

Een multicenter, lange termijn uitbreidingsonderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AL002 bij deelnemers met de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 10-01-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506872-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen van dit aanvullende fase 2 LTE-onderzoek (zie tabel 1) zijn het beoordelen van de veiligheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Geestelijke achterstandsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53422

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AL002-LTE

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alector

Overige ondersteuning: Alector

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AL002, Alzheimer, Dementie, TREM2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstellingen: zie hierboven

Primaire eindpunten:

- Incidentie van AE's, inclusief AESI's en SAE's
- Vitale functies, klinische laboratoriumresultaten en incidentie van bevindingen van fysieke, neurologische, oftalmologische onderzoeken en ECG
- C-SSRS
- MRI-afwijkingen
- Beoordeel het effect van dosistitratie op ARI

Secundaire uitkomstmaten

verkennende doelstellingen: zie hierboven

verkennende eindpunten:

- CDR-SB
- MMSE
- RBANS-update
- ADAS-Cog13

-ADCS-ADL-MCI

- ADCOMS

- Niveaus van sTREM2 in CSF en/of plasma

- Niveaus van biomarkers gerelateerd aan microglia-functie in CSF en/of plasma

(bijv. CSF1R, IL1RN, osteopontin, YKL 40)

- Niveaus van biomarkers gerelateerd aan AD-pathologie in CSF en/of plasma

(bijv. A β 40, A β 42, pTau, tTau)

- Niveaus van biomarkers voor neurodegeneratie in plasma en/of CSF, bijv. NfL

- Hersenvolume, beoordeeld met volumetrische MRI

- Hersenpathologische tau-belasting zoals beoordeeld door longitudinale tau-PET

voor deelnemers die ermee instemmen om alleen deel te nemen aan de optionele
beoordeling

Hersenyumloïdebelasting zoals beoordeeld door longitudinale amyloïde

PET-scanning voor deelnemers die ermee instemmen om alleen deel te nemen aan de
optionele beoordeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De wereldwijde prevalentie van dementie zal naar verwachting in 2050 de 130 miljoen overschrijden. De ziekte van Alzheimer (AD) is een degeneratieve hersenziekte en is de meest voorkomende oorzaak van dementie in de VS, die vanaf 2019 ongeveer 5,8 miljoen Amerikanen treft. Huidige therapieën voor AD, zoals acetylcholinesteraseremmers (bijv. donepezil) en N-methyl-D-aspartaatreceptorantagonisten (bijv. memantine), vertonen slechts bescheiden en tijdelijke voordelen voor cognitieve- en gedragsparameters bij AD-patiënten, maar vertragen of stoppen de progressie van de ziekte niet. Menselijke genetische studies hebben geërfde mutaties geïdentificeerd die ten grondslag liggen aan familiale vormen van AD, maar deze mutaties zijn zeldzaam

en komen voor in minder dan 5% van alle gevallen. Meer recentelijk hebben grote menselijke genetische associatiestudies genetische loci onthuld die het risico op veel voorkomende sporadische vormen van AD veranderen. Veel van deze loci coderen voor eiwitten die voornamelijk tot expressie worden gebracht op aangeboren immuuncellen, waaronder microglia, die residente macrofagen van het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn en beschermende huishoudelijke functies vervullen, zoals het vergemakkelijken van het opruimen van celresten door fagocytose, het in stand houden van synapsen en het afscheiden van groeifactoren. In de loop van neurodegeneratieve ziekten zoals AD kunnen deze cellen dus een belangrijke beschermende rol spelen als ze op de juiste manier worden geactiveerd. Het meest prominente microgliale gen dat het risico van veel voorkomende sporadische vormen van AD wijzigt, codeert voor een activerende receptor die tot expressie wordt gebracht op myeloïde cellen 2 (TREM2). De benadering van Alector is om een **TREM2-agonistisch antilichaam 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.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506872-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen van dit aanvullende fase 2 LTE-onderzoek (zie tabel 1) zijn het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op langetermijn van het IMP in drie mogelijke doses (d.w.z. 15 mg/kg, 40 mg/kg en 60 mg/kg) en het beoordelen van het effect van dosistitratie op de incidentie en ernst van aan amyloïde gerelateerde scanafwijkingen (amyloid-related imaging abnormality, ARIA). De verkennende doelstellingen van dit AL002-LTE-onderzoek zijn het beoordelen van de werkzaamheid van het IMP en biomarkers middels klinische resultaatbeoordelingen (clinical outcome assessments, COA's).

Onderzoeksofzet

Dit is een fase 2, gerandomiseerd uitbreidingsonderzoek met geblindeerde dosis op de lange termijn (long-term extension, LTE) met parallelle groepen in meerdere centra, ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van AL002 bij deelnemers met AD. Het onderzoek is een wereldwijd onderzoek in meerdere centra waaraan deelnemers meedoen die de geplande behandelingsperiode in AL002-2 (hoofdonderzoek) hebben afgerond.

Screening/baseline (day -28 to -1): consent procedure en screening

Behandelperiode: dag 1/week 1 tot week 49: elke 4 weken wordt IP per infuus toegediend. Alle deelnemers die in de parent study placebo kregen, krijgen nu IP volgens een titratie-algoritme.

EOT bezoek: 8 weken na laatste visite week 49.

De studie is dubbelblind voor dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AL002 is a recombinant humanized monoclonal antibody, which is an agonistic TREM2 monoclonal antibody.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- 20 visits, w.o. screening en EOT visite, 13 studievizites (waarbij IP wordt toegediend) en 5x een kort bezoek voor een MRI
- het beantwoorden van vragenlijsten, wat confronterend/een psychische belasting kan zijn
- de optionele procedures: 2x CSF, 2x TAU pet scan, 2x amyloid PET scan. Patient kan besluiten hier helemaal niet aan deel te nemen of aan bepaalde procedures wel, andere niet.
- 5 MRI scans
- bloedafnames zoals bij E6 beschreven.

IP gerelateerde risico's:

m.n. ARIA gerelateerd. Verder:

- hoofdpijn
- misselijkheid
- infectie van de bovenste luchtwegen
- pijn waar naalden de huid zijn binnengedrongen
- rugpijn
- braken
- duizeligheid
- tintelend gevoel op de huid
- hoofdpijn na lumbaalpunctie.
- infusiegerelateerde reacties
- vermoeidheid

Risico's gerelateerd aan de volgende procedures:

- bloedafname
- Lumbaalpunctie
- ongemak tijdens beeldvormende scans
- straling
- risico op het ontwikkelen van AB's
- infusierisico's
- oogonderzoek risico's
- allergische reacties
- psychologische risico's
- privacyrisico's.

Contactpersonen

Publiek

Alector

131 Oyster Point Blvd suite 600
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Alector

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. De deelnemer heeft de geplande behandelingsperiode in het AL002-2-onderzoek afgerond. Afronding van de geplande behandelingsperiode wordt gedefinieerd als elke deelnemer die het IMP niet voortijdig en definitief heeft stopgezet in het AL002-2-onderzoek.
2. De deelnemer is bereid en in staat geïnformeerde toestemming te geven. In het geval lokale voorschriften deelname toestaat van deelnemers die beschouwd worden als het niet kunnen verlenen van geïnformeerde toestemming, moet een

wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger namens hem of haar geïnformeerde toestemming geven en moet de deelnemer instemming geven, in overeenstemming met de lokale voorschriften, richtlijnen, en institutionele beoordelingscommissie of de onafhankelijke ethische commissie.

3. De deelnemer heeft een beschikbare persoon (*onderzoekspartner*) die naar het oordeel van de onderzoeker regelmatig en voldoende contact heeft met de deelnemer (bijv. ten minste 10 uur per week persoonlijk contact) en in staat is om nauwkeurige informatie te geven over de cognitieve en functionele vaardigheden van de deelnemer, akkoord gaat met het verstrekken van informatie tijdens bezoeken aan het ziekenhuis (als input van partner nodig is voor het invullen van vragenlijsten) en het benodigde toestemmingsformulier ondertekent.

a. De onderzoekspartner moet toereikende cognitieve capaciteit hebben, naar het oordeel van de onderzoeker, om nauwkeurig verslag te doen van de gedrags-, cognitieve en functionele vaardigheden van de deelnemer. De algemene gezondheid van de onderzoekspartner moet dusdanig goed zijn, naar het oordeel van de onderzoeker, dat het behoud van hetzelfde niveau van interactie met de deelnemer en deelname aan onderzoeksprocedures gedurende de hele duur van het onderzoek waarschijnlijk is.

b. Alles dient in het werk te worden gesteld om gedurende de hele duur van het onderzoek dezelfde onderzoekspartner te laten deelnemen en om dezelfde onderzoekspartner als in het hoofdonderzoek te hebben.

4. De deelnemer en onderzoekspartner spreken de taal van de gebruikte testen in het onderzoekscentrum vloeiend, naar het oordeel van het centrumpersoneel.

5. De deelnemer is bereid en in staat om alle aspecten van het onderzoek uit te voeren (waaronder MRI, optionele LP, genotypering en optionele PET-scan, indien toepassing). De deelnemer dient in staat te zijn om beoordelingen uit te voeren, alleen of met behulp van de onderzoekspartner.

6. De deelnemer heeft toereikende visuele en auditieve scherpte, naar het oordeel van de onderzoeker, voldoende voor het uitvoeren van de neuropsychologische testen (corrigerende lenzen en gehoorapparaten zijn toegestaan).

7. De deelnemer gaat ermee akkoord om geen bloed of bloedproducten voor transfusie te doneren tijdens de duur van het onderzoek en gedurende 1 jaar na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Inclusiecriteria alleen voor deelnemers aan de optionele beoordeling van tau-PET-scan met [18F]MK-6240:

8. Deelnemer heeft geen overmatige blootstelling aan straling gehad voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, zoals gedefinieerd door lokale normen.

9. [18F]MK-6240 is beschikbaar voor het PET-scancentrum op basis van distributienetwerk van de fabrikant en lokale regelgeving.

Inclusiecriteria alleen voor deelnemers aan de optionele beoordeling van longitudinale amyloïde PET-scan:

10. Deelnemer heeft geen overmatige blootstelling aan straling gehad voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, zoals gedefinieerd door lokale normen.

11. Een goedgekeurde amyloïde radiotracer is beschikbaar voor het PET-scancentrum op basis van distributienetwerk van de fabrikant en lokale

regelgeving.

12. Voor deelname thuis en in het ziekenhuis moet de deelnemer de taalvaardigheid hebben om de voorgestelde beoordelingen en andere klinische beoordelingsvragenlijsten in te vullen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die door de onderzoeker of volgens lokale regelgeving niet geacht worden in staat te zijn om toestemming of instemming te geven.
2. Deelnemers die om veiligheidsredenen voortijdig en definitief gestopt zijn met de behandeling in het hoofdonderzoek.
3. De deelnemer heeft bewijs op MRI van:
 - a. > 2 lacunaire infarcten.
 - b. een territoriaal infarct > 1 cm³.
 - c. witte stof hyperintense laesies op de FLAIR-sequentie die overeenkomen met een totale Fazekas-score van 3.
 - d. deelnemers met een toename van het aantal microbloedingen sinds de vorige screening-/baseline-MRI in het AL002-2-onderzoek en bij > 5 moeten worden besproken met de medische monitor.
 - e. deelnemers die ARIA-E en ARIA-H hebben ontwikkeld in het hoofdonderzoek en die toestemming kregen om de dosering volgens de ARIA-beheerrichtlijnen voort te zetten, worden niet uitgesloten van deelname aan het AL002-LTE-onderzoek op basis van microbloedingen of hemosiderose.
4. Deelname aan het AL002-LTE-onderzoek wordt naar het oordeel van de onderzoeker om welke reden dan ook ongepast geacht.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-10-2024
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AL002
Generieke naam:	AL002

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2023
Soort:	Eerste indiening
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
CTIS	CTIS2023-506872-29-00
EudraCT	EUCTR2022-002987-57-NL
CCMO	NL82866.056.22