

Beoordeling van de Veiligheid, Tolereerbaarheid, en Werkzaamheid van Donanemab Vroeg Symptomatische Ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 28-05-2020 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507303-55-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het effect van Donanemab tegenover placebo beoordelen in de klinische progressie van deelnemers met vroeg-symptomatische AD met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52785

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I5T-MC-AACI / TRAILBLAZER-ALZ 2

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Alzheimer, seniele psychose

Aandoening

Early Symptomatic Alzheimer's Disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering van iADRS vanaf de basislijn tot week 76.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering vanaf de basislijn tot week 76 zoals gemeten door: MMSE-score, ADAS=cog13-score, iADRS-score, CDR-SB en ADSC-iADL-score
- Verandering in afzetting van amyloïde plaques in de hersenen, vanaf de basislijn tot week 76, zoals gemeten door PET-scan met florbetapir F18
- Verandering in tau-afzetting in de hersenen, vanaf de basislijn tot week 76, zoals gemeten door PET-scan met flortaucipir F18
- Verandering in MRI-volumemetingen vanaf de basislijn tot week 76
- Standaard veiligheidsbeoordelingen: Spontaan gemelde bijwerkingen, klinische laboratoriumtests, metingen van vitale functies en lichaamsgewicht, ecg's met 12 afleidingen, lichamelijke en neurologische onderzoeken
- MRI (ARIA en opkomende radiologische bevindingen)
- Infusiegerelateerde reacties
- C-SSRS
- Plasma PK van donanemab
- ADA's tegen donanemab waaronder: behandelingsgerelateerde ADA's,

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Donanemab is een antilichaam gericht op de wijziging van pyroglutaminezuur van het derde aminozuur van het beta-amyloïde (N3pG A β) epitoom, dat alleen aanwezig is in amyloïde plaques van de hersenen. Het wordt bestudeerd voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (AD). Het werkingsmechanisme van het donanemab antilichaam is gebaseerd op het opsporen en verwijderen van plaque van afgezette amyloïde, een belangrijke pathologische vorm van AD, via microglia-gemedieerde klaring. De klinische strategie voor donanemab identificeert vroeg-symptomatische AD-patiënten met bestaande amyloïdebelasting in de hersenen. Dit wordt gemeten door PET-beeldvorming (positronemissietomografie) met florbetapir F18 biomarker voor amyloïde plaques, samen met de aanwezigheid van tau-belasting in de hersenen. Deze strategie is gebaseerd op de amyloïde hypothese van AD, die inhoudt dat de productie en afzetting van A β een vroege en noodzakelijke gebeurtenis is in de pathogenese van AD (Selkoe 2000). Klinische gegevens die deze hypothese ondersteunen komen uit de observatie dat A β -niveaus van het parenchym hoog zijn voordat de symptomen van AD optreden. Ze worden tevens ondersteund door genetische varianten van AD die leiden tot een overproductie van hersen-A β en genetische varianten die beschermen tegen A β -productie (Jonsson et al. 2012; Fleisher et al. 2015). In een vroege fase van de ziekte lijkt de aanwezigheid van hersenamyloïde bovendien het risico te verhogen dat lichte cognitieve stoornis (MCI) evolueert in AD-dementie (Doraiswamy et al. 2012). Deze gegevens suggereren dat de verwijdering van afgezette amyloïde en klaring van A β kan resulteren in het vertragen van de progressie van AD.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507303-55-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het effect van Donanemab tegenover placebo beoordelen in de klinische progressie van deelnemers met vroeg-symptomatische AD met bewezen aanwezigheid van lage-medium tau-pathologie.

Onderzoeksopzet

AACI is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek van donanemab bij deelnemers met vroeg-symptomatische AD. Deelnemers die aan de toelatingscriteria voldoen, worden gerandomiseerd in een

verhouding van 1:1 binnen een van de volgende behandelingsgroepen:

- Donanemab: 700 mg IV Q4W voor de eerste 3 doses en vervolgens 1400 mg IV Q4W
- Placebo

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en ontvangen respectievelijk: - donanemab 700 mg IV Q4W voor de eerste 3 doses en vervolgens 1400mg IV Q4W - placebo De behandeling zal om de vier weken plaatsvinden, waarbij de patiënten langskomen voor hun respectievelijke intraveneuze behandeling. Elke deelnemer zal de volgende onderzoeksfasen doorlopen: - Screeningperiode (7 weken) - Dubbelblinde behandelingsperiode (76 weken) - Follow-up periode (44 weken)

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

Ongewenste effecten van donanemab. De ongewenste effecten die met betrekking tot het gebruik van donanemab zijn vastgesteld bij patiënten, zijn vermeld in gedeelte E9.

De patiënten ondergaan een aantal onderzoeksprocedures, zoals: lichamelijk/neurologisch onderzoek, diverse tests in verband met de ziekte van Alzheimer van de deelnemers, toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, bloedafnames en meer. Voor een uitgebreid overzicht raadpleegt u deel 1.3 in het protocol.

Aan deze tests en procedures kunnen risico's verbonden zijn. Voor een volledig overzicht van de risico's verbonden aan deze procedures raadpleegt u het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Belasting:

De volledige deelname aan het onderzoek duurt 72 weken, inclusief 21 bezoeken en mogelijke follow-upbezoeken. Het behandelingsdeel van het onderzoek, waarbij de medicatie intraveneus wordt toegediend, duurt de volle 72 weken.

De symptomen van de patiënten kunnen terugkeren of verergeren.

Een volledige lijst van de belasting bij deelname aan dit onderzoek vindt u op het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na

Cork Co.
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 60 tot en met 85 jaar op het moment waarop het formulier voor geïnformeerde toestemming wordt getekend.
2. Geleidelijke en progressieve verandering in de geheugenfunctie gemeld door de deelnemer of informant gedurende ≥ 6 maanden.
3. Een MMSE-score van 20 tot 28 (inclusief) bij LEAD-IN SCREENING of COMPLETE SCREENING,
4. Voldoen aan de criteria voor de flortaucipir F18-scan (centrale lezing)
5. Voldoen aan de criteria voor de florbetapir F18-scan (centrale lezing)
6. Een onderzoekspartner hebben die de schriftelijke geïnformeerde toestemming tot deelname verstrekt, regelmatig contact heeft met de deelnemer (vastgesteld op minstens 10 uur per week) en de deelnemer zal begeleiden bij de onderzoeksbezoeken of telefonisch beschikbaar is op vastgelegde tijdstippen.
7. Voldoende geletterdheid, zicht en gehoor hebben voor neuropsychologische tests volgens het oordeel van de onderzoeker op het tijdstip van screening.
8. Betrouwbaar en bereid zijn om zichzelf tijdens de onderzoeksperiode beschikbaar te stellen en bereid zijn om de onderzoeksprocedures op te volgen.
9. Mannen en vrouwen komen in aanmerking voor dit onderzoek.

10. De patiënt moet in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven, zoals beschreven in deel 10.1.3. Hiertoe behoort voldoen aan de vereisten en beperkingen die in het formulier voor geïnformeerde toestemming en dit protocol staan vermeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

12. Aanzienlijke neurologische aandoening die het centraal zenuwstelsel (CZS) aantast, behalve AD, en waarbij de cognitie of het vermogen om het onderzoek te voltooien in gevaar komt. Dit kan onder meer het volgende omvatten: andere dementies, ernstige infectie van de hersenen, ziekte van Parkinson, meerdere hersenschuddingen, of epilepsie of terugkerende aanvallen (behalve koortsstuipen in de kindertijd).

13. Actuele ernstige of onstabiele ziekten waaronder cardiovasculaire, lever-, nier-, gastro-enterologische, respiratoire, endocrinologische, neurologische (behalve AD), psychiatrische, immunologische of hematologische aandoening en andere aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de analyses in dit onderzoek kunnen beïnvloeden; of een levensverwachting van <24 maanden hebben.

14. Voorgeschiedenis van kanker in de voorbije 5 jaar, met uitzondering van niet-uitgezaaid basaal en/of squameus celcarcinoom van de huid, in-situ baarmoederhalskanker, niet-progressieve prostaatkanker of andere kankers met laag risico op herhaling of verspreiding.

15. Deelnemers met een actuele primaire psychiatrische diagnose behalve AD indien, naar mening van de onderzoeker, de psychiatrische stoornis of het psychiatrische symptoom de interpretatie van het effect van het geneesmiddel, de cognitieve beoordeling of het vermogen van de deelnemers om het onderzoek te voltooien waarschijnlijk zal beïnvloeden. Deelnemers met een voorgeschiedenis van schizofrenie of een andere chronische psychose worden uitgesloten.

16. De patiënt is, naar mening van de onderzoeker, actief suïcidaal en loopt daarom een aanzienlijk risico op suïcide.

17. Voorgeschiedenis van overmatig alcohol- of drugsgebruik (behalve tabak) binnen 2 jaar voor het screeningbezoek.

18. Een voorgeschiedenis hebben van klinisch significante meervoudige of ernstige allergieën voor geneesmiddelen, significante atopie, of ernstige overgevoeligheidsreacties na de behandeling (waaronder erythema multiforme major, lineaire immunoglobuline A dermatose, toxische epidermale necrolyse en/of afschilferende dermatitis).

19. Een klinisch belangrijke afwijking vertonen tijdens de screening, zoals bepaald door de onderzoeker, bij lichamelijk of neurologisch onderzoek, vitale functies, ecg of resultaten van klinische laboratoriumtests die schadelijk kan zijn voor de patiënt, het onderzoek in gevaar kan brengen of kan wijzen op andere oorzaken van dementie.

20. MRI tijdens screening die wijst op een significante afwijking en die

suggereert dat er een andere oorzaak kan zijn voor de progressieve dementie, of een klinisch significante bevinding die de veilige deelname van de patiënt aan het onderzoek in gevaar kan brengen.

21. Contra-indicaties hebben voor MRI, waaronder claustrofobie of de aanwezigheid van gecontra-indiceerde metalen (ferromagnetische) implantaten/pacemaker.

22. Een centraal gelezen MRI hebben die de aanwezigheid bewijst van ARIA-E, >4 cerebrale microbloedingen, meer dan 1 gebied van oppervlakkige siderose, macrobloeding of ernstige aandoening van de witte stof bij de screening.

23. Gevoeligheid voor florbetapir F18 of flortaucipir F18.

24. Slechte adertoeegang.

25. Contra-indicatie voor PET.

26. Actuele of geplande blootstelling aan ioniserende straling die, in combinatie met de geplande toediening van PET-liganden van het onderzoek, zou resulteren in een cumulatieve blootstelling die de lokaal aanbevolen grenswaarden overschrijdt.

27. Een gecorrigeerde QT (QTcF)-intervalmeting >450 msec (mannen) of >470 msec (vrouwen) bij de screening (zoals vastgelegd op de onderzoekslocatie). De locatie kan een centrale lezing vragen voordat dit criterium wordt vastgelegd.

28. Berekende creatinineklaring <30 mL/min (formule van Cockcroft-Gault; Cockcroft and Gault 1976) bij de screening.

29. Alanine-aminotransferase (ALT) $\geq 2X$ de bovengrens van normaal (ULN) van het uitvoerende laboratorium, aspartaat-aminotransferase (AST) $\geq 2X$ ULN, totaal bilirubinepeil (TBL) $\geq 1,5X$ ULN, of alkalische fosfatase (ALP) $\geq 1,5X$ ULN bij de screening.

30. Behandeling hebben ontvangen met een stabiele dosis van een acetylcholinesterase-inhibitor (AChEI) en/of memantine minder dan 2 maanden voor de randomisering. [Indien een patiënt recent gestopt is met AChEI en/of memantine, moet hij/zij de behandeling minstens 2 maanden voor de randomisering hebben beëindigd.]

31. Veranderingen in gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die de cognitie en dosering kunnen beïnvloeden, moeten stabiel zijn gedurende minstens 1 maand voor de screening, en tussen de screening en randomisering (niet van toepassing op geneesmiddelen die niet langer worden gebruikt wegens uitsluitingen of beperkte gebruiksduur, zoals antibiotica).

32. Eerder zijn behandeld met een passieve immunotherapie tegen amyloïden <5 halveringstijden vóór de randomisering.

33. Actieve immunisatie hebben ontvangen tegen A β in een ander onderzoek.

34. Een bekende allergie hebben voor donanemab, een vergelijkbare verbinding of bestanddelen van de formulering.

35. Momenteel deelnemen aan een ander interventioneel klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of een ander soort medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch gezien niet te verenigen is met dit onderzoek.

36. In de voorbije 30 dagen hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel (4 maanden voor onderzoeken uitgevoerd in Japan en 3 maanden in het VK). Indien het experimenteel geneesmiddel wetenschappelijk of medisch gezien niet te verenigen is met dit onderzoek en een lange

halveringstijd heeft, moeten 3 maanden of 5 halveringstijden (hetgeen het langst is) voorbij zijn gegaan vóór de screening (deelname aan waarnemingsonderzoeken kan toegestaan worden na evaluatie van het onderzoeksprotocol en goedkeuring door de sponsor).

37. Dit onderzoek eerder al hebben voltooid of afgebroken, of donanemabhebben ontvangen in een eerder onderzoek. (Dit exclusie criterium geldt niet voor patiënten waarvoor een nieuwe screening is toegestaan vóór randomisering in dit onderzoek).

38. Personeel op de onderzoekslocatie dat direct verbonden is aan dit onderzoek en/of directe familie. Onder directe familie wordt verstaan partner, ouder, kind, broer/zus, zowel biologisch als geadopteerd.

39. Medewerkers van Lilly of van externe organisaties die betrokken zijn bij een onderzoek en waarvoor uitsluiting van de medewerkers vereist is, of die onderzoekspartners hebben die medewerkers zijn van Lilly of van externe organisaties waarvoor uitsluiting van de medewerkers vereist is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-02-2021
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Donanemab
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2024
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-507303-55-00

EUCTR2020-000077-25-NL

NCT04437511

NL73209.056.20