarom worden specifieke monitoringplannen en actieplannen voor ARIA*s ingevoerd in de respectievelijke klinische onderzoeken met meerdere doses gantenerumab, inclusief het DIAN-TU-001-onderzoek. Gezien de ervaringen met gantenerumab tot dusver, lijkt het voorgestelde plan om risico*s te minimaliseren, inclusief regelmatige opvolging via MRI en controles door onafhankelijke experts samen met een interventiealgoritme voor ARIA*s op basis van dosis effectief te zijn ter preventie van klinische restletsels bij de proefpersoon die behandeld werd met gantenerumab.

Contactpersonen

Publiek

Washington University

South Euclid Ave, Campus Box 8111 660
Saint Louis MO 63110
US

Wetenschappelijk

Washington University

South Euclid Ave, Campus Box 8111 660
Saint Louis MO 63110
US

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)

De belangrijkste inclusiecriteria zijn de volgende:

* -15 tot + 10 EYO (secundaire preventie populatie): zich binnen de -15 tot 15 jaar bevinden van de geschatte leeftijd op het ogenblik dat de klachten begonnen, of, indien symptomatisch, binnen 10 jaar van hun leeftijd op het ogenblik dat de klachten begonnen
CDR van 0 tot en met 1 bekende drager of bij 50% risico (aangedane ouder of broer of zus);*
Jonger dan -15 EYO (primaire preventiepopulatie): meer dan 15 jaar jonger (<-15) dan de geschatte leeftijd bij het begin van de symptomen, CDR 0, bekende drager of mutatie in de stamboom van hun familie; als de risico ouder op geen enkel moment wordt beschouwd als een niet-drager, wordt de deelnemer uit de studie verwijderd.

* In staat zijn om en bereid zijn om alle onderzoeks gerelateerde tests, beoordelingen en procedures af te leggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten als ze een zware of onstabiele ziekte hebben, of als ze niet in staat zijn om alle onderzoeksgelateerde tests af te leggen. Geïmplantiseerd metaal dat niet kan worden verwijderd voor een MR-scan, vereiste behandeling met anticoagulantia en zwangerschap zijn onder andere uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LY2062430
Generieke naam:	Solanezumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Afgewezen	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-000307-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01760005
CCMO	NL69009.029.19