

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van CNP520 bij proefpersonen die het risico lopen op het ontstaan van klinische verschijnselen van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om het effect van de behandeling op de cognitie, de algehele klinische toestand en de onderliggende pathologie bij proefpersonen met een risico op optreden van de eerste klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCNP520A2202J (Generation II)

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: APE4 hetrozygoot, CNP520, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Tijd tot diagnose MCI door AD of dementie als gevolg van AD
- APCC (API-preclinische cognitie testen)

Secundaire uitkomstmaten

- Wereldwijde klinische status
- RBANS
- MRI, cerebrale amyloïde angiopathie
- Atofie
- AD-gerelateerde biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen wereldwijd, de meest voorkomende en invaliderende leeftijd gerelateerde aandoening. AD veroorzaakt progressieve amnesie, dementie, en uiteindelijk cognitieve problemen en overlijden. Momenteel is de enige farmacologische therapie symptomatisch geneesmiddelen zoals cholinesteraseremmers (ChEis) of andere geneesmiddelen tegen de secundaire gedragssymptomen van AD.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om het effect van de behandeling op de cognitie, de algehele klinische toestand en de onderliggende pathologie bij proefpersonen met een risico op optreden van de eerste klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer vast te stellen.

Mensen zonder cognitieve problemen met genotype APOE4 HT en met een leeftijd van 60 tot en met 75 jaar worden geselecteerd omdat zij een populatie vertegenwoordigen met een bijzonder hoog risico op progressie naar MCI (mild cognitive impairment; 'geringe cognitieve stoornis') door de ziekte van Alzheimer en/of dementie door de ziekte van Alzheimer.

Onderzoeksopzet

In de pre-screeningsfase vinden voorafgaand aan de screening beoordelingen plaats ter evaluatie van de vrijgave van het APO-genotype aan patiënten; bij de follow-up na vrijgave van de genetische informatie worden telefonische beoordelingsgesprekken gevoerd met deelnemers aan wie hun genotype is vrijgegeven.

In de behandelfase wordt een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in parallelle groepen uitgevoerde onderzoeksopzet met twee cohorten gevolgd waarbij proefpersonen ten minste 60 maanden de onderzoeksbehandelingen of de bijbehorende placebobehandeling krijgen. De duur van de behandeling die iedere proefpersoon krijgt, hangt af van de timing van de randomisatie binnen het onderzoek, d.w.z. proefpersonen zullen worden behandeld tot de laatste proefpersoon ongeveer 60 maanden behandeld is. Aangezien de werving naar verwachting maximaal 3 jaar in beslag zal nemen, zou het kunnen dat proefpersonen die al vroeg in het onderzoek gerandomiseerd zijn tot 96 maanden behandeld worden.

De randomisatie ratio is 2:1:2 (CNP520 50 mg, CNP520 15 mg, Placebo)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wangslimvlies eenmalige afname indien niet gedaan voor CAPI015A2201J onderzoek Bloeddruk en Pols; tijdens screening 1x, daarna iedere visite ECG tijdens screening 1x, na 3 maanden, daarna iedere 6 maanden Algemeen lichamelijk onderzoek waaronder neurologisch en dermatologisch onderzoek tijdens screening 1x, bij start behandeling, na 3 maanden, daarna iedere 6 maanden Foto's van de huid, screening 1x daarna indien nodig Bloedonderzoek tijdens screening 2x, bij start behandeling, na 3 maanden, daarna iedere 6 maanden Urine onderzoek tijdens screening 1x, na 3 maanden, daarna iedere 6 maanden MRI; tijdens screening 1x, na 6 en 12 maanden, daarna jaarlijks PET of lumbaal punctie: voorkeur voor lumbaal punctie; tijdens screening 1x verplicht. na 2 jaar, 5 jaar en aan einde v h onderzoek optioneel. Invullen van vragenlijsten: 3x tijdens screening, bij start behandeling, na 3 maanden, daarna iedere 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De voordelen van CNP520 zijn nog niet vastgesteld en geeft mogelijk geen direct voordeel van deelname aan dit onderzoek. De informatie die dit onderzoek oplevert kan nuttig zijn voor de proefpersoon en/of andere mensen met risico op optreden van de eerste klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer. De belasting en het risico zijn daardoor hoog, de proefpersonen zijn niet ziek op moment van deelname. Er is echter geen andere manier om dit product te onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

Screening deel I: Deelnemers die in aanmerking komen voor opname moeten voldoen aan alle onderstaande criteria voordat de genetische bekendmaking wordt gepland.

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming dient verkregen te zijn voordat er eventuele onderzoeken of beoordelingen plaatsvinden; hieronder valt ook toestemming om het APOE-genotype te weten te komen.
- Mannelijk of vrouwelijk, leeftijd 60 t/m 75 jaar, voordat het geïnformeerde toestemmingsformulier voor de pre-screening wordt ondertekend.
- Vrouwen moeten beschouwd worden als postmenopauzaal en niet in de vruchtbare leeftijd. Voor proefpersonen die doorgaan naar de screeningsfase zal bevestiging hiervan worden verkregen.
- Intellectueel, visueel en auditief in staat zijn om te lezen (bijv. Voltooiing van tenminste 6 jaar van reguliere scholing of duurzame werkgelegenheid of gelijkwaardig kennisniveau).
- Mini-Mental State Examination totale score ≥ 24 .

- Bereid om een studiepартner gedurende de studie te hebben.

Screening deel II: Deelnemers die in aanmerking komen voor opname moeten voldoen aan alle volgende criteria voorafgaand aan randomisatie op basis van de resultaten van de screening test procedures.

- Drager van ten minste één $\epsilon 4$ -allel van het APOE-gen: HM's met verhoogde of niet verhoogde hersenamyloïde OF HT's met verhoogd hersenamyloïde (gemeten door CSF (verkregen via lumbaal punctie) of door amyloïde PET-beeldvorming).
- Geen cognitieve problemen, bepaald door een score van 85 of hoger op de RBANS-vertraagde geheugenindex score EN CDR globale score van 0
- De proefpersoon is bereid voor de screenings- en behandelfase een onderzoekspartner te hebben.

Daarnaast moet de studiepартner in staat zijn en bereid zijn om: a) de deelnemer mee te nemen aan bezoeken die de inbreng van de studiepартner vereisen; B) voldoen aan de definitie van een "studiepартner" zoals beschreven in protocol appendix 2.6) rap

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Screening deel I: Deelnemers worden uitgesloten als zij voldoen aan een van de volgende criteria voorafgaand aan het plannen van de genetische onthulling.

- Huidige medische of neurologische aandoening die cognitie of prestatie op cognitieve evaluaties kan beïnvloeden, bijvoorbeeld MCI, dementie, Huntington's of Parkinson's ziekte enz.
- Gevorderde, ernstige progressieve of onstabiele ziekte die de veiligheid, tolerantie en studiebeoordeling kan verstoren, of de deelnemer bij speciaal risico b.v. Actieve hepatitis, HIV-infectie, ernstige nierinsufficiëntie,

ernstige leverfunctiestoornissen, enz.

- Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een maligniteit van een orgaansysteem, behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 60 maanden, ongeacht de aanwezigheid van aanwijzingen voor plaatselijk recidief of metastasen.

Gelokaliseerde, niet-maligne tumoren waarvoor geen systemische chemo- of radiotherapie vereist is, gelokaliseerd basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ baarmoederhalskanker zijn echter wel toegestaan.

- Huidige behandeling met cholinesterase-remmers en / of een andere AD-behandeling.

- Klinisch relevante depigmenterende of hypopigmenterende omstandigheden of actieve / geschiedenis van chronische urticaria in het afgelopen jaar.

- Score "ja" op punt 4 of 5 van de C-SSRS vragenlijst, als deze zich de afgelopen 6 maanden heeft voorgedaan, of "ja" op elk onderdeel van de zelfmoordgedrag sectie, behalve voor niet-suïcidale zelf-schadelijk gedrag', als dit gedrag de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan het screening plaatsvond.

- Het ontbreken van psychologische geestestoestand om de resultaten van APOE genotype / amyloïde te ontvangen, zoals beoordeeld op basis van het onderzoek van de onderzoeker, ondersteund door de pre-disclosure rating scales: de Geriatric Depression Scale en de STAI-AD

- Contra-indicatie of intolerantie bij MRI-onderzoeken. Screening deel II:

Deelnemers die aan een van de volgende criteria voldoen op basis van resultaten van de screening test procedures, worden uitgesloten.

- Een positief drugtest, als dit volgens de onderzoeker het gevolg is van drugsgebruik. Deelnemers met een positief drugsscherm dat niet wordt aangenomen dat ze verband houden met drugsgebruik, kunnen opnieuw worden gecontroleerd.

- Significante abnormale laboratoriumresultaten bij screening, voldaan aan de uitsluitingswaarschuingswaarden die gespecificeerd zijn in het Laboratoriumhandboek. Indien naar de mening van de onderzoeker een abnormale bevinding, kan de laboratoriumtest herhaald worden.

- Significante ECG bevindingen van de central reader welke als klinisch significant zijn beoordeeld door de onderzoeker. QTc interval >500ms is een exclusie.

- MRI-scan van de hersenen waarop resultaten te zien zijn die niet gerelateerd zijn aan de ziekte van Alzheimer en die, volgens de onderzoeker, een belangrijke oorzaak zouden kunnen zijn van cognitief verval, die een risico zouden kunnen vormen voor de proefpersoon, of die een belemmering kunnen vormen voor een bevredigende beoordeling door middel van MRI voor veiligheidstoezicht (bv. uitgebreide witte stoflaesies, beroerte, meerdere lacunaire infarcten * 20 mm of een eerder enkelvoudig infarct > 20 mm, aanwijzingen voor contusio cerebri, encefalomalacie, aneurysma's, vaatmalformatie, subduraal hematoom of ruimte-innemende laesies).

- Als PET-scans voor deze deelnemer zijn gepland: Totale dosimetrie boven de aanvaardbare blootstelling in het land.

- Als CSF-bemonstering voor deze deelnemer is gepland: Contra-indicatie van de lumbale punctuur bijv. lage bloedplaatjesgetallen, abnormale prothrombinetijd, geschiedenis van rugoperatie (behalve microdissectomie of laminectomie),

tekenen of symptomen van intracraniale druk, enz.

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:	17-07-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CNP520
Generieke naam:	CNP520

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2020
Soort:	Amendement
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2016-002976-28-NL

NCT03131453

NL61015.029.17