

Samenvatting van resultaten klinisch onderzoek

Een studie om te kijken of gantenerumab werkt bij mensen met de vroege ziekte van Alzheimer en of het één keer per week thuis kan worden gegeven door een zorgpartner (GRADUATION)

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van de studie.

Over deze samenvatting

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie nam deel aan deze studie?
3. Wat gebeurde er tijdens de studie?
4. Wat waren de resultaten van de studie?
5. Wat waren de mogelijke bijwerkingen?
6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan onderzoek?
7. Zijn er plannen voor andere studies?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document een 'studie' genoemd) - geschreven voor:

- het brede publiek en
- Mensen die deelnamen aan de studie (deelnemers)

De GRADUATION-studie begon in november 2020 en stopte vroegtijdig in maart 2023.

Deze samenvatting van de studie is geschreven na afloop van de studie en geeft de uiteindelijke onderzoeksresultaten weer, die volledig zijn geanalyseerd.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van de resultaten van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting - spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

Woordenlijst

- Amyloïde proteïne = een type eiwit dat in grotere hoeveelheden voorkomt in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer. Deze eiwitten kunnen samenkomen tot plaques (of "amyloïde plaques") die de hersenen kunnen beschadigen.
- ARIA-E = vochtophoping of zwelling in de hersenen gezien op hersenscans, die met of zonder symptomen kan voorkomen.
- ARIA-H = bloeding in de hersenen gezien op hersenscans, die kan optreden met of zonder symptomen.
- Zorgpartner = familielid, vriend of betaalde hulp die regelmatig voor iemand met een aandoening zorgt.
- Vroege ziekte van Alzheimer = lichte cognitieve stoornis door de ziekte van Alzheimer of lichte dementie door de ziekte van Alzheimer.
- Milde cognitieve stoornissen = wanneer mensen kleine veranderingen hebben in hun geheugen, denken en probleemoplossend vermogen, maar deze nog geen significante invloed hebben op hun dagelijkse activiteiten.
- Milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer = een stadium van de ziekte waarin mensen nog steeds zelfstandig kunnen functioneren, maar ze hebben significante veranderingen in het geheugen, het denken en het probleemoplossend vermogen die hun dagelijkse activiteiten beïnvloeden.
- Open-labelstudie = een studie waarbij zowel onderzoekers als deelnemers weten welke behandeling iemand krijgt.
- PET = positronemissietomografie; een soort hersenscan die een 3D-beeld van de binnenkant van het lichaam maakt.

Dank aan de mensen die hebben deelgenomen aan deze studie

De mensen die deelnamen aan deze studie, en hun familie en zorgpartners, hebben onderzoekers geholpen bij het beantwoorden van belangrijke vragen over de ziekte van Alzheimer en het onderzochte experimentele geneesmiddel - gantenerumab, zoals of gantenerumab werkte en veilig was voor mensen die leven met de vroege ziekte van Alzheimer.

Belangrijke informatie over deze studie

- De studie (bekend onder de naam GRADUATION) werd uitgevoerd om te zien hoe een geneesmiddel genaamd gantenerumab de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen beïnvloedt wanneer het als injectie onder de huid wordt toegediend aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer, eenmaal per week gedurende maximaal 2 jaar. De studie wilde ook weten of gantenerumab veilig was en of zorgpartners in staat waren om gantenerumab thuis te geven.
- In totaal namen 192 mensen tussen de 50 en 90 jaar oud met de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium, uit 8 landen, deel aan de GRADUATION-studie.
- De hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen werd gemeten met behulp van een hersenscanmethode die "PET" wordt genoemd.
- De belangrijkste bevinding van de GRADUATION-studie was dat er een afname van de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen werd gevonden bij deelnemers die gantenerumab kregen.
- In totaal hadden 86 van de 192 mensen (44,8%) die gantenerumab gebruikten een mogelijke bijwerking. De meeste mogelijke bijwerkingen werden goed verdragen (wat

betekent dat ze licht tot matig ernstig waren) en de soorten mogelijke bijwerkingen die mensen hebben ervaren waren vergelijkbaar met die in eerdere gantenerumab-studies. In totaal hadden 4 van de 192 mensen (2,1%) die gantenerumab gebruikten een ernstige mogelijke bijwerking.

- In totaal 130 van de 148 zorgpartners (88%) vonden het thuis geven van gantenerumab gemakkelijk of zeer gemakkelijk. Een even groot aantal zorgpartners vond het thuis geven van gantenerumab haalbaar of voelde zich er zeker of tevreden over.
- Deze studie is vroegtijdig gestopt omdat andere studies aantoonde dat gantenerumab niet zo goed werkte als verwacht bij het vertragen van de verergering van de symptomen bij de ziekte van Alzheimer.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Studies hebben aangetoond dat mensen met de ziekte van Alzheimer abnormale niveaus van amyloïde eiwit hebben, dat zich verzamelt tot kleine clusters (oligomeren) en klonters (amyloïde plaques) in de hersenen.

De ziekte van Alzheimer verloopt in fasen, maar iedereen ervaart de ziekte anders. De symptomen variëren van milde cognitieve stoornissen of lichte dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer in de vroege stadia tot dementie die het dagelijks leven ernstig beïnvloedt in de latere stadia van de ziekte.

De GRADUATION-studie werd gedaan om te testen of het studiegeneesmiddel, gantenerumab genaamd, significante hoeveelheden amyloïde eiwit zou verwijderen bij mensen met de vroege ziekte van Alzheimer als het eenmaal per week werd toegediend (in de andere hoofdonderzoeken met gantenerumab, GRADUATE I en II genaamd, werd het elke 2 weken toegediend).

Wat was het studiegeneesmiddel?

In de GRADUATION-studie werd het geneesmiddel 'gantenerumab' getest.

- Gantenerumab is een soort monoklonaal antilichaam, wat betekent dat het een soort geneesmiddel is dat het immuunsysteem helpt om specifiek het schadelijke amyloïde eiwit dat in verband wordt gebracht met de ziekte van Alzheimer te herkennen en te verwijderen.
- Gantenerumab werd thuis of op een onderzoekslocatie via een injectie toegediend door een arts of verpleegkundige of door de zorgpartner van de deelnemer.

Wat wilden de onderzoekers te weten komen?

- Eerdere studies suggereerden dat gantenerumab effectief was in het verminderen van de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen.
- Onderzoekers deden deze studie om te zien of gantenerumab, eenmaal per week toegediend aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer, effectief was in het verminderen van de hoeveelheid amyloïde eiwit in de hersenen over een periode van 2 jaar. (De studie zou oorspronkelijk 2 jaar duren, maar werd voortijdig afgebroken).

- Ze wilden ook uitzoeken hoe veilig gantenerumab was - door na te gaan hoeveel mensen die gantenerumab kregen mogelijke bijwerkingen hadden en hoe ernstig deze waren.
- Ze wilden ook zien of het haalbaar was voor een zorgpartner om thuis gantenerumab te geven en hoeveel vertrouwen ze daarin hadden.

De belangrijkste vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:

1. Heeft gantenerumab effect op de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen als het eenmaal per week wordt toegediend aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer gedurende maximaal 2 jaar?
2. Is het veilig om eenmaal per week gantenerumab te geven en is het veilig en haalbaar voor een zorgpartner om thuis gantenerumab te geven zonder dat er een arts of verpleegkundige bij aanwezig is?

Wat voor studie was dit?

Deze studie was een 'Fase 2'-studie. Dit betekent dat gantenerumab al was getest in andere studies in het verleden met een aantal mensen met de ziekte van Alzheimer voordat deze studie begon.

In deze studie kregen mensen met de vroege ziekte van Alzheimer eenmaal per week gantenerumab, hetzij op een onderzoekslocatie of thuis - dit was om uit te zoeken hoe een wekelijkse dosis gantenerumab de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen beïnvloedt. Deze studie werd gedaan om te begrijpen of gantenerumab eenmaal per week zou kunnen worden gegeven als behandeling voor de vroege ziekte van Alzheimer, mocht het effectief en veilig worden bevonden in andere hoofdonderzoeken (GRADUATE I en II).

De studie was een studie met een 'enkele arm'. Dit betekent dat alle deelnemers gantenerumab kregen.

Deze studie was "open-label", wat betekent dat zowel de studieartsen als de deelnemers wisten welke behandeling, in dit geval gantenerumab, de deelnemer kreeg.

Wanneer en waar vond de studie plaats?

GRADUATION startte in november 2020 en werd vroegtijdig gestopt in maart 2023 omdat gantenerumab niet zo goed werkte als verwacht in de andere hoofdonderzoeken genaamd GRADUATE I en II. Deze samenvatting is geschreven nadat de studie was beëindigd.

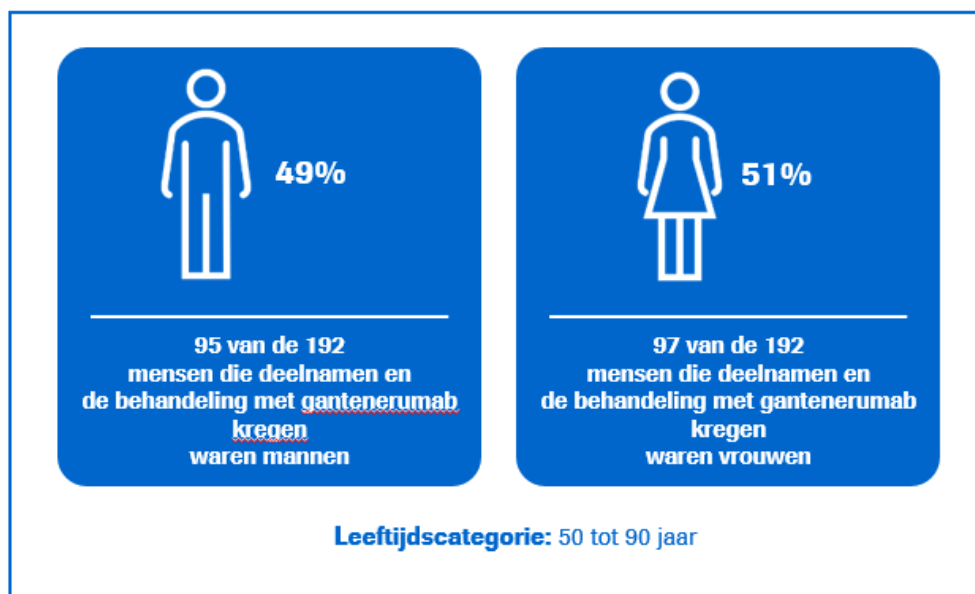
Het werd uitgevoerd in 33 studiecentra in 8 landen in Europa en Noord-Amerika.

De volgende kaart toont de landen waar deze studie plaatsvond. De landen waren:



2. Wie nam deel aan deze studie?

In totaal namen 192 volwassenen met de vroege ziekte van Alzheimer deel aan de GRADUATION-studie. Hiervan kregen 164 mensen gantenerumab gedurende ten minste een jaar voordat de studie werd gestopt (28 mensen kregen geen gantenerumab gedurende ten minste een jaar voordat de studie werd gestopt).



Mensen konden deelnemen aan de studie als ze:

- tussen de 50 en 90 jaar oud waren aan het begin van de studie;
- geheugenverlies hadden en gediagnosticeerd waren met de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium, inclusief mensen met milde cognitieve stoornissen als gevolg van de ziekte van Alzheimer (voorheen bekend als prodromale ziekte van Alzheimer) of milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (voorheen bekend als milde ziekte van Alzheimer);
- hoge amyloïdeniveaus hadden in de hersenen, bevestigd door een hersenscan;
- regelmatig contact hadden met een toegewijde zorgpartner die informatie kon geven over de evolutie van de persoon.

Mensen konden niet deelnemen aan de studie als ze:

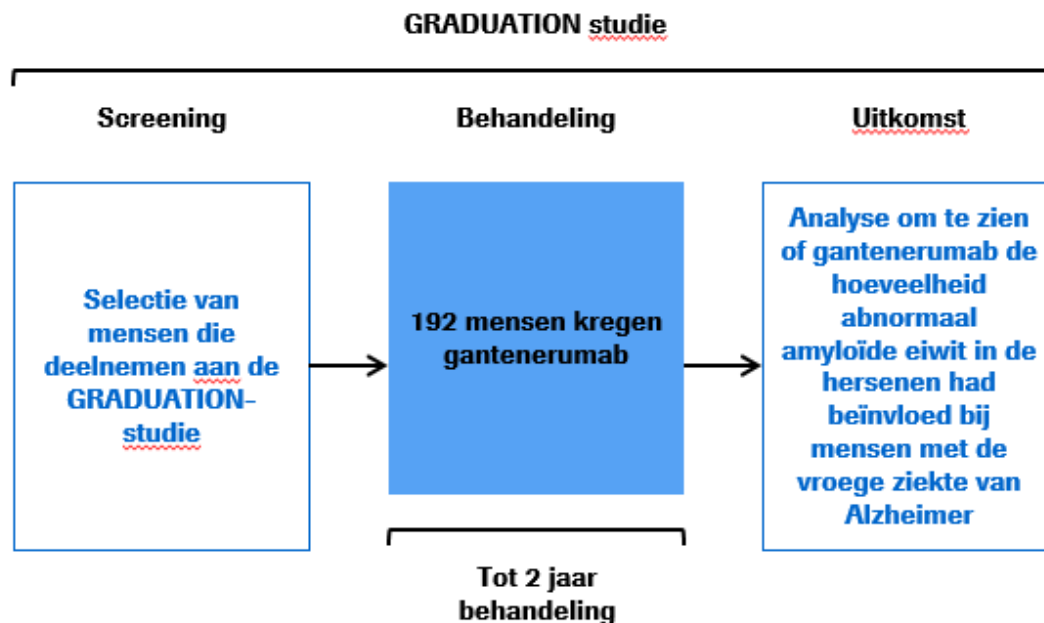
- andere ziekten hadden die veroorzaakt werden door een abnormale werking van hun hersenen;
- andere ziekten hadden zoals kanker en hart-, lever-, immuun- en stofwisselingsziekten die nog niet goed onder controle waren.

3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

GRADUATION-studie

Tijdens de GRADUATION-studie kregen mensen eenmaal per week één injectie met gantenerumab. De frequentie van de gantenerumab dosissen werd langzaam verhoogd van eenmaal per 4 weken tot eenmaal per week over een periode van ongeveer 36 weken. Deze langzame verhoging van de doseringsfrequentie werd gedaan om de kans op bijwerkingen te verkleinen. Voor elke verhoging van de doseringsfrequentie ondergingen de mensen veiligheidscontroles om er zeker van te zijn dat ze geen bijwerkingen ondervonden van het geneesmiddel dat ze gebruikten.

De studie is vroegtijdig gestopt omdat gantenerumab niet zo goed werkte als verwacht in de GRADUATE I en II studies. Nadat mensen klaar waren met het innemen van hun geneesmiddel voor deze studie, werd hen gevraagd terug te gaan naar hun studiecentrum voor meer bezoeken om hun algehele gezondheid te controleren. Het schema van de studie toont alle fasen die voor de studie gepland waren. De meeste mensen kregen gantenerumab gedurende een jaar of langer.



4. Wat waren de resultaten van de studie?

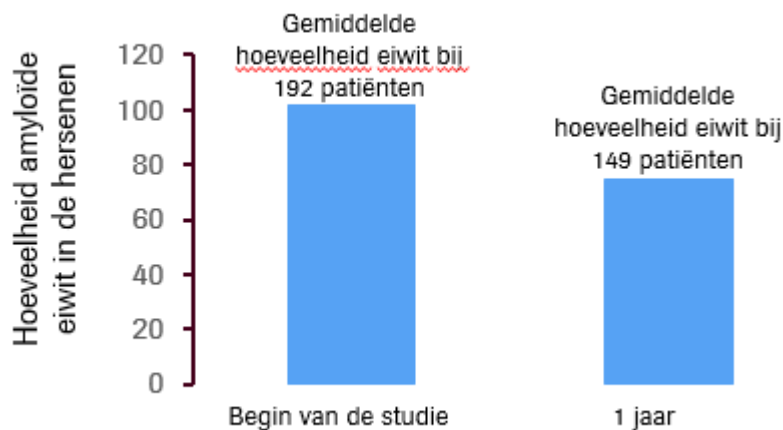
Vraag 1. Heeft gantenerumab effect op de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen als het eenmaal per week wordt gegeven aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer gedurende maximaal 2 jaar?

Sommige behandelingen die vergelijkbaar zijn met gantenerumab werken door de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer te verminderen.

Omdat de studie vroegtijdig werd gestopt, kijken de resultaten alleen naar het effect van gantenerumab op de hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen gedurende maximaal een jaar, in plaats van de oorspronkelijk geplande 2 jaar.

De hoeveelheid abnormaal amyloïde eiwit in de hersenen werd gemeten met behulp van een soort hersenscan die "PET" wordt genoemd.

Hoewel sommige amyloïde eiwitten bij mensen uit de hersenen waren verwijderd nadat ze 1 jaar lang gantenerumab hadden gekregen, hadden de meeste mensen aan het eind van de studie nog steeds aanzienlijke niveaus van amyloïde eiwitten.



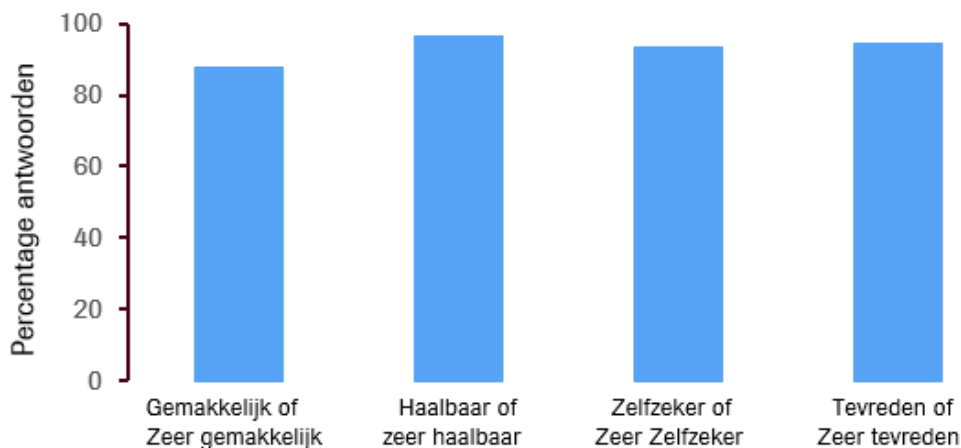
Opmerking: De hoeveelheid amyloïde eiwit in deze figuur is het gemiddelde van de verzamelde gegevens en wordt weergegeven in eenheden die centiloïden worden genoemd.

Vraag 2. Is het veilig om eenmaal per week gantenerumab te geven, en is het veilig en haalbaar voor een zorgpartner om thuis gantenerumab te geven zonder dat er een arts of verpleegkundige bij aanwezig is?

Een ander stukje informatie dat onderzoekers verzamelden, ging over hoe veilig gantenerumab was en of het thuis door een zorgpartner kan worden gegeven, gedurende maximaal 2 jaar, de duur van de GRADUATION-studie.

De haalbaarheid van thuistoediening werd gemeten aan de hand van een vragenlijst die werd gegeven aan zorgpartners over hun ervaring met het geven van het geneesmiddel aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer. Na 1 jaar beantwoordden 148 zorgpartners de vragenlijst.

De meerderheid van de zorgpartners vond het gemakkelijk en handig om thuis gantenerumab te geven en had er vertrouwen in en was er tevreden over



- De studie toonde aan dat gantenerumab goed werd verdragen bij de onderzochte dosis.
- Zoals gerapporteerd in andere studies naar gantenerumab, was het waarschijnlijk dat mensen in deze studie amyloïd-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) zouden krijgen na behandeling met gantenerumab.
 - ARIA zijn afwijkingen in de hersenen die gezien worden tijdens magnetische resonantiebeeldvormingsscan's en die soms voorkomen bij mensen die gantenerumab en geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met gantenerumab krijgen. Deze kunnen optreden met of zonder dat de persoon symptomen heeft.
 - Er zijn twee soorten ARIA: 1) ARIA-E, dat is de ophoping van vocht of zwelling in de hersenen, en 2) ARIA-H, dat is een kleine bloeding in of op het oppervlak van de hersenen.
- Het studiegeneesmiddel werd als injectie onder de huid toegediend en mensen meldden reacties op de plaats van de injectie, zoals roodheid, uitslag of zwelling. Dit staat bekend als een injectieplaatsreactie.

Andere soorten mogelijke bijwerkingen werden gemeld tijdens deze studie (bijvoorbeeld hoofdpijn en desoriëntatie).

Zie het volgende gedeelte (rubriek 5) voor meer informatie over de mogelijke bijwerkingen die mensen hadden tijdens de GRADUATION-studie.

Dit gedeelte toont alleen de belangrijkste resultaten van deze studie. Informatie over alle andere resultaten is te vinden op de websites aan het einde van deze samenvatting (zie rubriek 8).

5. Wat waren de mogelijke bijwerkingen?

Mogelijke bijwerkingen zijn medische problemen (zoals hoofdpijn) die zich tijdens de studie hebben voorgedaan.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de studieartsen van mening waren dat deze mogelijke bijwerkingen verband hielden met de behandelingen in de studie.
- Niet alle mensen in deze studie hadden alle mogelijke bijwerkingen.
- Mogelijke bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn en verschillen van persoon tot persoon.
- Het is belangrijk om te weten dat de mogelijke bijwerkingen die hier worden gerapporteerd, afkomstig zijn van deze ene studie. Daarom kunnen de mogelijke bijwerkingen die hier worden getoond verschillen van die in andere studies.
- Ernstige en veelvoorkomende mogelijke bijwerkingen worden vermeld in de volgende rubrieken.

Ernstige mogelijke bijwerkingen

Een mogelijke bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, ziekenhuiszorg nodig heeft of blijvende problemen veroorzaakt.

Tijdens de GRADUATION-studie hadden 4 van de 192 mensen (2,1%) die gantenerumab kregen ten minste één ernstige mogelijke bijwerking waarvan de studiearts dacht dat deze mogelijk verband hield met hun studiebehandeling.

In de onderstaande tabel staan alle mogelijke ernstige bijwerkingen die door de studieartsen gerelateerd werden geacht aan de studiebehandeling. Sommige mensen hadden meer dan één mogelijke ernstige bijwerking - dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel zijn opgenomen.

Ernstige mogelijke bijwerkingen die volgens de studieartsen mogelijk verband hielden met de studiebehandeling

Ernstige mogelijke bijwerkingen gerapporteerd in deze studie	Percentage mensen dat deze reactie hebben ervaren
ARIA-E	1,6% (3 van 192)
ARIA-H	0,5% (1 van 192)
Gedeeltelijke epileptische aanval (wanneer zenuwcellen in een deel van de hersenen betrokken zijn)	0,5% (1 van 192)
Convulsieve epileptische aanval (spierstijfheid, schokken of trillen)	0,5% (1 van 192)

Eén persoon overleed als gevolg van een infectie van de hartkleppen tijdens de studie. Dit overlijden werd door de studieartsen niet beschouwd als veroorzaakt door de behandeling met gantenerumab.

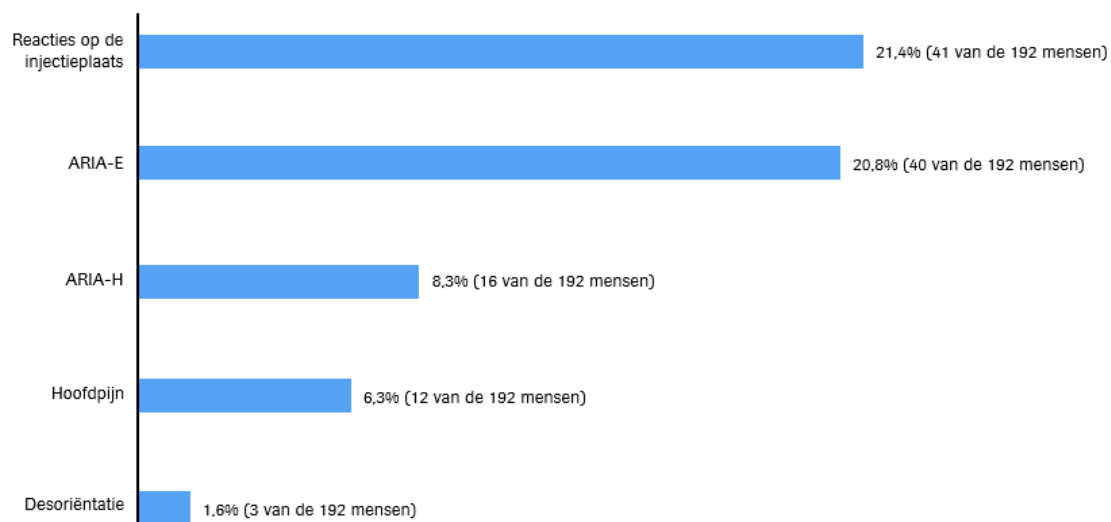
Tijdens de studie besloten sommige mensen te stoppen met het geneesmiddel vanwege mogelijke bijwerkingen:

- Vanwege ARIA-H stopten 10 van de 192 mensen (5,2%) met het innemen van het geneesmiddel.
- Vanwege ARIA-E stopten 2 van de 192 mensen (1,0%) met het innemen van het geneesmiddel.

Mensen moesten het vaakst hun behandeling stoppen vanwege ARIA-H. Niet alle mensen die een ARIA-H hadden, moesten de behandeling stoppen.

Meest voorkomende mogelijke bijwerkingen

De meest voorkomende mogelijke bijwerkingen zijn weergegeven in de volgende figuur - dit zijn de vijf meest voorkomende mogelijke bijwerkingen voor mensen die gantenerumab kregen. Sommige mensen hadden meer dan één mogelijke bijwerking - dit betekent dat ze in meer dan één balk in de figuur zijn opgenomen.



In totaal hebben 44 mensen ARIA-E ervaren. Nieuwe ARIA-H werd bij 44 mensen gevonden. De bovenstaande grafiek toont alleen de gevallen van ARIA-E en ARIA-H die de onderzoekers als mogelijke bijwerkingen beschouwden.

Andere mogelijke bijwerkingen

U kunt informatie over andere mogelijke bijwerkingen (die niet in de bovenstaande rubrieken worden vermeld) vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting staan - zie rubriek 8.

6. Hoe heeft deze studie bijgedragen aan onderzoek?

Gantenerumab, dat eenmaal per week thuis onder de huid wordt toegediend door een zorgpartner aan mensen met de vroege ziekte van Alzheimer, werd goed verdragen, was haalbaar en gemakkelijk. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over hoe deze aanpak mogelijk het aantal keren kan verminderen dat een patiënt naar het ziekenhuis moet gaan voor behandeling en meer flexibele opties kan bieden voor het geven van een geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig van één studie bij 192 mensen met de vroege ziekte van Alzheimer, dat vroegtijdig werd gestopt.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting - spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

7. Zijn er plannen voor andere studies?

Op dit moment zijn er geen andere studies met gantenerumab gepland.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over deze studie vinden op de onderstaande websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04592341>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001384-87/results>
- <https://forpatients.roche.com/>

Als u meer wilt weten over de resultaten van deze studie, kan u het wetenschappelijke artikel hierover lezen dat binnenkort wordt uitgebracht.

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen heeft:

- Bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier in **Error! Hyperlink reference not valid.** <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/ad/a-study-to-evaluate-the-pharmacodynamic--pd--effects-of-20860.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger in uw plaatselijke Roche-kantoor.

Als u heeft deelgenomen aan deze studie en vragen heeft over de resultaten:

- Spreek met de studiearts of medewerkers van het studieziekenhuis of de studiekliniek.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Praat met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft deze studie georganiseerd en betaald?

Deze studie werd georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, dat zijn hoofdkantoor heeft in Basel, Zwitserland.

Volledige titel van de studie en andere identificatiegegevens

De volledige titel van deze studie is: "Een studie naar de farmacodynamische (PD) effecten van toediening eenmaal per week van Gantenerumab bij deelnemers met de vroege ziekte van Alzheimer (AD)".

De studie staat bekend als GRADUATION.

- Het protocolnummer van deze studie is: WN29722.
- De ClinicalTrials.gov identificatiecode van deze studie is: NCT04592341.
- Het EudraCT-nummer van deze studie is: 2020-001384-87.