

Een fase I-onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, en immunogeniciteit van enkelvoudige en meervoudige doses AL002 bij gezonde deelnemers en bij deelnemers met lichte tot matige ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 07-01-2020 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van AL002 toegediend in enkele oplopende doses bij gezonde deelnemers en meervoudige doses bij deelnemers met lichte tot matige ziekte van Alzheimer (ZA...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AL002-1

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer - Degeneratieve aandoening - Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alector Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AL002, Alzheimer, Fase I, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheidseindpunten van het onderzoek zijn:

- * incidentie, aard, en ernst van ernstige bijwerkingen,
- * incidentie van DLAE*s,
- * incidentie van stopzetten van de behandeling als gevolg van bijwerkingen,
- * incidentie van dosisverlagingen als gevolg van bijwerkingen,
- * gemiddelde veranderingen in klinische laboratorium onderzoeken ten opzichte van de uitgangswaarde in de loop van de tijd; incidentie van tijdens de behandeling optredende afwijkende laboratoriumwaarden en afwijkende laboratoriumwaarden gemeld als bijwerkingen,
- * afwijkingen in lichamelijk en neurologisch onderzoek,
- * gemiddelde verandering in vitale functies ten opzichte van de uitgangswaarde in de loop van de tijd en incidentie van afwijkende metingen van vitale functies,
- * suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag, en zelfbeschadigend gedrag zonder

suïcidale intentie, zoals bepaald met de Sheehan suicidality tracking scale

(Sheehan-STS) (alleen voor het MD-cohort),

- * incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibodies, ADA) tijdens het onderzoek, ten opzichte van de prevalentie van ADA's bij de uitgangswaarde (in SAD-cohorten met gezonde volwassen deelnemers en in het MD-patiëntencohort).

Dosisbeperkende bijwerkingen van speciaal belang worden gevolgd en worden gedefinieerd als voorvallen van:

- * amyloïdegerelateerd oedeem geconstateerd via afwijkende beeldvorming (Amyloid Related Imaging Abnormality-Edema, ARIA-E)
- * amyloïdegerelateerd hemosiderine geconstateerd via afwijkende beeldvorming (Amyloid Related Imaging Abnormality-Hemosiderin, ARIA-H)
- * een bijwerking van graad 2 of hoger van uveïtis

Farmacokinetiek

Farmacokinetische uitkomstmaten voor het onderzoek zijn:

- * serumconcentratie van AL002 op bepaalde tijdstippen,
- * relatie tussen serumconcentratie of PK-parameters voor AL002 en veiligheidseindpunten,
- * relatie tussen serum, CSF-concentratie, of PK-parameters voor AL002 en activiteit of PD-eindpunten (relatie met activiteit is alleen een eindpunt voor de MD- cohorten - d.w.z. deelnemers met ZA).

Klinische resultaten

Verkenkende klinische uitkomstmaten (voor de MD-cohorten - d.w.z. deelnemers

met ZA) zijn:

- * CDR som van dozen (CDR-SB),
- * MMSE,
- * RBANS.

Farmacodynamiek

De volgende PD-biomarkers zullen worden beoordeeld:

Op bloed gebaseerde biomarker:

- * oplosbaar TREM2 (sTREM2) in plasma,
- * markers van neuroinflammatie in bloed,
- * celoppervlakexpressie van relevante biomarkers/antigenen.

Op CSF gebaseerde biomarker:

- * sTREM2,
- * de CSF-biomarkers die relevant zijn voor de ZA,
- * andere relevante markers van neuroinflammatie.

Genetische markers die relevant zijn voor de ziekte-indicatie:

Inclusief:

- * apolipoproteïne E4 (ApoE4),
- * TREM2 varianten, CD33 varianten, TMEM106b varianten, CLUSTERIN varianten.

Beeldvormingsbiomarkers (voor MD-cohorten - d.w.z. deelnemers met ZA) door:

- * MRI,
- * amyloïde-PET (in alle deelnemers met ZA).

Analyse van verkennende biomarkereindpunten van het onderzoek zal omvatten:

- * wijzigingen in niveaus van sTREM2 in plasma (alle cohorten) en CSF (van geselecteerde cohorten) na dosering ten opzichte van uitgangswaarde concentratie,
- * veranderingen in uitdrukking van de oppervlakteantigenen,
- * verband tussen biomarkers bij de uitgangswaarde, inclusief vaak voorkomende en zeldzame genetische varianten, geïdentificeerd door middel van whole genome sequencing (WGS) uitgevoerd op desoxyribonucleïnezuur gewonnen uit bloed, en veiligheid, PK, activiteit, immunogeniciteit, of andere biomarkereindpunten (relatie met activiteit is een eindpunt alleen voor het MD-deelnemerscohort - d.w.z. deelnemers met ZA),
- * verandering in de amyloïdebelasting zoals beoordeeld door amyloïde PET, alleen in het MD-deelnemerscohort (d.w.z. deelnemers met ZA),
- * veranderingen in markers van neuroinflammatie en ziekteproces in CSF en plasma.

Secundaire uitkomstmaten

Zie boven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is een degeneratieve hersenziekte en is de meest voorkomende oorzaak van dementie in de Verenigde Staten (VS) en treft ongeveer 5,5 miljoen Amerikanen. Wereldwijd leven 50 miljoen mensen met dementie, en deze prevalentie zal naar verwachting verdrievoudigen tegen 2050. Van de top 10 doodsoorzaken in de VS is AD de enige belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in de VS zonder geschikte behandelingen voor preventie, vertragen of genezen (Alzheimer's Association Report 2017).

Huidige therapieën voor AD zoals acetylcholinesteraseremmers (bijv. Donepezil) en N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonisten (bijv. Memantine) tonen slechts bescheiden en voorbijgaande voordelen aan cognitie en gedragsparameters bij AD-patiënten, maar vertragen of stoppen de progressie van de ziekte (Cummings, 2004). Gezien het grote aantal patiënten met de ziekte van Alzheimer en de verwachte toename van deze patiëntenpopulatie vanwege een langere levensverwachting en een belangrijke wereldwijde groei van de populatie ouderen, blijft een effectieve behandeling voor AD een dringende on vervulde medische behoefte.

Genetische studies bij mensen hebben erfelijke mutaties geïdentificeerd die ten grondslag liggen aan familiale vormen van AD, maar deze mutaties zijn zeldzaam (komen voor in minder dan 5% van alle gevallen). Meer recent hebben grote menselijke genetische associatiestudies genetische loci onthuld die het risico van gemeenschappelijke sporadische vormen van AD wijzigen (Tanzi, 2012). Interessant is dat veel van deze loci coderen voor eiwitten die voornamelijk tot expressie worden gebracht op aangeboren immuuncellen, waaronder microglia, macrofagen en dendritische cellen. Microglia zijn residente macrofagen van het centrale zenuwstelsel en hebben beschermende huishoudelijke functies, zoals het vergemakkelijken van de verwijdering van celresten door fagocytose, evenals de secretie van groeifactoren. In de loop van een neurodegeneratieve ziekte zoals AD kunnen deze cellen dus een belangrijke beschermende rol spelen wanneer ze op de juiste manier worden geactiveerd.

Het meest prominente microgliale gen dat het risico van veel voorkomende sporadische vormen van AD codeert voor het activeren van de receptor die tot expressie wordt gebracht op myeloïde cellen 2 (TREM2). TREM2 is een immunoglobuline-achtige receptor die voornamelijk tot expressie wordt gebracht op cellen van de myeloïde lijn, zoals macrofagen, dendritische cellen en microglia (Colonna, 2016). Er wordt gedacht dat TREM2 een sleutelrol speelt bij het moduleren van de aangeboren immuunrespons, zoals in reactie op bacteriën in de context van infectie of op stervende neuronen en ander puin in neurodegeneratieve aandoeningen, waaronder AD (Colonna, 2016).

Heterozygote mutaties in het TREM2-gen verhogen het risico op AD tot driemaal (Guerreiro, 2013; Jonsson, 2013) en verhogen de snelheid waarmee het hersenvolume krimpt (Rajagopalan, 2013). Zelfs personen zonder AD die een heterozygote TREM2-mutatie dragen, vertonen een verminderde cognitie in vergelijking met personen met 2 normale TREM2-allelen.

Recente genetische studies van muizen ondersteunen sterk een sleutelrol voor TREM2 in AD, waarbij verlies van TREM2 (door functionele mutaties en in knock-outmodellen) wordt geassocieerd met verhoogde pathologie (Cheng-Hathaway, 2018). Deze bevindingen suggereren mogelijke verbeteringen in de cognitieve functie onder pathologische omstandigheden met de toepassing van TREM2-agonistische antilichamen. Wang et al. (Wang, 2015) toonde aan dat in het 5xFAD transgene model van AD, deficiëntie in TREM2-functie de AD-pathologie

verergerde. Daaropvolgende studies gingen verder om de pathologische veranderingen te zien die werden waargenomen bij 5xFAD-muizen die 1 of beide kopieën van TREM2 missen, met een consistent defect in het vermogen van TREM2-mutante microglia om amyloïde plaques effectief te omringen en op te nemen (Wang, 2016; Yuan, 2016; Jay, 2017a). In deze TREM2-defecte microglia werd de vermindering van microglia per plaque geassocieerd met meer diffuse plaques en meer axonale schade door omliggende plaques.

Er is aangetoond dat TREM2-expressie de overleving, proliferatie en differentiatie van microgiale cellen verbetert en microgiale chemotaxis en fagocytose reguleert. In de context van AD-pathologie heeft TREM2-expressie invloed op de amyloïde pathologie, moduleert het neuritische dystrofie, tau-hyperfosforylering en -aggregatie en beïnvloedt het synaptisch en neuronaal verlies (Jay, 2017b). Bovendien is aangetoond dat TREM2 een belangrijke rol speelt bij het beperken van de ontwikkeling van peri-plaque tau-pathologieën (Leyns, 2019).

Samenvattend is het verlies van de TREM2-functie schadelijk, zoals aangetoond in genetische studies bij mensen en muizen, terwijl omgekeerd het activeren van TREM2 op microgiale cellen beschermend is tegen schade tijdens het neurodegeneratieproces.

De benadering van Alector Inc. is om TREM2-agonistische antilichamen te gebruiken om AD-pathologie te verbeteren door activering van het aangeboren immuunsysteem, waardoor de klaring en sekwestratie van de moleculaire factoren die pathologie veroorzaken, wordt verbeterd. Alector Inc. heeft TREM2 selectieve agonistische antilichamen gegenereerd die synergie vertonen met endogene liganden om AD te behandelen. Alector Inc. heeft vervolgens een gehumaniseerde therapeutische TREM2-antilichaamkandidaat, AL002, ontwikkeld met geoptimaliseerde agonistische activiteit. Zoals aangetoond in de gegevens van de pre-klinische onderzoeken van Alector Inc., kan het activeren van TREM2 AD-pathologie in vivo effectief onderdrukken om cognitieve achteruitgang in diermodellen te voorkomen. Voor zover bekend bij Alector Inc., is een anti-TREM2-agonistisch antilichaam niet eerder onderzocht in klinische onderzoeken bij mensen.

Alector Inc. stelt voor om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) profielen in plasma- en cerebrospinale vloeistof (CSF) en anti-drug antilichaam (ADA) reacties te evalueren bij normale gezonde volwassen deelnemers en patiënten met AD na intraveneuze (IV) toediening met AL002.

Zoals hierboven vermeld, spelen defecte TREM2-functies een centrale rol in de pathogenese van AD. Microglia zijn efficiënte sensoren voor veranderingen in de micro-omgeving van het centrale zenuwstelsel en er wordt verondersteld dat hun neuroprotectieve rol wordt aangetast tijdens het ouder worden (Mekka, 2018), een van de sterkste risicofactoren voor AD. Het is bekend dat TREM2 vereist is om de trofische functie van microgiale functies in de verouderende hersenen te behouden, en dierstudies hebben aangetoond dat er een overlap bestaat tussen

verouderd microglia-fenotype en microgliale moleculaire handtekeningen gevonden in AD-modellen (Krasemann, 2017). Deze typische handtekening van verouderde microglia omvat de TREM2-paden. In vitro-experimenten hebben aangetoond dat AL002 bindt aan de R47H-mutantvorm van TREM2, zoals geïllustreerd in paragraaf 4.1.2.3 van de Investigator's Brochure, waarmee wordt aangegeven dat AL002 de receptor kan activeren, zelfs in aanwezigheid van TREM2-coderingsvarianten die zijn geassocieerd met AD-risico. De reden voor het opnemen van een cohort met AD-patiënten die een R47H- of R62H-mutatie dragen, is het karakteriseren en vergelijken van de moleculaire signaturen van TREM2-mutatiedragers versus niet-dragers en hun reactie op behandeling met AL002 met bloed (plasma en witte bloedcellen [WBC] s.), CSF en imaging biomarkers. Dit kan een beter begrip van de functie van TREM2 bij AD mogelijk maken en zal het mogelijk maken om te evalueren of AD-patiënten anders reageren op behandeling met AL002 op basis van hun genetische status.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van AL002 toegediend in enkele oplopende doses bij gezonde deelnemers en meervoudige doses bij deelnemers met lichte tot matige ziekte van Alzheimer (ZA).

Onderzoeksopzet

Een fase I-onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, en immunogeniciteit van enkelvoudige en meervoudige doses AL002 bij gezonde deelnemers en bij deelnemers met lichte tot matige ziekte van Alzheimer.

Ongeveer 22 deelnemers worden ingeschreven in een van de twee groepen: L en M en ontvangen meerdere doses AL002 of placebo (nepmedicijn) rechtstreeks in het bloed.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep L In groep L nemen 12 deelnemers deel, waarvan ongeveer 10 deelnemers het onderzoeksgeneesmiddel ontvangen en 2 deelnemers placebo. Van de eerste twee deelnemers in groep L ontvangt de ene het onderzoeksgeneesmiddel en de andere placebo. Randomisatie bepaalt welke behandeling u krijgt. Groep M In groep M ontvangen alle 10 deelnemers het onderzoeksgeneesmiddel AL002 en krijgen geen deelnemers placebo. We zullen onderzoeksmedicijn of placebo toedienen - bij 2 bezoeken.

Inschatting van belasting en risico

Voor de studie moet u het studieziekenhuis 15 keer in 26 weken bezoeken. Een bezoek duurt ongeveer 4 uur.

- We zullen uw vitale functies meten - bij 15 bezoeken
- We zullen een lichamelijk onderzoek uitvoeren - bij 13 bezoeken
- We voeren een elektrocardiogram (ECG) uit - bij 5 bezoeken
- We zullen bloedmonsters verzamelen om:
 - o Bepaalt uw algemene gezondheid - bij 10 bezoeken, ongeveer 2 buisjes tegelijk
 - o Meet de hoeveelheid AL002 in uw bloed - bij 14 bezoeken, ongeveer 1 buis per keer
 - o Meet het effect van AL002 op uw lichaam - bij 14 bezoeken, ongeveer 1 buis per keer
 - o Voer Whole Genome Sequencing (WGS) uit - bij 1 bezoek, ongeveer 1 buis per keer
 - o Meet anti-drug antilichamen - bij 7 bezoeken, ongeveer 1 buis per keer
- We verzamelen urinemonsters om:
 - o Test uw algemene gezondheid - bij 3 bezoeken
 - o Voor een medicijnonderzoek moet het resultaat negatief zijn om door te gaan met de studie - bij 1 bezoek
 - o Voer een zwangerschapstest op urine uit, als u zwanger kunt worden, moet het resultaat negatief zijn (niet zwanger) om door te gaan met de studie - bij 7 bezoeken
- We zullen een alcohol-ademtest uitvoeren: wanneer u op dag 1 in het ziekenhuis incheckt om te zien of u de afgelopen 24 uur alcohol hebt gedronken. Het resultaat moet negatief zijn om door te gaan met de studie - bij 1 bezoek
- We zullen een neurologische beoordeling uitvoeren - bij 13 bezoeken
- We zullen oogonderzoeken uitvoeren - bij 2 bezoeken
- We zullen onderzoeksmedicijnen toedienen - bij 2 bezoeken
- We verzamelen monsters van hersenvocht - bij 2 bezoeken, ongeveer 3 buisjes tegelijk.
- We zullen u bij 13 bezoeken een Sheehan-STS (Suicidality Tracking Scale) vragenlijst laten invullen om suïcidale gedachten en gedragingen te beoordelen. Als u suïcidale gedachten heeft, bel dan de onderzoeksarts op het telefoonnummer dat op de eerste pagina van dit formulier wordt vermeld
- We zullen een mini-mentaal staatsexamen (MMSE) uitvoeren - bij 2 bezoeken
- We zullen een herhaalbare batterij uitvoeren voor de beoordeling van neuropsychologische status (RBANS) - bij 2 bezoeken
- We zullen een Clinical Dementia Rating (CDR) uitvoeren - bij 2 bezoeken
- We zullen een Brain MRI (magnetic resonance imaging) uitvoeren - bij 3 bezoeken
- We zullen een Amyloid PET-scan (positronemissietomografie) uitvoeren - bij 2 bezoeken
- We zullen een beoordeling van de gelijktijdige medicatie uitvoeren - bij 15 bezoeken
- We zullen u vragen over bijwerkingen - bij 15 bezoeken

Contactpersonen

Publiek

Alector Inc.

131 Oyster Point Blvd, Suite 600
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Alector Inc.

131 Oyster Point Blvd, Suite 600
South San Francisco CA 94080
US

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. Totale lichaamsgewicht tussen 50 en 120 kg, inclusief.
2. Klinische laboratoriumbeoordelingen (waaronder nuchtere chemie [ten minste 8 uur gevast], compleet bloedbeeld (CBC) en urineonderzoek) binnen de referentiewaarden voor het testlaboratorium, tenzij beschouwd als niet klinisch significant door de onderzoeker. Een telling van de gesegmenteerde neutrofielen en banden moeten worden uitgevoerd wanneer resultaten van de witte bloedcellen (WBC's) niet binnen de referentiewaarden zijn.
3. Negatieve test voor geselecteerde drugs bij het geschiktheidsonderzoek

(exclusief alcohol) en bij opname (testen bij opname omvatten alcohol ademtest). Een positief resultaat kan worden gecontroleerd door opnieuw te testen (maximaal een vals positief resultaat toegestaan) en kan naar besluit van de onderzoeker worden gecontroleerd.

4. Vrouwen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en ofwel chirurgisch steriel zijn (bijv. tubaocclusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie) of zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (orale anticonceptiepillen [OCP*s], langwerkende implanteerbare hormonen, injecteerbare hormonen, een vaginale ring of een spiraaltje [IUD]) vanaf het geschiktheidsonderzoek tot aan beëindiging van het onderzoek, inclusief de controleperiode gedurende ten minste 16 weken na de laatste dosis AL002, of postmenopauzaal zijn, gedurende * 12 maanden. Bij gezonde vrijwilligers zal de postmenopauzale status bevestigd worden via testen van follikel stimulerend hormoon (FSH) niveau (* 40 IE/ml) tijdens het geschiktheidsonderzoek; bij deelnemers met ZA zal de postmenopauzale status bevestigd worden aan de hand van de medische voorgeschiedenis met beoordeling van potentiële alternatieve oorzaken van het uitblijven van de menstruatie zoals klinisch geïndiceerd. Vrouwen die zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap komen ook in aanmerking.

5. Vruchtbare vrouwen (WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het geschiktheidsonderzoek en opname en bereid zijn om extra zwangerschapstests te ondergaan zoals vereist in het onderzoek.

6. Mannen moeten chirurgisch steriel zijn (> 30 dagen na de vasectomie zonder levensvatbaar sperma), zich onthouden, of indien betrokken bij seksuele relaties met een vruchtbare vrouw, dienen de deelnemer en zijn partner chirurgisch steriel te zijn (bijv. tubaocclusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie) of een aanvaardbare, zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken vanaf het geschiktheidsonderzoek tot aan beëindiging van het onderzoek, inclusief de controleperiode, gedurende ten minste 16 weken na de laatste dosis AL002. Aanvaardbare methoden van anticonceptie omvatten het gebruik van condooms en het gebruik van een effectief anticonceptiemiddel voor de vrouwelijke partner (vruchtbare vrouw) dat de volgende omvat: OCP*s, langwerkende implanteerbare hormonen, injecteerbare hormonen, een vaginale ring of een spiraaltje. Mannelijke deelnemers van wie de vrouwelijke partner postmenopauzaal is, en deelnemers die aan onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap doen komen ook in aanmerking. Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om geen sperma te doneren vanaf het geschiktheidsonderzoek tot aan beëindiging van het onderzoek, inclusief de controleperiode, gedurende ten minste 16 weken na de laatste dosis AL002.

Daarnaast, voor de MD-cohorten (d.w.z. deelnemers met de ZA):

9. Leeftijd van 50-85 jaar, inclusief.

10. De deelnemer moet in staat zijn om beoordelingen uit te voeren, alleen of met behulp van de onderzoekspartner (indien van toepassing), conform de plaatselijke richtlijnen.

11. Beschikbaarheid van een persoon (*onderzoekspartner*) die, naar het oordeel

van de onderzoeker, regelmatig en voldoende contact heeft met de deelnemer en in staat is om nauwkeurige informatie te verstrekken over de cognitieve en functionele vaardigheden van de deelnemer, ermee instemt om informatie te verstrekken tijdens bezoeken aan de kliniek, waarvoor partner input voor het invullen van de schaal nodig is, en die het nodige toestemmingsformulier ondertekent, conform de plaatselijke richtlijnen.

12. Klinische diagnose van waarschijnlijke dementie door de ziekte van Alzheimer op basis van National Institute on Aging Association Alzheimer criteria.

13. MMSE score bij geschiktheidsonderzoek van 16-28 punten, inclusief.

14. Clinical Dementia Rating-Global Score (CDR-GS) van 0.5, 1.0, of 2.0 bij geschiktheidsonderzoek.

15. Positieve amyloïde-PET-scan door kwalitatieve uitlezing, zoals gedefinieerd in de PET-beeldvormingsstatus.

16. Als al een cholinesterase-remmer en/of memantine behandeling wordt gebruikt voor de ziekte van Alzheimer, dan op een stabiele dosis gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan het geschiktheidsonderzoek. Er mag geen intentie zijn om te starten, stoppen, of de dosis te wijzigen van een behandeling voor de ziekte van Alzheimer gedurende het onderzoek.

Daarnaast, voor MD-cohort M (d.w.z. deelnemers met de ziekte van Alzheimer met een TREM2-mutatie):

17. De deelnemer moet minstens één van de TREM 2-mutaties dragen: R47H of R62H.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden binnen 16 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

2. Deelname aan een klinisch onderzoek binnen 30 dagen vóór randomisatie; gebruik van een experimentele orale behandeling binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vóór dag 1, afhankelijk van welke waarde het grootst is; of het gebruik van een biologische behandeling binnen 12 weken of 5 halfwaardetijden vóór dag 1, afhankelijk van welke waarde het grootst is.

Deelnemers die een experimentele behandeling hebben gekregen zonder halfwaardetijd, zoals een vaccin, moeten die behandeling ten minste 12 weken vóór dag 1 hebben afgerond. Deelnemers die een experimenteel vaccin hebben gekregen tegen een centraal zenuwstelsel (CZS)-doel, zoals bèta-amyloïde of tau, komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.

3. Elk niet-experimenteel vaccin binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie, tot 2 weken na de laatste dosis. Het is raadzaam dat potentiële deelnemers hun jaarlijkse griepvaccin zo vroeg mogelijk voorafgaand aan het griepseizoen ontvangen, en dan 2 weken wachten vóór randomisatie. Het is toegestaan om het jaarlijkse griepvaccin te krijgen tijdens het geschiktheidsonderzoek.

4. Chirurgische ingreep of ziekenhuisopname tijdens de 4 weken voorafgaand aan het geschiktheidsonderzoek.

5. Geplande procedure of operatie tijdens het onderzoek.
6. Bloedtransfusie in de 8 weken voorafgaand aan het geschiktheidsonderzoek.
7. Donatie of verlies van bloed (met uitzondering van de hoeveelheid bloed die wordt afgenomen tijdens procedures van het geschiktheidsonderzoek) als volgt: 50-499 ml bloed binnen 30 dagen of > 499 ml bloed binnen 56 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel.
8. Slechte toegang tot perifere aders.
9. Voorgeschiedenis van ernstige depressie (in de afgelopen 5 jaar) tenzij effectief behandeld bij inschrijving en voor de duur van het onderzoek, naar het oordeel van de onderzoeker. Voorgeschiedenis van schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, of bipolaire stoornis.
10. Alcohol- en/of drugsgebruik of afhankelijkheid (volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vijfde editie [DSM-5]) in de afgelopen 2 jaar.
11. Binnen de afgelopen 2 jaar, instabiele of klinisch significante cardiovasculaire ziekte (bijv. myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen van New York Heart Association klasse II of hoger).
12. Ongecontroleerde abnormale bloeddruk
 - a. Voor gezonde vrijwilligers, zoals geïndiceerd door aanhoudende systolische bloeddruk (BD) > 140 of < 90 mm Hg of diastolische bloeddruk > 90 of < 50 mm Hg in liggende houding bij het geschiktheidsonderzoek of opname. Dubbele beoordelingen zullen worden uitgevoerd en het gemiddelde van de 2 beoordelingen van bloeddruk wordt gebruikt om een deelnemer uit te sluiten.
 - b. Bij MD-deelnemers met ZA, aanhoudende diastolische bloeddruk > 95 mm Hg in zittende of liggende houding. Herhaalde meting voor geschiktheid is niet nodig voor deelnemers die meerdere doses krijgen.
13. De rusthartslag bij geschiktheidsonderzoek van > 100 of < 40 slagen per minuut.
14. Chronische nierziekte zoals geïndiceerd door een screening creatinineklaring < 30 ml/min, zoals berekend door het centraal laboratorium aan de hand van de Cockcroft Gault-formule, die < 30 ml/min blijft bij herhaalde test.
15. Verminderde leverfunctie zoals door in geschiktheidsonderzoek aangegeven aspartaat aminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) * 2 of totaal bilirubine * 1,5 x de bovengrens van normaal (ULN) dat boven deze limieten blijft bij hertesten door een licht verhoogd aanvankelijk resultaat of afwijkingen in de synthetische nierfunctietesten die naar het oordeel van de onderzoeker klinisch significant zijn.
16. Voorgeschiedenis van of momenteel bekend met, humaan immunodeficiëntievirus (hiv) infectie, hepatitis B of hepatitis C infectie die niet afdoende is behandeld naar oordeel van de onderzoeker.
17. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van infecties van het centrale zenuwstelsel (bijv. syfilis, ziekte van Lyme, of borreliosis, virale of bacteriële meningitis/encefalitis, hiv encefalopathie).
18. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van het centraal zenuwstelsel- of systemische auto-immuunziekten inclusief maar niet beperkt tot reumatoïde artritis, multiple sclerose, lupus erythematosus, anti-fosfolipide antilichaam

syndroom, de ziekte van Behçet.

19. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van uveïtis die medische interventie vereist, chronische ontsteking of degeneratieve aandoening van het oog, huidige ooginfectie, elke willekeurige lopende oogaandoening die injecteerbare medische behandeling vereist (bv. met ranibizumab of aflibercept voor maculadegeneratie), of een geplande invasieve oogoperatie tijdens de onderzoeksperiode.

20. Systemische, klinisch significante immuungecompromitteerde patiënten, vanwege aanhoudende effecten van geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

21. Positief voor hepatitis C-virus (HCV) antilichaam, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of een hiv-antilichaam.

22. Voorgeschiedenis van kanker, behalve:

- a. indien het waarschijnlijk kan worden genezen,
- b. niet actief wordt behandeld met een antikankerbehandeling of radiotherapie en, naar het oordeel van de onderzoeker, het niet waarschijnlijk is dat het in de volgende 3 jaar moet worden behandeld,
- c. er weinig kans is op terugkeer (met ondersteunende documentatie van de behandelend oncoloog, indien mogelijk),
- d. voor prostaatkanker of basaalcelcarcinoom, geen significante progressie in de afgelopen 2 jaar.
- e. afdoend geresecteerde plaveiselcelhuidkanker.

23. Bekende voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische, of andere overgevoeligheidsreacties op chimerische, menselijke, of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten.

24. Eerdere voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, met uitzondering van koortsstuipen in de kindertijd.

25. Als naar het oordeel van de onderzoeker een risico bestaat op suïcide.

26. Een ernstige medische aandoening of afwijking in klinische laboratoriumtesten die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veilige deelname van de deelnemer aan en de voltooiing van het onderzoek uitsluit.

27. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een afwijkend ecg dat klinisch significant is naar het oordeel van de onderzoeker, zoals volledig linkerbundeltakblok, tweede- of derdegraads hartblok, bewijs van voorafgaand myocardinfarct (tenzij als gevolg van een myocardinfarct dat meer dan 2 jaar vóór het geschiktheidsonderzoek optrad).

28. Voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen of risicofactoren voor ventriculaire ritmestoornissen zoals structurele hartziekte (bijv. ernstige systolische linkerventrikeldisfunctie, linkerventriculaire hypertrofie), coronaire hartziekte (symptomatisch of met ischemie aangetoond door diagnostische tests), klinisch significante afwijkingen in de elektrolyten (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie) of familiale voorgeschiedenis van onverklaard overlijden of lang-QT-syndroom.

29. Huidige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen, naar oordeel van de onderzoeker.

30. Immunosuppressie veroorzaakt door ziekte (zoals hiv) of medicijnen, immunosuppressieve therapie (zoals langdurige systemische behandeling met

corticosteroïden) binnen 12 maanden vóór de screening gedurende de gehele onderzoeksperiode.

31. Meer dan 5 sigaretten, 1 sigaar of 1 pijp roken per dag.

32. Contra-indicatie voor lumbaalpunctie van de dura, waaronder coagulopathie, gelijktijdige antistollingsmiddelen (met uitzondering van de bloedplaatjesremmer zoals aspirine of clopidogrel), trombocytopenie, of andere factor die veilige lumbaalpunctie uitsluit naar oordeel van de onderzoeker.

Daarnaast, voor SAD-cohorten (d.w.z. gezonde volwassenen):

33. QT-interval gecorrigeerd met formule van Fridericia (QTcF) > 450 msec aangetoond door ten minste 2 ecg's > 30 minuten na elkaar.

34. Het gebruik van enige voorgeschreven medicatie is niet toegestaan (tenzij besproken en overeengekomen met de sponsor en de hoofdonderzoeker) ten minste 30 dagen voorafgaand aan opname in het klinisch onderzoekscentrum tot opvolging. Het gebruik van alle zonder recept verkrijgbare medicatie, vitaminepreparaten en andere voedingssupplementen of kruidengeneesmiddelen (bijv. St. Janskruid) is niet toegestaan (tenzij besproken en overeengekomen met de sponsor en de hoofdonderzoeker) gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan opname in het klinisch onderzoekscentrum tot opvolging. Het gebruik van paracetamol/acetaminofen (tot 2000 mg/dag) is toegestaan voor de behandeling van hoofdpijn of andere pijn. Andere medicatie voor de behandeling van bijwerkingen mag alleen worden voorgeschreven als de onderzoeker dit nodig acht.

Daarnaast, voor de MD-cohorten (d.w.z. deelnemers met de ziekte van Alzheimer):

35. Niet in staat zijn om toestemming te geven in overeenstemming met de lokale regelgeving, richtlijnen en de onafhankelijke ethische commissie (Independent Ethics Committee, IEC) of de institutionele toezichtsraad (Institutional Review Board, IRB).

36. Dementie door een andere aandoening dan de ziekte van Alzheimer, waaronder, maar niet beperkt tot, fronto-temporale dementie, ziekte van Parkinson, dementie met Lewy-lichaampjes, ziekte van Huntington, of vasculaire dementie.

37. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een klinisch evidente vasculaire ziekte die mogelijk de hersenen aantast (bijv. klinisch ernstige stenose van de halsslagader, vertebrale stenose of plaque; aorta-aneurysma; intracraniaal aneurysma; cerebrale hemorrhagie; arterioveneuze misvorming) dat naar het oordeel van de onderzoeker invloed heeft op de cognitieve functie.

38. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van beroerte in de afgelopen 2 jaar of gedocumenteerde voorgeschiedenis van transiënte ischemische aanval binnen de afgelopen 12 maanden.

39. Voorgeschiedenis van ernstige, klinisch significante (aanhoudende neurologische uitval of structureel hersenletsel) CZS trauma (bijv. hersenkneuzing).

40. Niet kunnen verdragen van MRI-procedures of contra-indicatie voor MRI, waaronder, maar niet beperkt tot, aanwezigheid van pacemakers (met uitzondering van MRI-veilige pacemakers), aneurysmaclips, kunstmatige hartkleppen, oorimplantaten, of andere metalen voorwerpen in de ogen, huid, of die een contra-indicatie zouden vormen voor een MRI-scan; of andere klinische voorgeschiedenis of bevinding van onderzoek waaruit blijkt dat, naar het

oordeel van de onderzoeker, het en potentieel gevaar vormt in combinatie met MRI.

41. Bewijs door MRI van:

- a. meer dan twee lacunaire infarcten,
- b. elk territoriaal infarct $> 1 \text{ cm}^3$, of
- c. significante FLAIR hyperintense laesies in het witte stof in de hersenen die, naar het oordeel van de onderzoeker, kunnen bijdragen aan cognitieve disfunctie.

42. Alle andere ernstige of onstabiele medische aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker of sponsor, naar verwachting erger zal worden, zal herhalen, of dusdanig zal veranderen waardoor het een speciaal risico zal vormen voor de deelnemer, de beoordeling van de klinische of mentale status van de deelnemer in aanzienlijke mate zal bevoordelen, en het vermogen van deelnemers om de onderzoeksbeoordelingen te voltooien zal verstoren, of waarvoor het equivalent van institutionele of ziekenhuiszorg nodig zal zijn.

43. Verblijf in een professionele verpleegkundige faciliteit zoals een verpleeghuis of instelling voor langdurige zorg. Deelnemers die verblijf in deze faciliteiten nodig zullen hebben tijdens het onderzoek kunnen doorgaan met het onderzoek, en worden opgevolgd voor werkzaamheid en veiligheid, mits hij/zij een onderzoekspartner heeft die voldoet aan de minimale vereisten.

44. De volgende geneesmiddelen zijn verboden als dagelijkse behandeling vanaf 1 maand voorafgaand aan het geschiktheidsonderzoek tot aan het einde van het onderzoek. Ze zijn echter op elk moment tijdens het onderzoek toegestaan op sporadische basis en zo nodig, op voorwaarde dat er geen dosis wordt ingenomen binnen 2 dagen vóór een neurocognitieve beoordelingen:

- a. typische antipsychotische of neuroleptische medicatie,
- b. narcotische analgetica,
- c. sedatieve, hypnotische, of benzodiazepine medicatie,
- d. tricyclische antidepressiva,
- e. elke sederende antihistaminicum (difenhydramine of andere soortgelijke zonder recept verkrijgbaar antihistaminicum).

45. QT-interval gecorrigeerd met formule van Fridericia (QTcF) $> 470 \text{ msec}$ aangetoond door ten minste 2 ecg's > 30 minuten tussentijd voor mannelijke deelnemers en QT-interval gecorrigeerd met formule van Fridericia (QTcF) $> 480 \text{ msec}$ aangetoond door ten minste 2 ecg's > 30 minuten tussentijd voor vrouwelijke deelnemers.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-02-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AL002
Generieke naam:	AL002

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR201900020630-NL
CCMO	NL71749.056.19