

Een fase III, multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, parallel groep, effectiviteit en veiligheidsstudie van gantenerumab in patienten met vroege (prodromale tot milde) ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 01-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deze studie evalueert de effectiviteit en veiligheid van gantenerumab vergeleken met placebo bij patiënten met vroege (prodromale tot milde) ziekte van Alzheimer (AD)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50345

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WN39658 / Graduate II

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

neurologische aandoeningen, Alzheimer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.
Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: efficacy, gantenerumab, prodromal and mild AD, safety

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteits doelstelling van de hoofdstudie: de effectiviteit
evalueren van gantenerumab toegediend met een SC-injectie in vergelijking met
placebo

De verandering van baseline (dag 1) tot week 104, zoals gemeten door de CDR-SOB

Primaire effectiviteits doelstelling van Open Label Extensie behandeling: de
veiligheid op lange termijn en de verdraagbaarheid van SC-injectie gantenerumab
bij patiënten met vroege AD te evalueren

Protocol Versie 4: eindpunten zijn aangepast van week 104 naar week 116. De
voortdurende impact van de COVID-19-pandemie op de studie
procedures zullen nauwlettend worden gevolgd, en als het noodzakelijk is zal de
dubbelblinde behandelperiode verder worden verlengd met

nog eens 12 weken en tijdstippen zullen dienovereenkomstig worden aangepast.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteits doelstelling: evaluatie van de effectiviteit van gantenerumab versus placebo op cognitie en functie

De verandering van baseline naar Week 104 in cognitie en / of functie, gemeten gebruik makend van:

- * MMSE totale score
- * ADAS-Cog11 en ADAS-Cog13
- * Mondelinge vloeiendheid taak
- * Codering
- * Veelgestelde vragen
- * ADCS-ADL totale score en instrumentele score

Protocol versie 4: aanpassing van tijdslijnen in eindpunt naar week 116.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gantenerumab (of RO4909832) is een volledig humaan anti-Amyloïde beta (Ab) peptide-antilichaam, ontwikkeld door in vitro selectie met behulp van geaggregeerde Ab en in vitro rijping in een compleet humaan Ig, subklasse-1 raamwerk (IgG1). Gantenerumab herkent een conformationele epitoop van Ab dat aanwezig is in geaggregeerde Ab en dat is aangetoond voor beide typen van Ab, namelijk Ab1-40 en Ab 1-42. Gantenerumab heeft een molecuulmassa van 146,3 kDa. In vitro herkent gantenerumab synthetische geaggregeerde Ab-fibrillen en Ab-oligomeren met hoge nanomolaire affiniteit. Op basis van aanvullende in

vitro studies en onderzoeken bij diermodellen, suggereert het farmacologische profiel dat gantenerumab bij mensen de accumulatie van Ab kan voorkomen, remmen en verminderen, waarvan wordt gedacht dat het een belangrijke rol speelt in de pathogenese van AD.

Doel van het onderzoek

Deze studie evalueert de effectiviteit en veiligheid van gantenerumab vergeleken met placebo bij patiënten met vroege (prodromale tot milde) ziekte van Alzheimer (AD)

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase III, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen die is ontworpen om de effectiviteit en veiligheid van gantenerumab te evalueren bij patiënten met vroege (prodromale tot milde) AD. Het geplande aantal patiënten voor het onderzoek is ongeveer 760 patiënten: gerandomiseerd in een 1: 1-verhouding om gantenerumab en placebo te krijgen (380 patiënten gerandomiseerd naar gantenerumab en 380 gerandomiseerd naar placebo). Zie sectie 16 van het studieprotocol voor meer informatie.

Protocol versie 4: verhoging van het aantal patienten naar 1016.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gantenerumab (doeldosis 510 mg) of placebo zal door SC-injectie aan alle patiënten worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

BIJWERKINGEN DIE BEKEND ZIJN MET GANTENERUMAB

Tot 31 mei 2019 zijn ongeveer 1400 proefpersonen aan gantenerumab blootgesteld. Gantenerumab wordt nog steeds onderzocht en de bijwerkingen in verband met deze behandeling zijn nog niet volledig bekend. De meest voorkomende risico's die tot op heden in verband met gantenerumab zijn vastgesteld, zijn effecten op de hersenen en reacties op de injectieplaats zoals hieronder beschreven.

Effecten op de hersenen

Bij sommige proefpersonen die gantenerumab of andere hiermee vergelijkbare experimentele middelen kregen, zijn veranderingen op de MRI-scans van hun hersenen gezien. Hierbij ging het onder meer om vochtophoping. Tot de andere bijwerkingen behoren zogeheten 'microbloedingen'. Microbloedingen kunnen zich ook spontaan voordoen en worden soms waargenomen bij mensen die geen gantenerumab of vergelijkbare middelen hebben gekregen. Deze MRI-veranderingen traden vaker op bij mensen met een bepaald type 'APOE'-gen.

In eerdere en lopende onderzoeken hebben ongeveer 1400 proefpersonen gantenerumab gekregen in doses variërend van 105-1200 mg. Bij sommige van deze proefpersonen werden vochtophoping in de hersenen gezien op MRI. Er werd ook vochtophoping in de hersenen waargenomen bij een zeer klein aantal proefpersonen die een placebo kregen. De overgrote meerderheid van de proefpersonen meldde geen symptomen ten tijde van de vochtophoping en de vochtophoping in de hersenen verdween spontaan wanneer het onderzoeksmiddel werd stopgezet. In een paar gevallen ontwikkelden proefpersonen voornamelijk lichte symptomen (bijvoorbeeld hoofdpijn) of ernstige symptomen (bijvoorbeeld verwardheid of symptomen van een beroerte of epilepsie). Over het geheel genomen deden dergelijke voorvallen zich niet vaker voor dan in de populatie met de ziekte van Alzheimer wordt verwacht; er kan echter niet worden uitgesloten dat de aanwezigheid van vochtophoping in de hersenen aan het ontstaan van de symptomen heeft bijgedragen of deze heeft veroorzaakt.

Injectie-plaats reacties

Gantenerumab kan een reactie veroorzaken wanneer het wordt toegediend als een subcutane injectie (onder de huid). Tot op heden kwamen de meeste injectieplaats reacties vaker voor met gantenerumab dan met placebo, zoals roodheid van de huid op de plaats van de injectie. De meeste van deze bijwerkingen waren mild van aard en verdwenen zonder behandeling.

ER ZIJN ER GEEN RAPPORTEN VAN ERNSTIGE ALLERGISCHE REACTIES ALS GEVOLG VAN GANTENERUMAB

Zie voor andere risico's paragraaf 5 van het hoofd ICF- en veiligheidssecties in het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3446 GR Woerden
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3446 GR Woerden
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
- Voldoet aan de belangrijkste klinische criteria van het National Institute on Aging / Alzheimer's Association (NIAAA) voor waarschijnlijke AD-dementie of prodromale AD (in overeenstemming met de NIAAA diagnostische criteria en richtlijnen voor milde cognitieve stoornissen)
- Bewijs van AD pathologisch proces, zoals bevestigd door cerebrospinale vloeistof of amyloïde positron emissie tomografie scan
- Abnormale geheugenfunctie
- MMSE-score tussen 22 en 30 (inclusief)
- Clinical Dementia Rating Global Score van 0,5 of 1,0
- Beschikbaarheid van een betrouwbare studiegenoot die aanvaardt om deel te nemen aan de studieprocedure gedurende de hele studieduur
- Bij het ontvangen van symptomatische AD-medicatie moet het doseringsschema gedurende 3 maanden vóór de screening stabiel zijn geweest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elk bewijs van een andere aandoening dan AD die de cognitie kan beïnvloeden
- Geschiedenis of aanwezigheid van een klinisch evidente systemische vaatziekte die naar de mening van de onderzoeker van invloed kan zijn op de cognitieve functie
- Geschiedenis van schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, ernstige depressie of bipolaire stoornis
- Onstabiele of klinisch significante cardiovasculaire, nier- of leverziekte
- Naar het oordeel van de onderzoeker risico op zelfmoord

- Alcohol- of drugsmisbruik in de afgelopen 2 jaar
- Relevante hersenbloeding, bloedingsstoornis en cerebrovasculaire afwijkingen
- Alle contra-indicaties voor beeldvorming door magnetische resonantie in de hersenen
- Ongecontroleerde hypertensie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2018
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gantenerumab
Generieke naam:	Gantenerumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2017-001365-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03443973
CCMO	NL65034.100.18