

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, prospectief, 52 weken durend, fase 2-klinisch onderzoek in meerdere centra met parallelle opzet ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van GV1001, subcutaan toegediend voor de behandeling van lichte tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 07-09-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511610-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Cognitieve en functionele vaardigheden worden beoordeeld met behulp van psychometrische schalen (d.w.z. cognitieve subschaal of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53512

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GV1001 SC voor de behandeling van lichte tot matige (stadium 4 en 5) AD

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GemVax & Kael Co., Ltd.

Overige ondersteuning: GemVax & Kael Co.;Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lichte tot matige vorm (stadium 4 en 5) van de ziekte van Alzheimer, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Om de veiligheid van GV1001 te evalueren in

deelnemers met milde tot matige AD

Bijwerkingen (adverse events, AE*s), resultaten van laboratoriumtests

(hematologie, serumchemie en urineonderzoek), bevindingen in

elektrocardiogrammen (ecg*s) en metingen van vitale functies (polsslag,

bloeddruk, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur). Suïcidale ideatie en

suïcidaal gedrag worden beoordeeld aan de hand van de Columbia

beoordelingsschaal van ernst van suïcidaliteit (Columbia-Suicide Severity

Rating Scale, C SSRS).

Om de werkzaamheid van GV1001 (0,56 .) te evalueren

mg en 1,12 mg) ten opzichte van placebo op

cognitie en functie bij deelnemers met
milde tot matige AD, zoals gemeten door:

Verandering in ADAS-Cog11-score in week 52 ten opzichte van de uitgangswaarde

Secundaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van GV1001 (0,56 .) te evalueren

mg en 1,12 mg) ten opzichte van placebo op

cognitie en functie bij deelnemers met

milde tot matige AD, zoals gemeten door:

- Klinische verslechtering, gedefinieerd als ≥ 4 punten Verandering ten opzichte van baseline in de ADAS-cog11 score in Week 12, Week 26, Week 38, en Week 52
- Verandering ten opzichte van in A-IADL-Q score at Week 12, Week 26, Week 38 and Week 52
- Verandering ten opzichte van NPI score at Week 12, Week 26, Week 38, and Week 52
- Verandering ten opzichte van MMSE score at Week 12, Week 26, Week 38, and Week 52
- Verandering ten opzichte van CDR-SB score at Week 12, Week 26, Week 38, and Week 52
- Verandering ten opzichte van ADCS-CGIC/CIBIC-Plus score at Week 12, Week 26, Week 38, and Week 52

- Verandering ten opzichte van QoL-AD score at Week 26 and Week 52

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1.1.1 De ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie en de zesde belangrijkste doodsoorzaak bij volwassenen in de Verenigde Staten (VS) (Herbert et al, 2013; Xu et al, 2010; Burns and Iliffe, 2009). Naar schatting hadden 6,07 miljoen mensen in de VS AD in 2020, en het aantal zal naar verwachting stijgen tot 13,85 miljoen per jaar in 2060 (Rajan et al., 2021). Wereldwijd hebben ongeveer 47 miljoen mensen last van dementie, waarbij AD de meest voorkomende oorzaak is en goed is voor ongeveer 70% van de gevallen (Emmady and Tadi, 2021). De gemiddelde levensverwachting na diagnose is 8 jaar (Alzheimer's Association, 2021). De economische last van AD is aanzienlijk. De kosten in verband met AD varieerden in 2010 tussen \$ 159 en \$ 215 miljard en zijn naar verwachting tussen \$ 379 en meer dan \$ 500 miljard in 2040 (Hurd et al, 2013).

Het precieze mechanisme van AD is onbekend; daarom is het moeilijk te behandelen. Volgens een rapport uit 2015 van de American Pharmaceutical Association (PhRMA, 2018), mislukten tussen 1998 en 2014 ongeveer 123 geneesmiddelen die in ontwikkeling waren voor AD. Slechts 4 geneesmiddelen (donepezil, galantamine, rivastigmine en memantine) zijn tot 2003 door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor gebruik (PhRMA, 2018). Daarnaast is er een combinatieproduct van memantine en donepezil beschikbaar (Alzheimer's Association, 2021). Een ander product (tacrine) werd goedgekeurd vóór 1998, maar werd in mei 2012 om veiligheidsredenen stopgezet. Meer recentelijk is aducanumab (Aduhelm*) goedgekeurd door de FDA met behulp van het versnelde goedkeuringstraject; er blijft echter enige onzekerheid over het klinisch voordeel van het geneesmiddel bestaan (FDA, 2021). Beschikbare symptomatische behandelingen kunnen cognitieve en gedragssymptomen verlichten en de kwaliteit van leven verbeteren, maar hebben geen invloed op de ziekteprogressie.

Hoewel de exacte oorzaak van AD niet bekend is, worden verschillende hypothesen onderzocht, waaronder de cholinerge hypothese (Francis et al, 1999), genetische mutaties, amyloïde bèta ($A\beta$) aggregatie (Hardy and Allsop, 1991) en tau hyperfosforylering (Mudher and Lovestone, 2002). Van deze wordt aangenomen dat de amyloïde hypothese het belangrijkste is. Ingekort $A\beta$ is pathologisch verhoogd in de AD-hersenen en de monomeren beginnen te aggregeren en vormen oligomeren en uiteindelijk plaques. Men denkt dat de oligomeren toxisch zijn voor omliggende neuronen en gliale cellen. Aducanumab is de eerste nieuwe behandeling voor AD die sinds 2003 is goedgekeurd en is de eerste behandeling gericht op de onderliggende pathofysiologie van AD, de aanwezigheid van $A\beta$ -

plaques in de hersenen (FDA, 2021). Er wordt ook gedacht dat tauopathie een cruciale rol speelt bij de pathogenese van AD en sterk correleert met cognitieve achteruitgang. Tau, een eiwit dat nauw verwant is aan de microtubulus die verband houdt met de celstructuur en het transport van intracellulaire stoffen, wordt gehyperfosforyleerd door een fosforylerend enzym om een bundel te vormen en een neurofibrillaire kluwen (neurofibrillary tangle, NFT) te vormen. Als gevolg hiervan werkt het axoplasmisch transport van zenuwcellen niet en sterven hersencellen af (Haass et al., 2012). Ontsteking is een van de belangrijke pathogene mechanismen bij de progressie van AD. Ontsteking veroorzaakt functionele beperking en afsterven van neuronale cellen. Daarom blijft een effectieve en goed verdragen behandeling voor AD die niet alleen symptomen behandelt, maar ook geheugenverlies en achteruitgang van de cognitie voorkomt of verbetert, een belangrijke on vervulde medische behoefte bij de langetermijnbehandeling van AD. Nieuwe geneesmiddelen die in ontwikkeling zijn, zijn bedoeld om het ziekteproces zelf te wijzigen, door een of meer van de veelomvattende veranderingen in de hersenen die AD veroorzaken, te beïnvloeden. Geneesmiddelen in ontwikkeling omvatten geneesmiddelen die zich richten op het A β - en tau-eiwit, β -secretase, ontsteking en de 5-HT_{2A}-receptor (Alzheimer's Association, 2021).

1.1.2 GV1001

GV1001 (hTERT-peptide; tertomotide hydrochloride) is een enkel peptide van 16 aminozuren afgeleid van telomerase reverse transcriptase (TERT). Dit peptide komt overeen met een fragment van de katalytische plek van het enzym telomerase. Telomerase is een reverse transcriptase die de telomeerfunctie in zich delende cellen behoudt. GV1001 werd eerst ontwikkeld als een actieve immunotherapie bij de behandeling van kankervormen die telomerase tot expressie brengen. Na toediening wordt GV1001 verwerkt en gepresenteerd in het humaan leukocytenantigeen (HLA)-complex en geeft het aanleiding tot T-cellen die cellen herkennen die telomerase tot expressie brengen.

Er is gesuggereerd dat telomerase anti-verouderingseigenschappen bezit. De katalytische subunit van telomerase, TERT, wordt tijdens de ontwikkeling tot expressie gebracht in neuronen in de hersenen, maar is afwezig in neuronen in de volwassen hersenen (Mattson, 2000). Het is aangetoond dat telomerase reverse transcriptase neurobeschermende eigenschappen vertoont in experimentele modellen van neurodegeneratieve aandoeningen die suggereren dat het herstellen van TERT-expressie in de hersenen van volwassenen bescherming kan bieden tegen leeftijds gerelateerde neurodegeneratie (Zhu et al, 2000). Het TERT-eiwit kan neuronale resistentie bieden tegen pathologische tau door de productie van oxidatieve moleculen te verminderen en de mitochondriale functie te verbeteren (Spilsbury et al., 2015). De neurobeschermende eigenschappen van TERT zijn de basis voor nieuwe behandelingen zoals GV1001 om ziekteprogressie te vertragen of te stoppen of om neurodegeneratieve ziekten te voorkomen (GemVax onderzoek 20140000002332-1 en onderzoek 20140000002332-2).

GV1001 en AD

Onderzoeken met in vivo en in vitro AD-modellen hebben aangetoond dat GV1001 neurotoxiciteit, apoptose en de productie van reactieve zuurstofsoorten geïnduceerd door A β in neurale stamcellen (NSC's) remt. Het blokkeert effectief

A β -toxiciteit door de extra-telomere functies van hTERT na te bootsen. De bevindingen van deze in vivo- en in vitro-onderzoeken, hieronder samengevat, leidden tot de ontwikkeling van GV1001 als therapeutisch middel voor AD. Ten eerste werd aangetoond dat GV1001 neurale stamcellen (NSC*s) beschermt tegen A β (Park et al, 2014; Park et al, 2016). Hoewel A β de levensvatbaarheid, proliferatie en mobilisatie van NSC*s verminderde, herstelde behandeling met GV1001 de cellen naar wild-type niveaus. Deze effecten werden gemedieerd door de extra-telomere functies van hTERT na te bootsen. Bovendien bleek behandeling met GV1001 het expressieniveau van overlevingsgerelateerde eiwitten te verhogen en de niveaus van dood- en ontstekingsgerelateerde eiwitten te verlagen. Ten tweede is aangetoond dat GV1001 directe effecten heeft tegen oxidatieve stress. Behandeling met GV1001 redde door waterstofperoxide (H₂O₂)-beschadigde NSC*s. GV1001 bleek ook antioxiderende en neurobeschermende effecten te hebben, die gemedieerd lijken door vrije radicalen te vernietigen, overlevingssignalen te verhogen en doodssignalen te verminderen (Park et al, 2014; Park et al, 2016). Ten derde verbeterde GV1001 de geheugenfuncties aanzienlijk bij beoordeling in een transgeen (Tg) AD-muizenmodel. Dit werd aangetoond in zowel een passieve vermijdingstest als een Y-doolhofstest. In het muismodel was GV1001 effectief van het lichte tot het matige stadium (9 maanden tot 18 maanden oude Tg-muis) en effectiever in het matige stadium (alleen intern rapport, nog niet gepubliceerd). Wanneer we kijken naar het mechanisme, verminderde GV1001 de hoeveelheid A β , verhinderde de vorming van NFT als gevolg van pathologische veranderingen van het tau-eiwit, remde astrogliose en bevorderde neurogen

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511610-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Cognitieve en functionele vaardigheden worden beoordeeld met behulp van psychometrische schalen (d.w.z. cognitieve subschaal of the Alzheimer*s Disease Assessment Scale [ADAS cog11]), assessment of activities of daily living (ie, Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire [A-IADL-Q]) en Global ratings of dementia (ie, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes [CDR SB], Neuropsychiatric Inventory [NPI], Mini Mental State Examination [MMSE], Alzheimer*s Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change [ADCS-CGIC], Clinician*s Interview-Based Impression of Change - Plus Family Input [CIBIC-Plus], en de Quality of Life in Alzheimer*s Disease [QoL-AD]). Werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd bij het uitgangswaardebezoek, in week 12, week 26, week 38 en week 52 (het primaire eindpunt [PE]). Structurele veranderingen in de hersenen worden beoordeeld met behulp van volumetrische magnetische resonantiebeeldvorming (vMRI) bij het uitgangswaardebezoek en in week 52. De veiligheid van GV1001 wordt gedurende het hele onderzoek beoordeeld.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2 onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen bij deelnemers met lichte tot matige vorm van AD. De onderzoekspopulatie omvat mannelijke en vrouwelijke deelnemers tussen 55 tot en met 85 jaar oud, met een diagnose van waarschijnlijke AD zoals aangetoond door te voldoen aan de criteria van het National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS ADIRDA). Deelnemers moeten een magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT)-scan hebben ondergaan binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening met bevindingen die overeenkomen met een diagnose van AD. De resultaten van een A β positron emissietomografie (PET)-scan of onderzoek naar hersenvocht (CSV) uitgevoerd binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening worden gebruikt om geschiktheid te bevestigen. Als er geen A β PET-scan of CSV-onderzoeksresultaten beschikbaar zijn, zullen deelnemers bij de screening een A β PET-scan ondergaan. Deelnemers of hun wettelijke vertegenwoordiger, evenals de verzorger van de deelnemer, moeten schriftelijk geïnformeerde toestemming kunnen geven.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode (tot 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis), een dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken en een bezoek voor einde van onderzoek (EvO). Geschikte deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 om behandeld te worden met GV1001 0,56 mg, GV1001 1,12 mg, of placebo (normale zoutoplossing), elke week gedurende 4 weken, te beginnen op dag 1 (van week 1), gevolgd door elke 2 weken tot en met week 50.

Er wordt een onafhankelijke beoordeling door de toezichtsraad voor gegevensbeveiliging (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) gepland wanneer 90 deelnemers (50%) week 26 hebben voltooid of het onderzoek hebben stopgezet om veiligheidsgegevens te beoordelen. De DSMB kan om veiligheidsredenen adviseren om het onderzoek voortijdig stop te zetten.

Als een deelnemer voortijdig stopt met de behandeling, wordt de deelnemer gevraagd om door te gaan met de geplande onderzoeksbezoeken tot het bezoek bij einde van onderzoek. Als een deelnemer voortijdig met het onderzoek stopt (behalve voor degenen die de toestemming intrekken), wordt de deelnemer gevraagd om naar een bezoek bij voortijdige beëindiging (VB) te komen voor beoordelingen van werkzaamheidsschaal en veiligheid. Deze beoordelingen zijn dezelfde als die gepland bij het PE-bezoek in week 52. Als het VB-bezoek plaatsvindt binnen 4 weken na een voltooid, in het protocol gepland bezoek met werkzaamheidsbeoordelingen, zijn beoordelingen van de werkzaamheidsschaal niet vereist bij het VB-bezoek.

Voorafgaand aan randomisatie wordt de geschiktheid van potentiële deelnemers bevestigd door een beoordelingsproces waarbij screeningsgegevens (bijv. MMSE, MRI/CT-scans) die zijn verkregen om de AD-status te beoordelen, worden beoordeeld door een centrale onafhankelijke beoordelaar. De centrale onafhankelijke beoordelaar beoordeelt het scoreblad dat vóór de randomisatie door de onderzoeker is ingevuld, en geeft een onafhankelijke beoordeling van de

geschiktheid van de deelnemer en kan verzoeken om uitsluiting van een deelnemer van deelname aan het onderzoek. Een centrale onafhankelijke lezer zal magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en/of computertomografie (CT)-scans beoordelen om geschiktheid te bevestigen. Onderzoekers mogen geen deelnemer randomiseren voordat deze onafhankelijke bevestiging van de geschiktheid van de deelnemer is ontvangen.

De werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd bij het uitgangswaardebezoek, in week 12, week 26, week 38 en week 52 met behulp van de schalen ADAS-cog11, A-IADL-Q, CDR-SB, NPI, MMSE, ADCS-CGIC, CIBIC-Plus en QoL AD. De ADAS-cog11-schaal wordt voor elk bezoek beoordeeld door een centrale onafhankelijke lezer. Bij de bezoeken waarbij verschillende werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd, moet alles in het werk worden gesteld om de werkzaamheidsbeoordelingen bij elk bezoek in dezelfde volgorde uit te voeren (ADAS-cog11, A-IADL-Q, CDR SB, NPI, MMSE, CIBIC-Plus en QoL AD). Om de objectiviteit en nauwkeurigheid van de onderzoeksresultaten te garanderen, moeten werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd door voldoende getrainde en ervaren beoordelaars. De beoordelaars moeten voor dit onderzoek gecertificeerd zijn voor het afnemen van de ADAS-cog11-, A IADL Q-, CDR-SB-, NPI-, MMSE-, CIBIC-Plus-, QoL-AD- en C-SSRS-schalen. Training, certificering en materialen voor beoordeling worden verstrekt door een trainingsgroep voor beoordelaars. Om het risico op het doorbreken van de blinding te beperken, mag de beoordelaar van de werkzaamheid niet betrokken zijn bij de behandeling van de deelnemer of toegang hebben tot het dossier van gemelde AE*s. De veiligheid wordt gedurende het hele onderzoek beoordeeld door controle op AE*s, laboratoriumbeoordelingen, bevindingen in elektrocardiogrammen (ECG), metingen van vitale functies, lichamelijk onderzoek en suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag (C-SSRS). Er worden bloed- en CSV-monsters afgenomen om het effect van GV1001 op de analyse van biomarkers van AD te beoordelen. Er worden ook bloedmonsters afgenomen voor een immunogeniciteitsanalyse (antilichamen tegen GV1001).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode (tot 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis), een dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken en een bezoek voor einde van onderzoek (EvO). Voor een individuele deelnemer is de maximale duur van deelname aan het onderzoek ongeveer 14,5 maanden, inclusief een screeningsperiode van maximaal 60 dagen. GV1001 (0,56 mg of 1,12 mg) of placebo (normale zoutoplossing) wordt eenmaal per week via een SC injectie toegediend gedurende 4 weken (4 keer) vanaf dag 1 (van week 1) gevolgd door een SC injectie om de 2 weken tot en met week 50 (23 keer) voor een totaal van 27 SC injecties.

Inschatting van belasting en risico

1.3 Baten/risicobeoordeling

Hoewel er talrijke klinische onderzoeken zijn uitgevoerd ter beoordeling van

behandelingen voor AD, zijn de meeste behandelingen die momenteel zijn goedgekeurd voor gebruik symptomatische behandelingen (d.w.z. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, of het combinatieproduct memantine/donepezil). Tot op heden zijn behandelingen met een enkel werkingsmechanisme ontwikkeld op basis van de pathofysiologie van AD. Dit zijn echter geen ziektemodificerende middelen en hun effect is onbevredigend. Onlangs is aducanumab goedgekeurd als de eerste behandeling gericht op de onderliggende pathofysiologie van AD, de aanwezigheid van A β -plaques in de hersenen (FDA, 2021). Aangezien men denkt dat AD een complexe ziekte is die wordt veroorzaakt door een verscheidenheid aan mechanismen, kunnen therapeutische middelen met verschillende werkingsmechanismen in de klinische praktijk succesvoller zijn dan een op één mechanisme gebaseerde behandeling. In tegenstelling tot conventionele therapeutische geneesmiddelen met een enkel werkingsmechanisme, wordt verwacht dat GV1001 met zijn meerdere werkingsmechanismen doeltreffend is als therapeutisch middel voor AD omdat het anti inflammatoire en anti oxidatieve eigenschappen heeft en de accumulatie van A β blokkeert en tau-eiwitcondensatie remt. Therapeutische middelen, zoals GV1001, met verschillende mechanismen in plaats van middelen op basis van één mechanisme, kunnen succesvol zijn bij de behandeling van AD-patiënten in de klinische praktijk. Het huidige onderzoek zal naar verwachting het potentieel van GV1001 verder aantonen als een nieuwe klasse medicatie voor de behandeling van AD.

In dit onderzoek kunnen deelnemers hun eerdere medicatie voor AD die beschikbaar is volgens de lokale regelgeving, blijven nemen, zolang ze een stabiele dosis namen gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek. Deelnemers kunnen tijdens het onderzoek zonder recept verkrijgbare cognitiesupplementen blijven gebruiken als ze de aanbevolen dosis gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek niet hebben overschreden.

Behandeling met GV1001 werd goed verdragen in klinische onderzoeken bij meerdere kankerindicaties en BPH. Daarom wordt verwacht dat de mogelijke bijwerkingen of risico's in verband met GV1001 in het huidige onderzoek klein en beheersbaar zullen zijn, terwijl de verwachte voordelen aanzienlijk kunnen zijn. De ervaring met GV1001 als behandeling voor AD is echter beperkt. Verdere informatie over de veiligheid van GV1001 zal worden verkregen in het huidige onderzoek.

De beschikbare informatie suggereert dat het huidige onderzoek een gunstige risico-batenverhouding kan hebben. De mogelijke voordelen van GV1001 als behandeling voor AD zijn echter niet volledig onderzocht. Het klinische ontwikkelingsprogramma van GV1001 zal de risico-batenverhouding van GV1001 blijven beoordelen in specifieke klinische omstandigheden met een hoge medische behoefte, waaronder AD.

Raadpleeg sectie 3 voor details over onderzoeksprocedures, dosis en rechtvaardiging van onderzoeksontwerp. Gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en risico's en redelijkerwijs verwachte bijwerkingen van GV1001 is beschikbaar in de Investigator's Brochure.

Contactpersonen

Publiek

GemVax & KAEL Co., Ltd.

3fl, Unjung-ro 117
Bundang-gu 13461
KR

Wetenschappelijk

GemVax & KAEL Co., Ltd.

3fl, Unjung-ro 117
Bundang-gu 13461
KR

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers van 55 tot en met 85 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Diagnose van waarschijnlijke AD op basis van NINCDS-ADRDA-criteria (a en b) zoals bepaald door een neuroloog, geriater, psychiater of clinicus goedgekeurd door de opdrachtgever of aangewezen persoon.
 - a. Aanwezigheid van een vroege en significante episodische geheugenstoornis met de volgende kenmerken:

- i. Geleidelijke en progressieve verandering in de geheugenfunctie gerapporteerd door patiënten of informanten gedurende meer dan 6 maanden.
 - ii. Objectief bewijs van een significant verminderd episodisch geheugen bij het testen: dit bestaat over het algemeen uit een herinneringstekort dat niet significant verbetert of niet normaliseert met cueing- of herkenningstesten en nadat de effectieve codering van informatie eerder is gecontroleerd.
 - iii. De episodische geheugenstoornis kan worden geïsoleerd of geassocieerd met andere cognitieve veranderingen aan het begin van de ziekte van Alzheimer of naarmate de ziekte vordert.
- b. Een of meer bevindingen voor waarschijnlijke AD door ofwel MRI, A β PET-scan, historische CSF-resultaten, of een historische genetische test in de 2 jaar voor screening, of een MRI of A β PET-scan bij screening. De MRI moet bevindingen hebben consistent met AD en zonder enige andere ziekte dat dementie kan veroorzaken. De A β PET-scan en historische CSF-resultaten moeten consistent zijn met de aanwezigheid van amyloïde pathologie.
3. Lichte of matige vorm van dementie zoals aangetoond door een MMSE-score ≥ 13 tot ≤ 24 bij de screening (bezoek 1).
4. Niet van toepassing
5. Niet van toepassing
6. Als een goedgekeurd geneesmiddel voor AD wordt ontvangen (d.w.z. combinatieproduct van donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, of het combinatieproduct memantine/donepezil), moet het geneesmiddel gedurende ten minste 12 weken vóór het screeningsbezoek met een stabiele dosis worden gebruikt (dosering moet gedurende het hele onderzoek stabiel blijven).
7. Als u een zonder recept verkrijgbaar supplement voor cognitie krijgt (bijv. gingko biloba, omega-3 meervoudig onverzadigd vetzuur, vitamine E, curcumine), mag u de aanbevolen dosis niet overschrijden gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek.
8. In staat zijn om het onderzoekscentrum te bezoeken en cognitieve, functionele en andere tests te ondergaan die in het protocol worden gespecificeerd.
9. Heeft een verzorger die:
- Ermee instemt om de deelnemer naar alle onderzoeksbezoeken te vergezellen en in staat te zijn toezicht te houden op de naleving van de onderzoeksprocedures door de deelnemer en gedetailleerde informatie te geven over de deelnemer.
 - Woont met de deelnemer of ziet de deelnemer gemiddeld gedurende ≥ 1 uur/dag ≥ 3 dagen/week, of de mate van contact is naar het oordeel van de onderzoeker voldoende om een betekenisvolle beoordeling te geven van veranderingen in het gedrag en de functie van de deelnemer in de loop van de tijd en om informatie te verstrekken over veiligheid en verdraagbaarheid.
 - Is in staat om de aangewezen taal in het onderzoekscentrum te lezen, te begrijpen en te spreken.
 - De verzorger moet cognitief in staat zijn om aan de vereisten van het onderzoek te voldoen.
- Raadpleeg het protocol voor een volledige lijst met inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke andere oorzaak van dementie zoals aangetoond door MRI/CT-bevindingen binnen 2 jaar vóór de screening (of tijdens screening) en neurologisch onderzoek bij de screening en op dag 1.

- Mogelijke, waarschijnlijke of definitieve vasculaire dementie volgens de criteria van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke en het Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN).

- Bewijs van significante afwijking die zou wijzen op een andere mogelijke etiologie voor dementie (bijv. bewijs van cerebrale contusie, encefalomalacie, aneurysma, vasculaire malformatie, > 5 microbloedingen, macrobloeding, enkelvoudig infarct > 1 cm³).

- Andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel die cognitieve stoornissen kunnen veroorzaken (bijv. cerebrovasculaire ziekte waaronder cerebrovasculaire dementie, parkinsonisme, ziekte van Huntington, subduraal hematoom, normale druk hydrocefalie, hersentumor, ziekte van Creutzfeldt-Jakob).

2. Gelijktijdige of een voorgeschiedenis van schizofrenie of bipolaire affectieve stoornis; OF een andere klinisch significante psychiatrische aandoeningen die naar het oordeel van de onderzoeker deelname van de deelnemer verhindert of waarschijnlijk de interpretatie van het effect van het geneesmiddel zal verstoren of de cognitieve beoordelingen of de veiligheid van de patiënt zal beïnvloeden.

OF de aanwezigheid of geschiedenis van zelfmoordpogingen of zelfmoordgedachten die blijken uit de bevestiging van item 4 of 5 van de C-SSRS op de screening of op Dag 1, de bevestiging van een item over suïcidaal gedrag op het formulier C-SSRS sinds laatste bezoek op dag 1, of een zelfmoordpoging binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening.

3. Resultaten van vitamine B12, foliumzuur, syfilis-serologie en schildklierstimulerend hormoon (TSH) waarvan wordt gedacht dat ze bijdragen aan de ernst van dementie of dementie veroorzaken. Deelnemers kunnen worden ingeschreven als de afwijkende laboratoriumwaarden naar het medisch oordeel van de onderzoeker niet de oorzaak zijn van de cognitieve symptomen.

4. Voorgeschiedenis van bekende of vermoede aanvallen, waaronder koortsstuipen (met uitzondering van zelfbeperkende koortsstuipen bij kinderen), een voorgeschiedenis van significant hoofdtrauma met verlies van bewustzijn of recent bewustzijnsverlies dat werd verklaard.

5. Acute of onstabiele cardiovasculaire ziekte, actieve maagzweer, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes of insulineafhankelijke patiënten of een medische aandoening die de voltooiing van het klinisch onderzoek kan verstoren.

6. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor GV1001 of soortgelijke producten of hulpstoffen.

7. Voorgeschiedenis van alcohol-, drugsmisbruik of afhankelijkheid volgens de DSM-V-criteria (behalve nicotineafhankelijkheid) in de afgelopen 2 jaar.

8. Gelijktijdige maligniteiten of invasieve kankers gediagnosticeerd in de afgelopen 5 jaar, behalve voldoende behandelde niet-gemetastaseerd basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ carcinoom van de baarmoederhals of niet-gemetastaseerde prostaatkanker.
9. Seksueel actieve vruchtbare vrouw of een man die in staat is om een kind te verwekken en die geen toestemming geeft voor het gebruik van medisch aanvaardbare anticonceptie (zoals chirurgische sterilisatie, spiraaltje, condoom of pessarium, een injecteerbaar of ingebracht anticonceptiemiddel) tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
10. Zwanger zijn, borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden of een kind te verwekken tijdens deelname aan het onderzoek of gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
11. Gebruik van anxiolytica, verdovende middelen of slaapmiddelen op een manier die naar het oordeel van de onderzoeker zou interfereren met cognitieve tests. Atypische antipsychotica kunnen naar het oordeel van de onderzoeker worden gebruikt. Tricyclische antidepressiva en monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) zijn verboden
12. Eerdere behandeling met GV1001.
13. Kreeg een onderzoeksproduct voor AD in de afgelopen 6 maanden.
14. Heeft binnen 4 weken voorafgaand aan dit onderzoek deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek.
15. Behandeld met aducanumab of deelgenomen aan een klinisch onderzoek met aducanumab.
16. Nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCL] < 30 ml/min).
17. Ernstige leverdisfunctie (alanine-aminotransferase [ALT] of aspartaat-aminotransferase [AST] > 2 keer de bovengrens van normaal [ULN]).
18. Lichaamsgewicht <= 35 kg.
19. Woont in een faciliteit voor continue zorg met een matige tot hoge afhankelijkheid (verblijf in een laaggradige instelling voor begeleid wonen waar er voldoende autonomie is om een geldige beoordeling van de dagelijkse activiteiten mogelijk te maken, is toegestaan).
20. Elke andere reden die naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer ongeschikt zou maken voor deelname of om dit onderzoek te voltooien.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-05-2023
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GV1001
Generieke naam:	GV1001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-08-2023
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	ID
CTIS	CTIS2024-511610-20-00
EudraCT	EUCTR2021-004809-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05189210
CCMO	NL80139.056.22