

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis en open-label meervoudige dosis ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intrathecaal toegediende ALN-APP bij volwassen patiënten met de vroege ziekte van Alzheimer (EOAD)

Gepubliceerd: 17-01-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508363-79-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Part A Hoofddoelstellingen: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige intrathecale (IT) doses ALN-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALN-APP-001

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

Dementie, geheugenverlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALN-APP, Alzheimer, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel A - Periode met enkelvoudige dosis:

Het beoordelen van de frequentie van bijwerkingen. De veiligheid zal ook worden beoordeeld door middel van vitale functies, lichamelijke onderzoeken, neurologische beoordeling, ernstbeoordeling van cognitie en zelfmoord, neuroimaging, elektrocardiogrammen (ECG's) en klinische laboratoriumbeoordelingen.

Deel B - Periode met meervoudige dosis:

Het beoordelen van de frequentie van bijwerkingen. De veiligheid zal ook worden beoordeeld door middel van vitale functies, lichamelijke onderzoeken, neurologische beoordeling, ernstbeoordeling van cognitie en zelfmoord en klinische laboratoriumbeoordelingen.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A - Periode met enkelvoudige dosis:

Verandering ten opzichte van de baseline in CSF sAPP α en sAPP β en beoordeling van PK-parameters van ALN-APP en potentiële metabolieten in plasma (gebied onder de concentratie-tijdcurve [AUC], maximale plasmaconcentratie [C_{max}]), urine (fractie uitgescheiden in de urine [f_e]) en CSF (concentratie op tijdstip 't' [C_t]).

Deel B - Periode met meervoudige dosis:

Verandering ten opzichte van de baseline in CSF sAPP α en sAPP β en beoordeling van PK-parameters van ALN-APP en potentiële metabolieten in plasma (gebied onder de concentratie-tijdcurve [AUC], maximale plasmaconcentratie [C_{max}]) en CSF (concentratie op tijdstip 't' [C_t]).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 1-onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis en open-label meervoudige dosis is opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intrathecaal toegediende ALN-APP bij volwassen patiënten met de vroege ziekte van Alzheimer (EOAD) te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508363-79-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Part A

Hoofddoelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige intrathecale (IT) doses ALN-APP bij volwassen patiënten met EOAD

Part B

Hoofddoelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige IT doses ALN-APP bij volwassen patiënten met EOAD

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelig, voor het eerst bij mensen uitgevoerd fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van intrathecaal toegediend ALN-APP bij volwassen patiënten met EOAD. Deel A zal een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode met enkelvoudige oplopende dosis (SAD) zijn en deel B zal een open-labelperiode met een meervoudige dosis zijn, met patiënten die eerder deelnamen aan deel A of hun vervangers die mogen deelnemen deel B.

Aan elke patiënt in deel A zal een enkelvoudige dosis onderzoeksmiddel (ALN-APP of placebo) worden toegediend. Aanvankelijk zullen 2 schildwachtpatiënten gedurende ten minste 15 dagen worden gemonitord, voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel aan de overige patiënten in de respectievelijke dosiscohort. De beslissing om door te gaan met toediening in het volgende cohort en de daadwerkelijk toe te dienen dosis zal worden bepaald door de veiligheidsbeoordelingscommissie (SRC) op basis van postdosis veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens gedurende ten minste maand 1, naast de beschikbare PD- en andere gegevens.

In deel B kunnen maximaal 3 ALN-APP-doseringsschema's worden beoordeeld. Het dosisregime omvat: (1) het toegediende dosisniveau en (2) de dosisfrequentie. De toediening in deel B kan beginnen als de SRC het dosisschema voor het eerste cohort aanbeveelt op basis van beoordeling van cumulatieve veiligheidsgegevens en beschikbare PD-gegevens van ten minste 3 cohorten in deel A, tot ten minste het bezoek van maand 3. Deel B kan starten terwijl de follow-up en/of toediening in bepaalde cohorten in deel A aan de gang is.

De SRC zal doorlopend beoordelingen uitvoeren van de veiligheid, verdraagbaarheid en beschikbare PK- en PD-gegevens die tijdens het onderzoek zijn verzameld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A van het onderzoek zullen vier opeenvolgende dosisniveaucohorten worden ingeschreven, waarbij elke proefpersoon een enkelvoudige dosis onderzoeksmiddel of een placebo krijgt. Proefpersonen die zijn ingeschreven in groep 1 en 2 zullen 4:2 worden gerandomiseerd naar ALN-APP versus placebo. Proefpersonen in groep 3 en 4 worden 6:2 gerandomiseerd naar ALN-APP versus placebo. Elke proefpersoon krijgt een enkele dosis.

Groep: 1 Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 25 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 4:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 6

Groep: 2 Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 75 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 4:2

Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 6 Groep: 3 Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 225 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 6:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 8 Groep: 4 Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 600 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 6:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 8 Groep: Optioneel Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 900 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 6:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 8 Groep: Optioneel Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): 1200 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 6:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 8 Groep: Optioneel Geplande dosis onderzoeksmiddel (mg): < 1200 Verhouding onderzoeksmiddelen:placebo: 6:2 Totaal aantal patiënten binnen groep wereldwijd: 8 Voor elke dosisverhoging wordt de beslissing om door te gaan met toediening in het volgende cohort en de daadwerkelijk toe te dienen dosis bepaald door de SRC, gebaseerd op de beoordeling van veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens na ten minste maand 1, evenals RBANS-score na maand 1, CBC met differentieel en CSF sAPP α - en sAPP β -niveaus tot en met dag 15, van ten minste 5 patiënten voor cohort 1 en 2 (6 patiënten/cohort) en ten minste 6 patiënten voor de overige cohorten (8 patiënten/cohort), cumulatieve veiligheidsgegevens (bijv. als een veiligheidssignaal wordt waargenomen, kan op aanbeveling van het SRC een de-escalatiecohort worden gestart) en beschikbare PK- en PD-gegevens. De daadwerkelijk toe te dienen dosis kan worden gewijzigd (hoger, lager of gelijk, maar niet meer dan 3-voudig hoger dan de vorige dosis) ten opzichte van de geplande doses op basis van opkomende veiligheids-, PK- en PD-gegevens uit voorgaande cohorten. De daadwerkelijke dosis van de optionele cohorten zal een 1,5-voudige verhoging niet overschrijden ten opzichte van de hoogste eerder geteste dosis, en geen enkele dosis zal de maximale dosis van 1200 mg overschrijden. Tijdens deel B krijgt de proefpersoon een herhaalde dosis over een periode van 12 maanden. Het dosisniveau en de frequentie zullen gebaseerd zijn op beoordeling van de gegevens van deel A. Geen enkele dosis in deel B zal de hoogste dosis in deel A overschrijden. Geïnformeerde toestemming voor deel B zal afzonderlijk aan de proefpersoon worden gevraagd.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen nemen gedurende 14 maanden deel aan deel A van het onderzoek. De proefpersonen zullen vaker dan normaal naar het ziekenhuis moeten komen en aanvullende tests ondergaan. Deze omvatten lichamelijk en neurologisch onderzoek, ECG's, zwangerschapstests, urine/bloed/speekseltests en vragenlijsten. Proefpersonen krijgen medicatie via intrathecale injectie en proefpersonen mogen bij aanvang of tijdens het onderzoek niet zwanger zijn.

Naast deze interventies bestaat deelname aan dit onderzoek uit bloedafnames (venapunctie) en in de loop van 14 maanden wordt tijdens 10 bezoeken 181 ml bloed afgenomen. Daarnaast zullen er monsters van 20 ml cerebrospinaal vocht (CSF) worden verzameld.

De onderzoeksmedicatie, ALN-APP, is niet eerder bij mensen toegediend. Het is daarom niet bekend welke risico's eraan verbonden zijn. Maar zoals bij alle onderzoeksmedicatie kan de proefpersoon een allergische reactie krijgen. Deze omvat de volgende symptomen: netelroos, uitslag, jeuk, blozen, zwelling van de

lippen, tong of keel, plotselinge kortademigheid, verminderd bewustzijn, misselijkheid, braken, daling van de bloeddruk.

De onderzoeksmedicatie wordt toegediend via een naald die tussen twee lumbale botten in de onderrug van de proefpersoon wordt ingebracht: Hoewel dit een relatief veilige procedure is, kunnen er mogelijk kleine en grote complicaties optreden, zelfs wanneer standaardprocedures worden gevolgd en de juiste techniek wordt gebruikt. Deze complicaties zijn onder meer: hoofdpijn, ongemak of pijn in de rug, radiculair symptomen, bloeding, infectie, in zeldzame gevallen bloeding in de hersenen en ontwikkeling van tumoren onder de huid.

Er kunnen andere risico's zijn, afhankelijk van de specifieke medische aandoening van de proefpersoon, waaronder:

- Allergiegerelateerde reacties
- ECG-risico's: huidirritatie is zeldzaam, maar kan optreden door de gebruikte elektroden of gel.
- Risico's PET-scan: we gebruiken radioactieve stoffen die de gezondheid van de proefpersoon kunnen schaden
- Risico's van een MRI
- Risico's van een Lumbar punctie

Wetenschappelijk bewijs dat in de afgelopen 3 decennia is gegenereerd, impliceert dat amyloïde bèta (A β) aggregatie als een vroege gebeurtenis is in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer (AD). Er zijn aanwijzingen dat vermindering van de productie van APP en daarmee de reductie van stroomafwaartse afbraakproducten van APP, zoals A β , een effectieve behandelingsstrategie kan zijn voor AD.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge MA 02142
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)

Inclusiecriteria voor deelnemers in deel A en vervangende patiënten in deel A en B:

1. Man of vrouw, 18 jaar of ouder op het moment van geïnformeerde toestemming
2. Personen met lichte cognitieve stoornis of lichte dementie als gevolg van EOAD, bij wie de ziekte begon op de leeftijd < 65 jaar en de diagnose AD is bevestigd door CSF-biomarkers of positieve PET-amyloïdbeeldvorming
3. CDR globale score 0,5 of 1,0 en Mini Mental State Examination (MMSE) > 20
4. In staat en bereid om aan alle studie-eisen te voldoen: voldoende ondersteunende psychosociale omstandigheden, in staat om magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-scans te ondergaan en deze te verdragen, body mass index (BMI) ≥ 18 en ≤ 34 kg/m² bij het keuringsbezoek, in staat om LP te verdragen en PET te ondergaan
5. De patiënt is in staat om de onderzoeksvereisten te begrijpen en is bereid en in staat om hieraan te voldoen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Inclusiecriteria voor deelnemers die overstappen van deel A naar deel B:

1. In staat en bereid om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten, naar het oordeel van de onderzoeker, inclusief reizen naar onderzoekscentrum, procedures, metingen en bezoeken, inclusief voldoende ondersteunende psychosociale omstandigheden, in staat om magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-scans te ondergaan en deze te verdragen, in staat LP te verdragen en PET te ondergaan

2. De patiënt is in staat om de onderzoeksvereisten te begrijpen en is bereid en in staat om hieraan te voldoen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor deelnemers in deel A en vervangende patiënten in deel A en B:

1. Niet-Alzheimerdementie
2. Heeft een of meer van de volgende laboratoriumparameterbeoordelingen bij keuring: Alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN), totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN, internationale genormaliseerde verhouding (INR) $> 1,4$, aantal bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{l}$, absoluut aantal neutrofielen $<$ ondergrens van normaal (LLN) in cellen/ μl of absoluut aantal lymfocyten $<$ LLN in cellen/ μl en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
3. Klinisch significante ECG-afwijkingen bij keuring
4. Heeft een systolische bloeddruk $> 150 \text{ mmHg}$ en/of een diastolische bloeddruk $> 90 \text{ mmHg}$ na 10 minuten rust bij keuring
5. Heeft een gekende actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
6. Heeft een actieve ernstige infectie met acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
7. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of apparaat binnen 6 maanden van keuring of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel
8. Het gebruik van de volgende medicatie is verboden, tenzij de dosis stabiel is geweest gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de keuring en het dosisschema naar verwachting niet zal veranderen tijdens het onderzoek: antidepressiva, antipsychotica, anxiolytica, benzodiazepines, acetylcholinesteraseremmers, memantine
9. Aanvullend gebruik (bijv. coënzym Q10, vitaminen, creatine), tenzij stabiele dosis gedurende 6 weken voorafgaand aan de keuring
10. Bloedplaatjesaggregatieremmers of antistollingsbehandeling binnen 28 dagen voorafgaand aan keuring of verwacht gebruik tijdens het onderzoek
11. Orale koolzuuranhydraseremmers
12. Behandeling met amyloïd-targeting antilichaam in de laatste 3 jaar voorafgaand aan de keuring
13. Behandeling met andere IT toegediend medicatie in de laatste 1 jaar voorafgaand aan de keuring
14. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële therapie vereist
15. Voorafgaande behandeling met een siRNA of antisense oligonucleotide (ASO)
16. Enige geschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of experimentele

hersenchirurgie

17. Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van CSF of een geïmplanteerde CZS-katheter
18. Enige aandoening, inclusief EOAD-gerelateerde symptomen, die het schrijven of uitvoeren van beoordelingen zou verhinderen
19. Zelfmoordpoging, suïcidale ideatie met een plan waarvoor ziekenhuisopname en/of verandering van zorgniveau nodig was binnen 12 maanden voorafgaand aan de keuring
20. Enige aandoening die het risico op meningitis verhoogt (bijv. immunodeficiënte toestand)
21. Geschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie
22. Een medische voorgeschiedenis van hersen- of spinale ziekte die het LP-proces, de CSF-circulatie of veiligheidsbeoordeling zou kunnen verstoren
23. Voorgeschiedenis van ongecontroleerde aanvallen in de laatste 6 maanden voorafgaand aan de keuring
24. Ziekenhuisopname voor een grote medische of chirurgische ingreep
25. Klinisch relevante hematologische, lever-, hart- of nierziekte of gebeurtenis
26. Geschiedenis van intolerantie voor IT-injectie(s)
27. Is niet bereid om tijdens de onderzoeksperiode aan de anticonceptievoorschriften te voldoen
28. Vrouwelijke patiënt is zwanger, plant een zwangerschap of geeft borstvoeding en heeft een voorgeschiedenis van drugs-/chemische stoffen- of alcoholmisbruik

Uitsluitingscriteria voor deelnemers die overstappen van deel A naar deel B:

1. Heeft een van de volgende laboratoriumparameterbeoordelingen bij keuring: internationale genormaliseerde verhouding (INR) $> 1,4$, aantal bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{l}$, absoluut aantal neutrofielen $<$ ondergrens van normaal (LLN) in cellen/ μl of absoluut aantal lymfocyten $<$ LLN in cellen/ μl
2. Klinisch significante ECG-afwijkingen bij keuring
3. Heeft een systolische bloeddruk > 150 mmHg en/of een diastolische bloeddruk > 90 mmHg na 10 minuten rust
4. Heeft een gekende actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
5. Heeft een actieve ernstige infectie met acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
6. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of apparaat binnen 6 maanden van keuring of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel
7. Het gebruik van de volgende medicatie is verboden, tenzij de dosis stabiel is geweest gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de keuring en het dosisschema naar verwachting niet zal veranderen tijdens het onderzoek: antidepressiva, antipsychotica, anxiolytica, benzodiazepines, acetylcholinesteraseremmers, memantine
8. Aanvullend gebruik (bijv. coënzym Q10, vitaminen, creatine), tenzij stabiele dosis gedurende 6 weken voorafgaand aan de keuring

9. Bloedplaatjesaggregatieremmers of antistollingsbehandeling binnen de 28 dagen voorafgaand aan de keuring
10. Zelfmoordpoging, suïcidale ideatie met een plan waarvoor ziekenhuisopname en/of verandering van zorgniveau nodig was binnen 12 maanden voorafgaand aan de keuring, risico op meningitis, bloedingsdiathese of coagulopathie, voorgeschiedenis van hersen- of ruggenmergziekte, ongecontroleerde aanvallen in de afgelopen 6 maanden, ziekenhuisopname voor een grote medische of chirurgische ingreep, niet bereid om te voldoen aan de anticonceptievoorschriften, vrouwelijke patiënte is zwanger, plant een zwangerschap of geeft borstvoeding en misbruik van drugs/chemische stoffen of alcohol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-10-2022
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
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
CTIS	CTIS2023-508363-79-00
EudraCT	EUCTR2021-003198-74-NL
CCMO	NL79863.000.22