

Een fase 2a, open-label, multicenter onderzoek om de veiligheid en verdraagzaamheid van herhaalde toediening van NurOwn® (autologe mesenchymale stamcellen die neurotrofe factoren afscheiden; MSC-NTF-cellen) te evalueren bij deelnemers met prodromale tot milde ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 16-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van herhaalde intrathecale toediening van NurOwn® (MSC-NTF: autologe mesenchymale stamcellen [MSC] die neurotrofe factoren [NTF] afscheiden), drie...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49256

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BCT-201-EU

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Brainstorm Cell Therapeutics, Ltd.

Overige ondersteuning: Funded by Brainstorm Cell Therapeutics;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van 3 intrathecale toedieningen van NurOwn® (MSC-NTF-cellen).

Veiligheidseindpunten zijn onder meer bijwerkingen, veranderingen in de bevindingen van lichamelijk en neurologisch onderzoek, hematologie, serumchemie, urineonderzoek, vitale functies en de behoefte aan gelijktijdige medicatie.

Secundaire uitkomstmaten

Modulatie van cerebrospinale vloeistof (CSF) en bloedbiomarkers

De werkzaamheid van NurOwn® (MSC-NTF-cellen) zal worden geëvalueerd door de modulatie van CSF en bloedbiomarkers (neurotrofe factoren, neurodegeneratieve en inflammatoire biomarkers) na behandeling met NurOwn®.

CSF- en bloedmonsters worden verzameld volgens het beoordelingsschema om biomarkers (NTF's, ontstekingsfactoren, cytokines en miRNA's) in het hersenvocht (CSF) te evalueren vóór elke behandeling en in bloedmonsters (zoals

Neurofilament Light Chain) gedurende de studie, om hun relatie tot behandeling met NurOwn® (MSC-NTF-cellen) te evalueren.

Cognitieve beoordelingen

Verandering vanaf baseline in alle cognitieve beoordelingen zal worden samengevat. De beoordelingen omvatten Mini Mental State Examination (MMSE), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Neuropsychological Test Battery (NTB) en Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) subtests, Amsterdam Instructional Activities of Daily Living - Short Version (A-IADL-Q-SV) en Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een open-label onderzoek met een enkelvoudige behandelingsgroep bij 40 deelnemers met de ziekte van Alzheimer op meerdere onderzoekslocaties. Na het geven van geïnformeerde toestemming worden deelnemers die aan de inclusiecriteria voldoen en niet aan de exclusiecriteria voldoen, ingeschreven en ondergaan ze 1-4 weken later een beenmergaspiratie (BMA). De eerste intrathecale (IT) toediening is bij bezoek 3 (week 0), 6-10 weken na het screenings/inschrijvingsbezoek, met volgende behandelingen bij bezoek 4 (week 8) en bezoek 5 (week 16). Na de derde en laatste behandeling worden deelnemers opgevolgd door middel van een bezoek 6, 12 weken na behandeling (week 28) en een laatste follow-up ter beoordeling van de veiligheid en ziekteprogressie bij bezoek 7 (week 42).

De deelname van elke proefpersoon aan het onderzoek duurt ongeveer 52 weken (12 maanden), bestaande uit:

- * Een periode van ongeveer 10 weken vóór de behandeling, waarin deelnemers beenmergaspiratie en baselinebeoordelingen ondergaan
- * Een behandelingsperiode van 16 weken, waarin deelnemers 3 behandelingen met NurOwn® (MSC-NTF-cellen) met een tussentijd van 8 weken (dag 0-1, week 8 en week 16) krijgen
- * Een follow-upperiode van 12 weken (week 28, bezoek 6)

* Een follow-upperiode van 14 weken ter beoordeling van de veiligheid en klinische ziekteprogressie (week 42, bezoek 7)

Onderzoeksgeneesmiddel wordt geleverd in één injectiespuit van 5 ml met daarin 4 ml suspensie van NurOwn® (MSC-NTF-cellen) in een dosis van 100-125 x10⁶ cellen voor IT-toediening.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van herhaalde intrathecale toediening van NurOwn® (MSC-NTF: autologe mesenchymale stamcellen [MSC] die neurotrofe factoren [NTF] afscheiden), drie keer gegeven met twee maanden tussentijd aan deelnemers met prodromale tot lichte ziekte van Alzheimer.

De secundaire doelstelling is het evalueren van het effect van NurOwn op bloed- en CSV-biomarkers en cognitieve en klinische uitkomstmaten, waaronder Mini Mental State Examination (MMSE), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Clinical Dementia Rating Scale * Sum of Boxes (CDR-SB), Neuropsychological Test Battery (NTB) deelttests, Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), categorievloeiendheids- en lettervloeiendheidstests en Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living * Short Version (A-IADL-Q-SV) om de veiligheid en werkzaamheid te meten.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek met een enkelvoudige behandelingsgroep bij 40 deelnemers met de ziekte van Alzheimer op meerdere onderzoekslocaties. Na het geven van geïnformeerde toestemming worden deelnemers die aan de inclusiecriteria voldoen en niet aan de exclusiecriteria voldoen, ingeschreven en ondergaan ze 1-4 weken later een beenmergaspiratie (BMA). De eerste intrathecale (IT) toediening is bij bezoek 3 (week 0), 6-10 weken na het screenings/inschrijvingsbezoek, met volgende behandelingen bij bezoek 4 (week 8) en bezoek 5 (week 16). Na de derde en laatste behandeling worden deelnemers opgevolgd door middel van een bezoek 6, 12 weken na behandeling (week 28) en een laatste follow-up ter beoordeling van de veiligheid en ziekteprogressie bij bezoek 7 (week 42).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Doses van 100-125 x10⁶ NurOwn® (MSC-NTF-cellen), intrathecally toegediend bij bezoeken 3, 4 en 5.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Deze bijwerkingen komen vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- * Hoofdpijn
- * Rugpijn
- * Koorts
- * Gewrichtspijn
- * Pijn op de injectieplaats
- * Obstipatie
- * Pijn in extremiteiten
- * Pijn in de nek
- * Misselijkheid
- * Hoesten
- * Spierpijn

Risico's voor een embryo of foetus of voor een kind dat borstvoeding krijgt
De behandeling met NurOwn® (MSC-NTF-cellen) kan onvoorziene risico's met zich meebrengen voor een ongeboren kind of een kind dat borstvoeding krijgt. Het effect van MSC-NTF-cellen op een embryo of foetus (een zich ontwikkelende baby die zich in de baarmoeder bevindt) of op een kind dat borstvoeding krijgt, is onbekend en zou schadelijk kunnen zijn.

Vanwege deze onbekende risico's kunnen vrouwen niet aan dit onderzoek deelnemen als ze:

- * Zwanger zijn
- * Proberen zwanger te worden
- * Borstvoeding geven

Risico's van beenmergaspiratie

De meest voorkomende en verwachte bijwerkingen en ongemakken die worden gemeld bij het ondergaan van een beenmergaspiratie zijn:

- * roodheid van de huid (erytheem)
- * zwelling van de huid (induratie)
- * gevoeligheid of pijn op de plek van de beenmergaspiratie
- * jeuk op de plek van de beenmergaspiratie
- * infectie
- * koorts
- * beschadiging van een bot, zenuw of spier in het heupgebied

Risico's van een intrathecale injectie door middel van een lumbaalpunctie

Een lumbaalpunctie is een routineprocedure die wordt gebruikt om het onderzoeksmiddel toe te dienen en om cerebrospinaal vocht af te nemen uit de met vocht gevulde ruimte die zich onder het uiteinde van het ruggenmerg bevindt.

Het afnemen van cerebrospinaal vocht door middel van een lumbaalpunctie gaat gepaard met de volgende risico's: hoofdpijn, bloeding en pijn op de plaats waar de naald is ingebracht, en infectie. Pijn tijdens de lumbaalpunctie wordt voorkomen of tot een minimum beperkt door middel van een plaatselijke verdoving (lidocaïne). Infectie na een lumbaalpunctie is zeer zeldzaam, maar ernstig en wordt behandeld met antibiotica.

Hoofdpijn kan optreden als het vlies dat rond het cerebrospinaal vocht aanwezig is (de dura), is gescheurd en een deel van het vocht naar buiten lekt.

Hoofdpijn na een lumbaalpunctie komt vaker voor bij vrouwen en bij mensen jonger dan 30 jaar. Deze hoofdpijn kan mild tot ernstig zijn. Ook kunt u last krijgen van misselijkheid, duizeligheid en oorsuizen.

Als u hoofdpijn krijgt, moet u gaan liggen om de hoofdpijn en de symptomen te verminderen. Hoofdpijn na een lumbaalpunctie wordt erger wanneer u zit of staat. In sommige gevallen kan de hoofdpijn zo ernstig zijn dat uw normale dagelijkse activiteiten, zoals naar het werk, erdoor worden belemmerd. Als dit gebeurt, is het niet de bedoeling om u te betalen voor de uren dat u niet kon werken of niet naar school kon of voor andere kosten in de loop van de studie.

Als u hoofdpijn krijgt, dient u contact op te nemen met de hoofdonderzoeker [Naam van de hoofdonderzoeker] die de leiding heeft over dit onderzoek. Indien nodig krijgt u pijnstillers. Als de hoofdpijn meer dan drie dagen aanhoudt, kan een procedure worden uitgevoerd die een bloedpatch wordt genoemd. Bij deze procedure wordt bloed afgenomen uit uw arm en dit bloed wordt vervolgens geïnjecteerd op dezelfde plaats als waar de spinale naald tijdens de lumbaalpunctie werd ingebracht. Doordat het bloed in deze ruimte gaat stollen, zou de verdere lekkage van cerebrospinaal vocht moeten stoppen en zou de hoofdpijn moeten verdwijnen.

In zeer zeldzame gevallen kan een ruggenmergzenuw door de naald worden geraakt, wat resulteert in korte pijscheut in een been.

Risico's van Magnetic Resonance Imaging (MRI):

U zult ook een Magnetic Resonance Imaging (MRI) of de hersenscan aan het begin van de studie ondergaan om te kijken naar de veranderingen in je hersenen die optreden als gevolg van AD waarvan wordt vermoed dat ze tot de symptomen leiden die u kan hebben.

Voor de MRI-scan moet je gaan liggen en ongeveer 30 minuten stil blijven liggen in de scanner. Op een gegeven moment in de procedure zou u een injectie krijgen met een oplossing genaamd gadolinium, zodat de scanner bepaalde veranderingen in de hersenen kan detecteren. Deze oplossing wordt routinematig gebruikt in MRI's. Bovendien, als u een vrouw bent die kinderen kan hebben, wordt een zwangerschapstest op een urinestaal uitgevoerd vóór elke MRI-scan om zeker te zijn u niet zwanger bent.

Risico's van cognitieve schalen (MMSE, FCSRT, D-KEFS en NTB) en vragenlijsten (A-IADL-Q-SV en CDR):

Alle beoordelingen zijn algemeen aanvaarde manieren om de status van patiënten met de ziekte van Alzheimer te beoordelen. Bij het voltooien van de testen invullen van de vragenlijsten als onderdeel van de studie zullen we u of uw verzorger vragen over u en uw vermogen om te denken en dagelijkse activiteiten uit te voeren, die je ongemakkelijk kan doen voelen, met inbegrip van emotionele of mentale ongemakken. U of uw verzorger mag weigeren om de vragen te beantwoorden. Ook mag u op elk moment tijdens het onderzoek een pauze nemen.

Risico's van mogelijke röntgengestuurde lumbale punctieprocedure

Als de arts die de studiemedicatie toedient geen veilige toegang heeft tot het ruggenmergvocht, kan hij of zij ervoor kiezen om de procedure te laten uitvoeren met behulp van röntgensturing.

Als de arts ervoor kiest om de procedure onder röntgenbegeleiding uit te voeren, wordt de patiënt blootgesteld aan straling.

De totale hoeveelheid blootstelling aan straling is gelijk aan een blootstelling van het hele lichaam van ongeveer 2,9 milliSieverts (mSv).

Een mogelijk effect dat zou kunnen optreden bij doses die in dit onderzoek worden gebruikt, is een lichte toename van het risico op het ontwikkelen van kanker op latere leeftijd.

Hiv-test

Als onderdeel van dit onderzoek nemen we een bloedmonster bij u af om het te laten testen op de aanwezigheid van hiv. Hiv is het virus dat aids (verworven immunodeficiëntiesyndroom) veroorzaakt. Deze informatie zal beschikbaar zijn in het meldingssysteem van het ziekenhuislaboratorium

Onbekende risico's

Het onderzoeksmiddel kan ook risico's of bijwerkingen met zich meebrengen die op dit moment nog onbekend zijn. Als er belangrijke nieuwe bevindingen aan het licht komen die van invloed kunnen zijn op uw besluit om aan het onderzoek te blijven deelnemen, dan wordt u hiervan op de hoogte gebracht.

Contactpersonen

Publiek

Brainstorm Cell Therapeutics, Ltd.

Bazel St., POB 2650 12
Kiryat Aryeh, Petach Tikva 4912502
IL

Wetenschappelijk

Brainstorm Cell Therapeutics, Ltd.

Bazel St., POB 2650 12
Kiryat Aryeh, Petach Tikva 4912502
IL

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. Mannen en vrouwen van 50 tot en met 75 jaar oud bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
2. Klinische diagnose van prodromale tot lichte AD minstens 6 maanden voorafgaand aan inschrijving, op grond van de diagnostische criteria van de International Working Group (IWG-2) of de diagnostische criteria van het National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA).
3. Mini Mental State Examination (MMSE) van 20 tot en met 30 en Clinical Dementia Rating-Global Score (CDR-GS) van 0,5 of 1,0.
4. Aangetoonde afwijkende geheugenfunctie.
5. CSV-profiel overeenkomend met AD: Concentratie amyloïd bèta 42 (A*42) van <1000 pg/ml EN P-tau >19 pg/ml of verhouding van p-tau/Abeta $> 0,024$ (Elecsys-assay)
6. Indien momenteel behandeld met cholinesteraseremmers (AChEI) (donepezil, galantamine of rivastigmine) of memantine, moet de dosis minstens 12 weken voorafgaand aan screening (bezoek 1) stabiel zijn.
7. Moet een verzorger hebben die bereid is aan het onderzoek deel te nemen en die in staat is nauwkeurige informatie over het cognitieve en functionele vermogen van de deelnemer te geven.
8. Moet instemmen met genotypering van apolipoproteïne E (ApoE) of bereid zijn eerdere testresultaten te verstrekken.
9. Zowel vrouwen als mannen moeten, indien ze seksueel actief zijn en zwanger kunnen worden, instemmen met het gebruik van een effectieve anticonceptiemethode tijdens het onderzoek en minstens 3 maanden na de laatste transplantatie, zoals: onthouding, spiraaltje (intra-uterien hulpmiddel), orale anticonceptie, barrière- en zaaddodend of hormonaal implantaat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere stamceltherapie van welke soort dan ook.
2. Actieve deelname aan een ander interventioneel onderzoek of gebruik van niet-goedgekeurde experimentele AD-therapie binnen 60 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1), tenzij bewezen is dat de betreffende proefpersoon placebo kreeg.
3. Niet plat kunnen liggen gedurende intrathecale toediening van cellen en/of beenmergaspiratie, of onderzoeksprocedures om een andere reden niet kunnen verdragen.
4. Voorgeschiedenis van klinisch significante auto-immuunziekte (met uitzondering van schildklierziekte) die de onderzoeksresultaten kan verstoren, myelodysplastische of myeloproliferatieve stoornis, leukemie of lymfoom, bestraling van het gehele lichaam, heupfractuur of ernstige scoliose.
5. Slecht onder controle gebrachte, klinisch significante medische aandoening anders dan ziekte van Alzheimer (bijv. binnen zes maanden tot screeningsbezoek (bezoek 1), zoals myocardinfarct, angina pectoris, congestief hartfalen of hypertensie (herhaalde bloeddruk >180 mmHg systolisch of 100 mmHg diastolisch), alsmede klinische significante coagulopathie, behandeling met antistollingsmiddelen die volgens de onderzoeker de veiligheid van deelnemers in gevaar zou brengen.
6. Voorgeschiedenis van maligniteit (bijv. myeloproliferatieve stoornis, leukemie of lymfoom) in de voorgaande 5 jaar, met uitzondering van niet-melanome gelokaliseerde huidkanker (zonder bewijs van metastase, significante invasie of opnieuw optreden binnen drie jaar tot screeningsbezoek (bezoek 1)).
7. Voorgeschiedenis van verworven of erfelijk immuundeficiëntiesyndroom.
8. Bloedplaatjestelling, INR, PT of PTT niet binnen het normale bereik (lokaal protocol) of ander risico op toegenomen of ongecontroleerde bloeding (veiligheid voor lumbaalpunctie en beenmerg).
9. Aanwezigheid van contra-indicatie voor lumbaalpunctie zoals beoordeeld door lokale hoofdonderzoeker, bijv. noodzaak tot stollingsremmende of anti-bloedplaatjesmedicatie anders dan aspirine in een dosis van < 100 mg/dag of clopidogrel.
10. MRI-bewijs voor a) meer dan drie lacunaire infarcten, b) territoriaal infarct of macroscopische bloeding of c) diepe laesies in de witte stof (overeenkomend met een Fazekas-score van 3).
11. Zwangere vrouwen of vrouwen die momenteel borstvoeding geven.
12. Positief testresultaat voor hepatitis B-virus (HBV; oppervlakteantigeen (HBsAg) en antilichamen tegen kernantigeen (IgG en IgM anti-HBc)), hepatitis C-virus (HCV), humaan immunodeficiëntievirus (HIV) 1 en 2.
13. Een medische of neurologische/neurodegeneratieve aandoening anders dan AD (bijv. vasculaire dementie, dementie met Lewy-lichaampjes, en ziekte van Parkinson) die volgens de onderzoeker een bijdragende oorzaak voor de cognitieve functiestoornis van de deelnemer kan zijn of zou kunnen leiden tot

stopzetting, gebrek aan naleving, verstoring van onderzoeksbeoordelingen of veiligheidszorgen (omvat laag vitamine B12-gehalte, laag Hb-gehalte (<100), hypothyreoïdie).

14. Voorgeschiedenis in de afgelopen 6 maanden of bewijs van klinisch significante psychiatrische ziekte (bijv. ernstige depressie, suïcidaliteit, schizofrenie of bipolaire affectieve stoornis).

15. Elke aandoening die volgens de onderzoeker of de sponsor de patiënt ongeschikt voor inclusie maakt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen
Datum: 01-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
EudraCT	EUCTR2020-002872-11-NL
CCMO	NL74415.000.20