

Formulier voor medisch-ethische beoordeling en registratie

ABR-formulier, versie december 2015

Onderzoeks dossiernummer

ABR Nummer 61015
Versie 12
Jaar 20
Dossiernummer NL61015.029.17
Reden voor protocol amendement 03

Status
Status per

Beoordeeld - Positief
09-03-2020

A. Sectie - Openbaar maken gegevens medisch wetenschappelijk onderzoek

A1. Het CCMO-register is een voor ieder toegankelijk openbaar trial register. De antwoorden op de vragen gemarkeerd met een wereldbol en de samenvatting bij dit formulier worden openbaar gemaakt in het CCMO register.

B. Sectie - Administratief

B1. Betreft het onderzoek met geneesmiddelen (inclusief gentherapie, somatische celtherapie, vaccinonderzoek, GGO's, zie verdere toelichting) als bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)?

ja

B1b. Wat is het EudraCT-nummer van dit onderzoeksdossier?
2016-002976-28

B2. Houdt het onderzoek verband met een eerder door een erkende METC of door de CCMO beoordeelde studie of is het onderzoek reeds eerder bij een erkende METC ter beoordeling voorgelegd?

nee

B4. Is het protocol (nog) in een ander openbaar trial register geregistreerd?

ja

B4a. Zo ja, onder welk identificatienummer is het onderzoek geregistreerd, bijv ISRCTN of NCT nummer?:
NCT03131453

B5. Naam indiener/contactpersoon voor de oordelende toetsingscommissie

Achternaam indiener/contactpersoon	5.1.2.e
Titel en voorletters	5.1.2.e
Tussenvoegsel	5.1.2.e
Type Organisatie/Bedrijf	Farmaceutische Industrie
Organisatie/Bedrijf	Novartis
Afdeling	Afdeling Trial Monitoring Operations
Intern adres	
Adres	
Postcode en plaats	
Land	NL
Telefoon	+ 31 6 5.1.2.e
Fax	N/A
E-mail	5.1.2.e@novartis.com

B6. Is de indiener werkzaam bij de opdrachtgever/sponsor (verrichter) van het onderzoek?

Ja

C. Sectie - Onderzoek

C1. Volledige titel van het onderzoek

C1a. In het Engels

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of CNP520 in participants at risk for the onset of clinical symptoms of Alzheimer's Disease (AD)

C1b. In het Nederlands

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallelle 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

C2. Verkorte titel van het onderzoek/acroniem

C2a. In het Engels

CCNP520A2202J (Generation II)

C2b. In het Nederlands (Let op: deze korte titel wordt vermeld binnen ToetsingOnline)

CCNP520A2202J (Generation II)

C3. Trefwoorden (maximaal 4, plaats elk trefwoord op een aparte regel)

C3a. In het Engels

CNP520

Alzheimer's Disease

APOE4 heterozygote

C3b. In het Nederlands

CNP520

Ziekte van Alzheimer

APOE4 heterozygoot

C4. Beschrijf het belang van het onderzoek en de beoogde toepassing van de resultaten (verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol).

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.

Zie protocol versie 00 pagina 22 en 23 voor de rationale.

C6. Betreft het onderzoek een multicenter-onderzoek?

ja - internationaal ook buiten de Europese Unie

C6a. In welke landen zal het onderzoek worden uitgevoerd?

ar, be, ca, cl, cn, de, fi, fr, is, il, it, jp, mx, nl, at, pt, sg, es, tw, gb, us, za, kr, ch

C7. Is er bij multicenter-onderzoek sprake van een coördinerend onderzoeker?

nee

C8. Wie is/zijn medisch verantwoordelijk voor de proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek

De onderzoeker en behandelend arts in deelnemend centrum.

C9. In welk centrum/welke centra (incl. huisartsenpraktijken) in Nederland wordt het onderzoek uitgevoerd?

Centrum	Proefpersonen	Hoofdonderzoeker	Onafhankelijk arts
Brain Research Center Amsterdam	20	5.1.2.e	5.1.2.e
Vrije Universiteit Medisch Centrum	0	5.1.2.e	5.1.2.e
UMCU	0	5.1.2.e	5.1.2.e
Brain Research Center Den Bosch	10	5.1.2.e	5.1.2.e
Jeroen Bosch Ziekenhuis	0	5.1.2.e	5.1.2.e
Jeroen Bosch Ziekenhuis	0	5.1.2.e	5.1.2.e

C10. Betreft het onderzoek met:

mensen

C11. Beoogd totaal aantal proefpersonen/(rest)embryo's/foetussen in utero:

C11a. In Nederland

30

Bij internationaal onderzoek:

C11b. Totaal in de Europese Unie

708

C11c. In het hele onderzoek

2000

C13. Onderzoeksgebied

veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, dosis-respons

C14. Type onderzoek

interventie-onderzoek

C15. In welke fase kan het onderzoek worden ingedeeld?

fase III (c)

C16. Voor interventie-onderzoek met geneesmiddelen zoals bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, welk(e) onderzoeksproduct(en) word(t)(en) onderzocht of als referentie gebruikt of gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen?

C16a. Geneesmiddel (max. 15) namelijk

Geneesmiddel 1

specialiténaamCNP520

(in het

Engels):

generieke CNP520

naam (in

het

Engels):

specialiténaam

CNP520

generieke naam

CNP520

productcode

CNP520

Is het geneesmiddel geregistreerd in
Nederland ?

nee

C16b.

C16c.

C16d.

C16e.

C16f.

C16g.

C16h.

C16i.

C16j.

C16k.

C17. Is er sprake van een andere interventie dan met geneesmiddelen zoals bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (zie toelichting)?

Nee

C18. Worden de onderzoeksproducten voor deze studie door de verrichter gratis verstrekt?

ja

C19. Is/zijn er (een) controlegroep (en)?

ja

ja, geneesmiddel, ja, placebo

C20. Betreft het een gerandomiseerd onderzoek?

ja

namelijk dubbelblind, parallel

C21. Op welke klasse(n) van aandoeningen heeft het onderzoek betrekking (maximaal 3)

zenuwstelsel aandoeningen
structurele hersenaandoeningen

C22. Geef twee synoniemen voor de aandoening die bestudeerd wordt, waarvan tenminste één lekenterm.

In het Engels:

Alzheimer's Disease, Dementia

In het Nederlands:

Ziekte van Alzheimer, Dementie

C23. Beoogde start- en einddatum van het onderzoek

C23a. Start Datum (dd-mm-jjjj)

11-12-2017

C23b. Eind Datum (dd-mm-jjjj)

15-03-2020

D. Sectie - Proefpersonen

D1. Is er een proefpersonenverzekering conform de WMO-eisen afgesloten of wordt aan de oordelende toetsingscommissie ontheffing gevraagd?

proefpersonenverzekering is afgesloten bij verzekeringsmaatschappij

Verzekeringsmaatschappij
namelijk

Anders, nl.
5.1.1.c

D2. Gezonde proefpersonen en/of patiënten

D4. Voornaamste inclusiecriteria

D4a. In het Engels

Screening part I: Participants eligible for inclusion must fulfill all of the following criteria prior to scheduling the genetic disclosure.

- Written informed consent must be obtained before any assessment is performed as part of the study, including consent to receive disclosure of their risk estimates to develop clinical symptoms of AD based on their APOE genotype and, if HTs, with evidence of elevated brain amyloid.
 - Male or female, age 60-75 years inclusive, at the time of signing the informed consent.
 - Females must be considered post-menopausal and not of child bearing potential i.e. they have had 12 months of natural (spontaneous) amenorrhea with an appropriate clinical profile (e.g. history of vasomotor symptoms), or have had surgical bilateral oophorectomy (with or without hysterectomy), total hysterectomy, or tubal ligation.
 - Intellectually, visually and auditorily capable, fluent in, and able to read, the language in which study assessments are administered (e.g. completion of at least 6 years of regular schooling or sustained employment or equivalent local level of knowledge).
 - Mini-Mental State Examination total score ≥ 24 .
 - Willing to have a study partner throughout the study.
- Screening part II: Participants eligible for inclusion must fulfill all of the following criteria prior to randomization based on the results from the screening test procedures.
- Carrier of at least one $\epsilon 4$ allele of the APOE gene: HMs with elevated or not elevated brain amyloid OR HTs with elevated brain amyloid (as measured in CSF collected via lumbar puncture or by amyloid PET imaging).
- Note: In cases where both lumbar puncture (CSF) amyloid and amyloid PET imaging tests are performed, at least one should be indicative of elevated brain amyloid.
- Cognitively unimpaired at screening visit as defined by: Score of 85 or greater on the RBANS delayed memory index score AND CDR global score of 0
 - Having a study partner who agrees to participate in the study and who is intellectually, visually, and auditorily capable, and fluent in, and able to read, the language in which study assessments are administered.

D4b. In het Nederlands

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

D5. Voornaamste exclusiecriteria

D5a. In het Engels

Screening part I: Participants will be excluded if they fulfill any of the following criteria prior to scheduling the genetic disclosure.

- Current medical or neurological condition that might impact cognition or performance on cognitive assessments e.g. MCI, dementia, Huntington's or Parkinson's disease etc.
- Advanced, severe progressive or unstable disease that may interfere with the safety, tolerability and study assessments, or put the participant at special risk e.g. active hepatitis, HIV infection, severe renal impairment, severe hepatic impairment etc.
- History of malignancy of any organ system, treated or untreated, within the past 60 months, regardless of whether there is evidence of local recurrence or metastases. However, localized nonmalignant tumors not requiring systemic chemo- or radio-therapy, localized basal or squamous cell carcinoma of the skin, or in-situ cervical cancer are permitted.
- Current treatment with Cholinesterase Inhibitors and/or another AD treatment.
- Clinically relevant depigmenting or hypopigmenting conditions or active/history of chronic urticaria in the past year.

- Score "yes" on item 4 or 5 of the Suicidal Ideation section of the C-SSRS PRO, if this ideation occurred in the past 6 months, or "yes" on any item of the Suicidal Behavior section, except for the "Non-Suicidal Self-Injurious Behavior", if this behavior occurred in the past 2 years prior to screening.
- Lacking psychological readiness to receive APOE genotype/amyloid status results, as assessed based on investigator's judgement supported by the pre-disclosure rating scales: Geriatric Depression Scale total score >6; Six Item Subset Inventory of the modified State Trait Anxiety Inventory total score >17.
- Contraindication or intolerance to MRI investigations. Screening part II: Participants fulfilling any of the following criteria based on results from the screening test procedures will be excluded.
- A positive drug screen, if, in the investigator's opinion, this is due to drug abuse. Participants with a positive drug screen not believed to be related to drug abuse can be re-screened.
- Significantly abnormal laboratory results at screening, meeting the exclusionary alert values specified in the Laboratory Manual. If, in the opinion of the investigator, an abnormal finding is the result of a temporary condition, the laboratory test can be repeated.
- Current significant ECG findings from central reader that are assessed as clinically significant by the investigator. QTc interval >500 ms is exclusionary.
- Brain MRI results from the central reading showing findings unrelated to AD that, in the opinion of the investigator might be a leading cause of future cognitive decline, might pose a risk to the participant, or might confound MRI assessment for safety monitoring (e.g. extensive white matter lesions, stroke, cerebrovascular disease as evidenced by multiple lacunar infarcts ≤ 20 mm or single infarct ≥ 20 mm, evidence of cerebral contusion etc.).
- If PET scans are scheduled for this participant: Total dosimetry above the acceptable exposure in the country when combining the previous or planned Nuclear Medicine Radiology exposure and the scheduled study PET scan(s).
- If CSF sampling is scheduled for this participant: Contraindication to lumbar puncture e.g. low platelet count, abnormal prothrombin time international normalized ratio, history of back surgery (except microdiscectomy or laminectomy over one level), signs or symptoms of intracranial pressure etc.

D5b. In het Nederlands

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 drugstest, 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 microdiscectomie of laminectomie), tekenen of symptomen van intracraniale druk, enz.

D6. Bij welke categorie proefpersonen wordt het onderzoek uitgevoerd (meerdere antwoorden mogelijk)

18 jaar of ouder en wilsbekwaam

D10. Verkeren (sommige) proefpersonen in een afhankelijkheidssituatie ten opzichte van de onderzoeker of degene die de deelnemers werft? (lees de toelichting voor voorbeelden wanneer er sprake kan zijn van een afhankelijkheidssituatie)

nee

D11. Waaruit bestaat de vergoeding voor de proefpersonen?

reiskosten, anders

D12. Is deze vergoeding afhankelijk van bepaalde voorwaarden, bijvoorbeeld het voltooien van (een deel van) het onderzoek?

ja (motiveer)

namelijk

De visites moeten daadwerkelijk hebben plaatsgevonden en extra reiskosten daadwerkelijk zijn gemaakt.

E. Sectie - Voor- en nadelen

E1. Wordt er bij dit onderzoek een rechtstreeks therapeutisch effect beoogd bij de proefpersonen / patiënten?

ja (therapeutisch onderzoek)

E1a. Zo ja, geef kort aan waaruit dit therapeutisch effect bestaat.

Uit onderzoek bij dieren blijkt dat CNP520 de hoeveelheid amyloïd in de hersenen en het hersenvocht aanzienlijk kan verminderen. Dit zou een gunstig effect kunnen hebben op (het ontstaan van) verschijnselen van de ziekte van Alzheimer.

E2. Waaruit bestaat de belasting van het onderzoek (en een eventueel daaraan voorafgaande keuring) voor de proefpersonen?

Tijdbeslag	per bezoek	2-8 uur
	totaal	26-38 visites
	totale duur van de studie voor de individuele proefpersoon	behandeling 5,5 - 8 jaar, totale duur (incl screening en FU) max 8 jaar en 5 maanden

E3. Worden de proefpersonen in verband met het onderzoek in het ziekenhuis opgenomen of wordt een opname verlengd?

nee

E4. Beschrijf in hoeverre proefpersonen worden onderworpen aan handelingen dan wel een gedragswijze krijgen opgelegd, zoals vragenlijst, interviews, lichamelijk/psychologisch onderzoek, ontzegging, dieet (voor invasieve ingrepen: zie vraag E6)

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.

E5. Worden de proefpersonen getest op bepaalde aandoeningen/condities?

ja (motiveer)

namelijk

HIV, hepatitis (leverontsteking) B en C, de ziekte van Lyme en syfilis.

E6. Welke extra (invasieve) ingrepen (anders dan bij de standaard behandeling) moeten de proefpersonen in het kader van het onderzoek ondergaan:

venapunctie 19 maal 25 ml/keer

liquorafname 1 maal 4 ml/keer

onderzoek met stralenbelasting

aard onderzoek:
PET

1 maal 6 mSv/keer

maal mSv/keer

maal mSv/keer

E9. Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek.

Nadelen van meedoen is de kans op bijwerkingen van CNP520 en ongemakken van onderzoeksprocedures.

Tot nu toe hebben ongeveer 335 proefpersonen CNP520 gebruikt tijdens onderzoeken. Van deze proefpersonen waren er 213 ouder dan 60 jaar. Het geneesmiddel bleek tijdens deze onderzoeken in zijn algemeenheid veilig en goed verdraagbaar te zijn. Er kwamen tijdens deze onderzoeken geen zaken aan het licht die bijzondere zorgen baarden. De meest gemelde bijwerkingen (zoals hoofdpijn) waren mild, verdwenen zonder behandeling en kwamen niet vaker voor dan tijdens een behandeling met een placebo, dat op een geneesmiddel lijkt, maar geen werkzame stof bevat.

Bij een klein aantal proefpersonen werden tijdens het gebruik van CNP520 meer huidreacties gezien dan tijdens het gebruik van placebo (18% in vergelijking met 4%). Jeuk was de meest voorkomende huidreactie. De reacties waren mild van aard en bleven niet bestaan, behalve bij 1 persoon bij wie matige jeuk optrad. Deze persoon stopte vervolgens met CNP520. Het functioneren van hersenen, spieren en zenuwen werd tijdens deze onderzoeken nauwkeurig gecontroleerd. Er werden geen afwijkingen gevonden, op 1 oudere proefpersoon na, die last had van voorbijgaande vergeetachtigheid.

De volgende onderzoekstesten kunnen de genoemde risico's met zich meebrengen.

- Bloed prikken: Lokale pijn, blauwe plek, korstje, infectie.
- CSF: Drukkend gevoel op de prikplaats. Bij 1 tot 2 op de 100 patiënten treedt hoofdpijn op na de procedure.
- MRI: Claustrofobisch gevoel, bij contrastvloei stof irritatie van infuus, mogelijk allergische reactie
- PET scan: Claustrofobisch gevoel, bij contrastvloei stof irritatie van infuus, mogelijk allergische reactie.

E9a. Geef op grond van uw eigen afweging aan waarom het uitvoeren van het onderzoek, in het licht van de belasting en/of risico's die voor proefpersonen aan deelname verbonden zijn, gerechtvaardigd is?

De voordelen van CNP520 zijn nog niet vastgesteld en geeft mogelijk geen direct voordeel van deelname aan dit onderzoek. De tot nu toe bekende bijwerkingen zijn niet ernstig. 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.

E10. Indien het onderzoek bij minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen wordt uitgevoerd en geen direct therapeutisch effect wordt beoogd: waarom kunnen belasting en risico's als minimaal worden beschouwd? (Verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol.

niet van toepassing

E11. Kan de eventuele therapie na beëindiging van het onderzoek worden voortgezet?

ja (motiveer)

in welk kader en voor hoelang?

Zie protocol paragraaf 5.6.1. Indien de futility analyse negatief is wordt er een extensie studie gestart. Als de deelnemer geschikt is, kan therapie voortgezet worden.

E12. Heeft deelname aan het onderzoek voor de proefpersoon tot gevolg dat van de standaardbehandeling of -diagnostiek kan worden afgeweken of deze kan worden uitgesteld?

ja

E12a. Zo ja, waaruit bestaat de afwijking of het uitstel en waarom is afwijking/uitstel

Bepaalde co-medicatie is niet toegestaan tijdens dit onderzoek. Indien wel nodig voor te schrijven in belang van proefpersoon dan zal de onderzoeksmedicatie moeten worden gestopt, tijdelijk of definitief.

F. Sectie - Informatie en privacy

F1. Hoe worden de proefpersonen geworven en door wie (onderzoeker, behandelend arts, andere persoon) wordt de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger geïnformeerd en om toestemming gevraagd?

Deelnemende centra algemeen:

Indien interesse dan zal schriftelijke patienteninformatie aan proefpersoon worden gegeven en uitgebreidere mondelinge uitleg (door onderzoeker of ander lid van onderzoeksteam waaraan deze taak gedelegeerd). Bedenk tijd zo lang als nodig. Vervolgens wederom mogelijkheid tot stellen van vragen. Ondertekening van het toestemmingsformulier als proefpersoon heeft besloten aan dit onderzoek mee te doen. De proefpersoon ontvangt hierna een kopie van de toestemmingsverklaring. Tijdens informed consent procedure zal de proefpersoon erop worden gewezen dat hij/zij terecht kan bij een onafhankelijke deskundige.

BRC Amsterdam:

Gedurende de Generation I studie (CAPI015A2201J; goedgekeurd door CCMO vanwege CAD106 arm welke een

vaccin is) zijn deelnemers gevraagd wangslijmvlies af te staan om het APOE-genotype te bepalen. In de Generation I studie kunnen alleen deelnemers met een homozygoot APOE-4 gen geïnccludeerd worden. Deelnemers voor deze studie zijn geworven middels advertenties. Meer dan 1000 aanmeldingen zijn binnengekomen bij het BRC Amsterdam en de verwachting is dat een groot aantal hiervan het APOE-genotype zal laten bepalen. De database die hiermee opgebouwd wordt zal de basis zijn om deelnemers te werven voor deze studie. De deelnemers weten voorafgaand aan de GENERATION II studie dat ze een heterozygoot APOE-4 genotype hebben.

Bovendien zal er een advertentietekst op de website van het BRC worden geplaatst om deelnemers voor dit onderzoek te werven waarvan dan nog wel eerst het APOE-4 genotype moet worden bepaald.

BRC Den Bosch:

De onderzoeker (klinisch geriater) heeft in het verleden deelgenomen aan een ander onderzoek van een andere sponsor/verrichter waaraan proefpersonen (vrijwilligers) hebben deelgenomen waarvan nu ook bij de proefpersoon bekend is dat zij amyloïde positief zijn. De proefpersonen gaven aan graag mee te doen aan een soortgelijk onderzoek naar het voorkomen van Alzheimer. De onderzoeker zal deze vrijwilligers daarom benaderen voor deelname aan dit onderzoek. De potentiële deelnemer wordt volledig geïnformeerd door de onderzoeker en een informed consent wordt getekend. De deelnemer ontvangt hierna een kopie van de toestemmingsverklaring. Voor het informeren van de potentiële deelnemer zal ook gebruik worden gemaakt van een presentatie met informatie over dit onderzoek, door de onderzoeker zelf gegenereerd.

Bovendien krijgen de vrijwilligers die door BRC Amsterdam worden benaderd (vanuit de database opgebouwd door de CAPI015A2201J zoals hierboven beschreven) en dichter bij het BRC Den Bosch wonen dan bij BRC Amsterdam, de mogelijkheid geboden om aan dit onderzoek deel te nemen in het BRC Den Bosch i.p.v. in het BRC Amsterdam. De ICF procedure vindt dan uiteraard in het BRC Den Bosch plaats.

F2. Hoeveel bedentijd krijgen de proefpersonen/wettelijke vertegenwoordigers om te beslissen over deelname?

De proefpersonen zullen voldoende bedentijd krijgen. Zo lang als nodig is en minimaal 48 uur.

F3. Wordt de huisarts, behandelend specialist en/of apotheker van de proefpersoon geïnformeerd over diens deelname aan het onderzoek?

ja (de proefpersoon dient hiervoor toestemming te geven)

F4. Worden persoonsgegevens gecodeerd?

ja

F4a. Zo ja, hoe is deze codering opgebouwd?

Combinatie van centrumnummer en proefpersoonnummer, bijvoorbeeld 2500-005.

F4b. Wie heeft toegang tot de sleutel van deze code?

Alle leden van het lokale onderzoeksteam. Tijdens monitorvisites: de medewerkers van Novartis (zijnde de personen die zijn aangesteld door Novartis om de studie te controleren en te begeleiden). Tijdens audits/inspecties: De medewerkers van Novartis (zijnde de personen die zijn aangesteld door Novartis om de studie te controleren en te begeleiden), de auditor van Novartis, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd en inspecteurs van buitenlandse overheden (zoals de FDA en EMA).

F4c. Wie hebben toegang tot de brondocumenten en eventuele andere tot de persoon herleidbare gegevens?

Alle leden van het lokale onderzoeksteam, medewerkers van Novartis (zijnde de personen die zijn aangesteld door Novartis om de studie te controleren en te begeleiden), de DMC (Data Monitoring Committee; externe en onafhankelijke groep deskundigen die het onderzoek in de gaten houdt), de auditor, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd en inspecteurs van buitenlandse overheden (zoals de FDA en EMA).

F5. Hoe wordt het lichaamsmateriaal gedurende het onderzoek bewaard?

in tot de proefpersoon herleidbare vorm (gecodeerd)

F5a. Hoe wordt het afgenomen lichaamsmateriaal gecodeerd?

Het lichaamsmateriaal krijgt een code welke is opgebouwd uit het centrumnummer en een proefpersoonnummer, bijvoorbeeld 2500-005.

F5b. Wie heeft toegang tot de sleutel van de code?

Het lokale onderzoeksteam. Vertegenwoordigers van de sponsor en overheden tijdens monitorbezoeken en audits/inspecties. Zie ook F4b.

F5c. Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal gedurende het onderzoek?

Het lokale onderzoeksteam, lokaal en centraal lab personeel en vertegenwoordigers van de sponsor en overheden tijdens monitorbezoeken en audits/inspecties.

F6. Wordt afgenomen lichaamsmateriaal na afloop van het onderzoek vernietigd?

nee (motiveer)

omdat

Lichaamsmateriaal afgenomen voor hoofdonderzoek en farmacogenetisch onderzoek wordt langer bewaard voor extra analyses op het moment er nieuwe medische en/of wetenschappelijke inzichten zijn.

F6a. Hoe wordt het materiaal **na afloop** van het onderzoek bewaard:
in tot de proefpersoon herleidbare vorm (gecodeerd)

F6b. Hoe lang wordt het materiaal bewaard?
Lichaamsmateriaal afgenomen voor het hoofd - en farmacogenetisch onderzoek wordt maximaal 15 jaar bewaard.

F6c. Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal?
Geautoriseerde medewerkers van de sponsor van dit onderzoek.

F6d. Wordt aan de proefpersoon toestemming gevraagd voor het bewaren en analyseren van het materiaal?
ja

F6e. Wordt aan de proefpersoon opnieuw toestemming gevraagd als in de toekomst nieuwe analyses gedaan worden?
ja

F7. Kunnen proefpersonen na afloop van het onderzoek opnieuw benaderd worden (bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?
ja

F7a. Wordt aan de proefpersoon hiervoor in het voorliggende onderzoek toestemming gevraagd?
ja

G. Sectie - Financieel

G1. Door welke geldstroom wordt het onderzoek gefinancierd?

derde geldstroom (anders dan 1e of 2e geldstroom, zoals collectebusfondsen, Europese Unie, vakministeries of bedrijven), namelijk
Novartis Pharma B.V (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

G2. Wordt het onderzoek (mede) gefinancierd door de industrie/bedrijven?
ja - door de industrie/bedrijf zoals is opgegeven bij vraag B6/B7 (opdrachtgever van het onderzoek)

G3. Wat is de hoogte van de vergoeding die de arts/onderzoeker cq onderzoeksafdeling/maatschap ontvangt voor de uitvoering van het onderzoek?
Per patiënt of proefpersoon
bedrag in euro's: 5.1.1.c

G3a. Hoe is de vergoeding opgebouwd?

5.1.1.c

G4. Heeft/hebben de onderzoeker(s) gedurende de afgelopen vijf jaar op een of andere wijze een persoonlijke financiële relatie (gehad) met de verrichter/sponsor van het huidige onderzoek?
ja (licht toe)

G4a. Zo ja, geef aan welke relatie dit is of is geweest
De onderzoeker neemt deel en/of heeft deelgenomen aan ander onderzoek van Novartis Pharma B.V. waarvoor de onderzoeker ook een vergoeding kreeg/krijgt.

I. Sectie - Indiening en beoordeling

I1. Sla het formulier eerst op en selecteer vervolgens een METC of de CCMO
Commissie
METC Amsterdam UMC

J. Sectie - Aanvullende opmerkingen

Aanvullende opmerkingen

C9:

De proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek in het BRC Amsterdam dienen naar het VUmc te gaan voor het maken van de MRI-Scan en voor eventuele PET Scan naar het UMCU. Bij voorkeur wordt amyloid bepaald middels CSF, PET alleen indien de patiënt een CSF niet kan ondergaan.
Alle overige studiehandelingen worden verricht in het Brain Research Center Amsterdam.

De proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek in het BRC Den Bosch dienen naar het JBZ te gaan voor het maken van de MRI-Scan en eventuele PET Scan of Lumbaal Punctie naar het JBZ. Bij voorkeur wordt amyloid bepaald middels CSF, PET alleen indien de patiënt een CSF niet kan ondergaan.
Alle overige studiehandelingen worden verricht in het Brain Research Center Den Bosch.

E6:

Venapunctie: 25 ml is het gemiddelde van hoeveelheid bloedafname per visite. In totaal wordt ongeveer 535 ml afgenomen gedurende de maximale duur van het onderzoek (dus bij een behandeling van 5 jaar).
Lumbaal punctie of PET-Scan; dus niet beide. Tijdsn screening verplicht. Op jaar 2 en 5 en aan het einde v h onderzoek

optioneel.

F6e:

Antwoord is Nee voor het hoofdonderzoek: Bij aanvang onderzoek wordt toestemming gevraagd voor nieuwe analyses in de toekomst. Indien proefpersoon deze toestemming niet geeft zullen in de toekomst geen nieuwe analyses worden uitgevoerd. Antwoord is ja voor het optionele farmacogenetisch onderzoek.

Niet in het protocol beschreven maar de volgende aspecten zijn bekend en zal naar worden worden gehandeld:

- Startdatum onderzoek zal worden gemeld bij Toetsende Metc
- Jaarlijkse voortgangsrapportage + lijst protocol deviaties voorgekomen en gerapporteerd in NLD wordt verstuurd naar Toetsende Metc.
- SAEs worden jaarlijks gerapporteerd in de vorm van de DSUR.
- Melding voortijdige beëindiging onderzoek zal worden gedaan bij Toetsende Metc en Bevoegde Instantie; binnen 15 dagen.
- Einddatum onderzoek conform protocol zal worden gemeld bij Toetsende Metc en Bevoegde Instantie (BI: alleen einddatum wereldwijd); binnen 90 dagen.
- In protocol staat niet de meest recente versie van Declaration van Helsinki; het betreft de vigerende versie.
- De verrichter heeft voor dit onderzoek een proefpersonenverzekering en aansprakelijkheidsverzekering afgesloten.
- In het protocol staat niet het verzekeringsbedrag voor de proefpersonen. Het verzekeringsbedrag is:
650.000,-- EUR per schade per verzekerde, gemaximeerd tot:
5.000.000,-- EUR per wetenschappelijk onderzoek
7.500.000,-- EUR als maximum per verzekeringsjaar

E2/E4: Vanwege Early Termination van deze studie zal de EOS visite vroegtijdig plaatsvinden (15 maart 2020) en zullen enkel de End of Treatment en End of Study visites met minder (safety) assessments nog uitgevoerd worden. De belasting voor de deelnemers is daardoor significant afgenomen. Zie protocol v03 (of 06) voor verdere details.

K. Sectie - Samenvatting

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)

Onderzoekspopulatie:

De populatie in de behandelfase zal bestaan uit mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die op basis van hun APOE4 HT-genotype en hun leeftijd (60 tot 75 jaar) een risico hebben op het optreden van de eerste klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer. Er zullen ongeveer 2000 proefpersonen worden gerandomiseerd.

Interventie (indien van toepassing):

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.

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

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

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

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

Omschrijving en inschatting van belasting en risico (indien van toepassing):

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.

K2.Engelse Samenvatting

Background of the study:

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurological disorders worldwide, the most common and invalidating age-related disorder. AD causes progressive amnesia, dementia, and eventually erratic problems and death. Currently, the only pharmacological therapy is symptomatic drugs such as cholinesterase inhibitors (ChEis) or other drugs against AD's secondary behavioral symptoms.

Objective of the study:

The purpose of this study is to determine the effect of treatment on cognition, overall clinical status and underlying pathology in subjects with a risk of occurrence of the first clinical symptoms of Alzheimer's disease.

People without cognitive problems with genotype APOE4 HT and age 60 to 75 years are selected because they represent a population with a particularly high risk of progression to MCI (mild cognitive impairment) due to the disease of Alzheimer's disease and / or dementia due to Alzheimer's disease.

Study design:

In the pre-screening phase, participants will receive disclosure of their individual test results for APOE genotyping. In the follow-up after release of the genetic information, telephone appraisal talks are conducted with participants to whom their genotype is released.

In the treatment phase, a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-cohort, two-cohort study carried out in parallel with subjects receiving at least 60 months of treatment or associated placebo treatment. The duration of treatment given to each subject depends on the timing of the randomization within the study, i.e. subjects will be treated until the last subject has been treated for approximately 60 months. As recruitment is expected to take up to 3 years, subjects who have been randomized early in the investigation may be treated to 96 months.

The randomization ratio is 2: 1: 2 (CNP520 50 mg, CNP520 15 mg, Placebo)

Study population:

The population in the treatment phase will consist of male and female subjects who, on the basis of their APOE4 HT genotype and their age (60 to 75 years), are at risk of the occurrence of the first clinical symptoms of Alzheimer's disease. Approximately 2,000 subjects will be randomized

Intervention (if applicable):

Buccal swab; 1x if not done before

Blood pressure, Pulse: During screening 1x, then every visit.

ECG: During screening 1x, at month 3, then every six months

Physical research including neurological and dermatological research: During screening 1x, at start treatment, at month 3, then every 6 months

Pictures of the skin: During screening 1x, then if necessary

Blood collection: During screening 2x, at month 3, then every six months

Urine collection: During screening 1x, at start treatment, at month 3, then every six months
MRI: During screening 1x, at month 6 and 12, thereafter annually
CSF or PET scan: screening (CSF preferred): During screening 1x. Optional: At year 2, year 5 and at EOS.
Completion of Questionnaires: During screening 3x, at start treatment, at month 3, then every six months

Primary study parameters/outcome of the study:

- Time to diagnosis of MCI due to AD or dementia due to AD
- APCC (API Preclinical Cognitive Battery test score)

Secondary study parameters/outcome of the study (if applicable):

- Global clinical status
- RBANS
- MRI, cerebral amyloid angiopathy
- Atrophy
- AD related biomarkers

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable):

The benefits of CNP520 have not yet been established and may not directly benefit from participation in this research. The information provided by this research may be useful to the subject and / or other people at risk of occurrence of the first clinical signs of Alzheimer's disease. The burden and risk are therefore high, the subjects are not ill at the time of participation. However, there is no other way to investigate this product.

ONDERTEKENING

De verrichter en indiener verklaren hierbij:

- het formulier (en samenvatting) volledig en naar waarheid te hebben ingevuld;
- de antwoorden op de vragen uit het ABR-formulier niet in strijd zijn met het bijbehorende onderzoeksdossier en onderzoekscontract

Naar waarheid getekend, door de verrichter
(=opdrachtgever)

door de indiener

datum

datum

Handtekening

naam

functie

5.1.2.e

5.1.2.e

Handtekening

naam

functie

5.1.2.e

5.1.2.e

[Sluiten](#) [Print](#)