

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: 09-07-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515198-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, biomarkers en cognitieve werkzaamheid van experimentele producten bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54843

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIAN-TU-001

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, dementie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Washington University

Overige ondersteuning: Washington 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 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)
 - o 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 test delen 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)

Andere geneesmiddelspecifieke secundaire eindpunten kunnen worden opgesomd in elke geneesmiddelspecifieke bijlage.

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

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515198-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, biomarkers en cognitieve werkzaamheid van experimentele producten bij onderzoeksdeelnemers met een bekende mutatie die de ziekte van Alzheimer veroorzaakt, door te bepalen of de behandeling met het onderzoeksmiddel de progressie van de cognitieve stoornis vertraagt en ziektegerelateerde biomarkers verbetert.

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

Plaqueverwijderingseffect werd aangetoond in de prodromale studie WN25203 waarbij de hogere dosis van 225 mg een sterker effect van verwijdering vertoonde. Deze resultaten toonden voor het eerst het effect van immunotherapieën tegen A β in vroege (prodromale) AD. Bij dominant erfelijke ziekte van Alzheimer (DIAD), amyloïde afzetting is aanwezig in vroege stadia van de ziekte wanneer er geen geheugenstoornis aanwezig is (Bateman et al., 2012). De huidige dosis en de hogere doses die moeten worden toegediend, zullen naar verwachting dus effectief zijn bij DIAD.

De mutaties in preseniline 1 (PSEN1), preseniline 2 (PSEN2) en amyloïde precursor-eiwit (APP) die geassocieerd zijn met DIAD en waarop proefpersonen in deze studie die een actief onderzoeksgeneesmiddel krijgen positief hebben getest, hebben een zeer hoge penetrantie (bijna 100%). AD is een progressieve en uiteindelijk dodelijke ziekte en er is tot op heden geen ziektemodificerende behandeling beschikbaar.

Behandeling met E2814 en Lecanemab omvat injectie. Naast reacties op de injectieplaats die echter bij de meeste proefpersonen van milde intensiteit lijken te zijn en het onderhoud van proefpersonen in de langdurige behandelingsstudie niet beperken, vormen ARIAs een bijwerking van zorg bij de ontwikkeling van immuuntherapieën gericht op A β in de hersenen (Sperling et al., 2012). Deze veranderingen kunnen microbloeding, vasogeen oedeem/ effusie en infarct omvatten; ze zijn meestal asymptomatisch, maar de symptomen zijn in sommige gevallen gemeld. Daarom worden specifieke monitoring- en actieplannen voor ARIAs geïmplementeerd in respectievelijke klinische onderzoeken met meerdere doses met gantenerumab, waaronder de DIAN-TU-001-studie. Risico's verbonden aan deelname zijn:

E2814:

Het primaire werkingsmechanisme van E2814 wordt beschouwd als passieve immunotherapie, wat resulteert in een verhoogde klaring van MTBR-tau-isovormen die betrokken zijn bij neurotoxiciteit bij AD-patiënten. In de 4 weken durende toxicologische studie uitgevoerd bij ratten, werden tekenen waargenomen die consistent waren met milde infusiegerelateerde reacties na de 1e en 2e toediening (d.w.z. voorbijgaande (minder dan 60 minuten) symptomen van blozen, ataxie, verminderde activiteit), die verzwakten bij herhaalde toediening. Momenteel beschikbare klinische gegevens suggereren over het algemeen dat E2814

goed wordt verdragen. Hoewel er tot op heden geen infusiegerelateerde reacties zijn gemeld, moeten deze nauwlettend worden gecontroleerd en moet de infusie onmiddellijk worden gestopt als er tekenen of symptomen van infusiereacties zijn.

Fibrinogeen is opgemerkt als een bindend eiwit voor E2814 in menselijk plasma, dat niet was waargenomen bij ratten of apen. Tot op heden zijn er geen abnormale bloedings- of stollingsreacties of type 3 overgevoeligheidsreacties waargenomen bij deelnemers die met E2814 werden behandeld, maar deelnemers moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op abnormale stolling en overgevoeligheidsreacties.

Lecanemab:

Het primaire werkingsmechanisme van lecanemab is passieve immunotherapie, wat resulteert in een verhoogde klaring van protofibrillen die betrokken zijn bij het bemiddelen van neurotoxiciteit. Hoewel momenteel beschikbare klinische gegevens over het algemeen suggereren dat lecanemab goed wordt verdragen, hebben studies aangetoond dat zowel ARIA- als infusiereacties optreden. Het risico voor proefpersonen in deze studie moet worden geminimaliseerd door naleving van de geschiktheidscriteria, onderzoeksprocedures, nauwlettend toezicht en een correct/snel beheer van TEAE's.

De patiënten moeten afspraken voor bezoeken volgen en ondergaan lichamelijk onderzoek, ECG, verschillende PET-scans, MRI, vena puncties en lumbale puncties. Patiënten zullen worden geïnterviewd over vroegere en huidige medische aandoeningen, ziekten, operaties, allergieën, eerdere geneesmiddelen en ze zullen uitgebreide cognitieve tests moeten doen. Ook mogen patiënten niet zwanger worden, een baby borstvoeding geven, een kind verwekken of sperma of eieren doneren tijdens deelname aan deze studie en moeten ze ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

Vanuit ethische en deelnemerswervingsperspectieven kan het starten van combinatiegeneesmiddelstudies essentieel zijn, omdat deelnemers en hun families de behoefte hebben geuit om een medicijn te hebben dat de pathologie van amyloïde ziekten verandert, naast het feit dat het wordt gerandomiseerd naar een experimenteel anti-tau-medicijn (E2814) met onzeker voordeel.

Lecanemab zal naar verwachting het hersenniveau van potentieel neurotoxische A β -protofibrillen en hun schadelijke effecten op neuronen verminderen, waardoor neuronale celdood wordt beperkt, wat vervolgens kan leiden tot verbetering van de geassocieerde cognitieve en gedragsmatige achteruitgang in AD.

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers moeten voldoen aan ALLE inclusiecriteria, inclusief EYO:

1. -10 tot +10 EYO (secundaire preventiepopulatie): binnen -10 tot +10 jaar (inclusief) vanaf de geschatte leeftijd bij aanvang van de symptomen, CDR 0 tot 1, inclusief; bekende in aanmerking komende mutatie drager of met een risico van 50% (aangedane ouder of broer of zus); of
2. -25 tot -11 EYO (primaire preventiepopulatie): binnen 11 tot 25 jaar jonger dan hun geschatte leeftijd bij aanvang van de symptomen, CDR 0, bekende drager of mutatie in hun familiestamboom; als de risicoouder op enig moment als niet-drager wordt beschouwd, worden de deelnemers uit het onderzoek teruggetrokken.
3. Zijn in staat en bereid om de belangrijkste studiegerelateerde testen, evaluaties en procedures af te ronden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten als ze een ernstige of onstabiele ziekte hebben die deelname aan het onderzoek zou verhinderen of als ze de hoofdonderzoeksgerelateerde tests niet kunnen voltooien. Uitsluitingen zijn onder meer MRI-contra-indicaties, vereiste antistolling en zwangerschap. Deelnemers die weten dat ze niet-mutatiedragers zijn, komen niet in aanmerking.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-11-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 18-12-2023
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	ID
CTIS	CTIS2024-515198-91-00
EudraCT	EUCTR2013-000307-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01760005
CCMO	NL70695.029.19