

Een eerste onderzoek bij mensen om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van IBC-Ab002 te beoordelen bij mensen met beginnende ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 08-03-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511770-76-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van IBC-Ab002 na enkelvoudige en meervoudige oplopende dosissen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56092

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IBC-01-01

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Azheimer, dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ImmunoBrain Checkpoint, Inc

Overige ondersteuning: ImmunoBrain Checkpoint;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, anti-PD-L1, humaan IgGk monoklonaal antilichaam, Immuun checkpoint inhibitors

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van de veiligheid door het bepalen van het aantal proefpersonen met bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en fatale ernstige bijwerkingen, klinische laboratoriumonderzoeken, cognitieve verslechtering en electrocardiogrammen; aantal cellen in CSV, ontwikkeling van nieuwe afwijkingen op MRI-scans van de hersenen (hoge resolutie T1, T2*, FLAIR) en de Columbia Suicidality Rating Scale (C-SSRS)

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische (PK)-parameters

De concentratie IBC-Ab002 in serum wordt gemeten met een gevalideerde

ELISA-methode:

- o Concentratie antilichamen in serum
- o Gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot oneindig (AUCinf)
- o Gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot het tijdstip van het laatste meetbare monster (AUClast)
- o Maximale geobserveerde concentratie (Cmax)
- o Tijd tot het bereiken van de maximale geobserveerde concentratie (Tmax)

- o Terminale eliminatiewaardetijd ($T_{1/2}$)
- o Klaring (CL)
- o Distributievolume (V_d)
- o Concentraties van IBC-Ab002 in CSV op geselecteerde tijdstippen

Serologische parameters

- o Aantal proefpersonen met positieve serum anti-IBC-Ab002-antilichamen (d.w.z. antilichamen tegen het geneesmiddel, ADA*s)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende vorm van neurodegeneratieve dementie. De grootste risicofactor voor AD is het ouder worden. Geslacht is ook een risicofactor met meer vrouwen dan mannen die de ziekte ontwikkelen. In Europa wordt de prevalentie van AD geschat op 5,05%. In Nederland werd in 2019 geschat dat ongeveer 265.000 mensen dementie hadden (voornamelijk AD) en dat dat aantal zou groeien tot 420.000 in 2030 en 520.000 in 2040. In samenhang met deze stijging van de prevalentie zouden de zorgkosten stijgen van $\approx$ 6,6 miljard tot $\approx$ 15,6 miljard in 2040.

Het eerste en meest voorkomende symptoom van AD is episodisch kortetermijngeheugenverlies met relatief weinig langetermijngeheugen. Een stoornis in het kortetermijngeheugen wordt gevolgd door een stoornis in het oplossen van problemen, beoordelingsvermogen, executief functioneren, gebrek aan motivatie en desorganisatie, wat leidt tot problemen met multitasking en abstract denken.

Acetylcholinesteraseremmers (AChEi), de steunpilaar van de behandeling die is goedgekeurd voor vroege AD, hebben een bescheiden effect op de symptomen van de ziekte en daarom is er een on vervulde behoefte aan nieuwe en nieuwe behandelingsopties. Recente klinische ontwikkelingsprogramma's waren gericht op behandelingen die zich richten op de pathologische manifestaties die verband houden met amyloïde bèta of geaggregeerd tau; ondanks de succesvolle vermindering van de last van amyloïde plaques bij patiënten, zijn er echter slechts minimale betekenisvolle effecten waargenomen op de cognitieve functie. IBC-Ab002 vertegenwoordigt een nieuwe therapeutische benadering voor AD. Het doel van IBC-Ab002-toediening is om leeftijds-/ziektetegerelateerde adaptieve immuunsuppressie te doorbreken door de geprogrammeerde celdoodproteïne 1 (PD-1)/geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1) remmende immuuncheckpointroute te

blokkeren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511770-76-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van IBC-Ab002 na enkelvoudige en meervoudige oplopende dosissen bij mensen met vroege AD

Secundair

- Het beoordelen van de farmacokinetiek van IBC-Ab002 na één enkelvoudige en meervoudige oplopende dosissen bij mensen met vroege AD

Verkenkend

- Het beoordelen van het farmacodynamisch effect van enkelvoudige en meervoudige dosissen IBC-Ab002 bij mensen met vroege AD
- Het ondersteunen van het voorgestelde werkingsmechanisme en biologische effect van IBC-Ab002
- Het beoordelen van het aanvankelijke effect van IBC-Ab002 op geselecteerde werkzaamheidsmetingen bij mensen met vroege AD

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 1, eerste onderzoek bij mensen naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en voorlopige verkennende activiteit van oplopende meervoudige IV-dosissen van IBC-Ab002 bij mensen met vroege ziekte van Alzheimer. Dit onderzoek kent delen met zowel enkelvoudige als meervoudige oplopende dosis.

Dit onderzoek kent een aanpasbaar ontwerp en wordt in twee delen uitgevoerd.

Deel A bestaat uit een onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis (Single-Ascending-Dose, SAD) en in deel B wordt de dosis van de proefpersonen in deel A voortgezet als een onderzoek met meervoudige oplopende dosis (Multiple-Ascending Dose, MAD). Aanpasbare kenmerken zijn onder meer 1) wijziging van de dosisniveaus in delen A en B op basis van de PK-variabiliteit en PD-gegevens die verschijnen, 2) de mogelijkheid om cohorten toe te voegen of uit te breiden op de hogere dosisniveaus, op basis van veiligheids-, PK- en PD-gegevens die verschijnen. Deel A wordt voorafgegaan door een screeningperiode van maximaal 8 weken waarin wordt beoordeeld of de proefpersoon in aanmerking komt.

Een toezichtsteam voor het onderzoek (Study Monitoring Team, SMT) zal de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-gegevens doornemen voorafgaand aan het openstellen van nieuwe dosiscohorten of het starten van een nieuwe dosis in het deel met meervoudige dosis in dit onderzoek. Het SMT bestaat uit ten minste de onderzoeksleider, de hoofdonderzoeker van het onderzoek, de statisticus van het onderzoek, farmacoloog, medische monitor en oncoloog met ervaring met onderzoeken met checkpointremmers.

Proefpersonen in vijf (5) opeenvolgende cohorten van elk 8 proefpersonen worden in een 3:1-verhouding toegewezen om vier (4) keer ofwel IBC-Ab002 of overeenstemmende placebo te krijgen. Deel A is een onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis en deel B een onderzoek met meervoudige oplopende dosis. De twee delen van het onderzoek worden zodanig gepland dat de proefpersonen elke 12 weken een dosis krijgen. Herhaalde dosering op om het even welk dosisniveau kan echter niet beginnen tot de verwachte cumulatieve dosis voor dat cohort in deel A en/of deel B van het onderzoek is geëvenaard of overschreden, en na passende veiligheidsbeoordeling van gegevens van alle voorafgaande dosissen toegediend aan eerdere proefpersonen. Alle proefpersonen die naar deel A van het onderzoek worden gerandomiseerd gaan automatisch door in deel B, tenzij de dosis wordt stopgezet op individueel of groepsniveau, voor de veiligheid of als gevolg van andere zorgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IBC-Ab002/placebo wordt IV toegediend. Elke proefpersoon krijgt gedurende het onderzoek 4 dosissen van het onderzoeksmiddel of placebo, met een interval van 12 weken tussen de dosissen. De toegewezen dosissen voor de vijf onderzoekscohorten zijn als volgt: Cohort nr. 1: IBC-Ab002 1 mg/kg of placebo - enkelvoudige dosis (deel A) en daarna 3 dosissen Q12W (deel B) Cohort nr. 2: IBC-Ab002 3 mg/kg of placebo - enkelvoudige dosis (deel A) en daarna 3 dosissen Q12W (deel B) Cohort nr. 3: IBC-Ab002 7 mg/kg of placebo - enkelvoudige dosis (deel A) en daarna 3 dosissen Q12W (deel B) Cohort nr. 4: IBC-Ab002 15 mg/kg of placebo - enkelvoudige dosis (deel A) en daarna 3 dosissen Q12W (deel B) Cohort nr. 5: IBC-Ab002 30 mg/kg of placebo - enkelvoudige dosis (deel A) en daarna 3 dosissen Q12W (deel B) Het onderzoeksmiddel wordt gedurende een periode van 2 uur toegediend. De toediening van het onderzoeksmiddel in deel A van het onderzoek mag met maximaal 15 minuten worden verlengd, maar mag niet korter dan 2 uur duren. Voor deel B van het onderzoek kan, als de veiligheid en verdraagbaarheid dit toelaten, de infusiesnelheid worden verkort tot 1 uur. Deze beslissing wordt genomen door het Study Monitoring Team (SMT) en wordt pas in overweging genomen nadat alle proefpersonen hun Deel A-dosering hebben ontvangen. De infusiesnelheid kan worden vertraagd, of individuele infusies kunnen maximaal een half uur worden onderbroken, naar goeddunken van de onderzoeker in het geval er infusiereacties worden waargenomen, in overeenstemming met de lokale protocollen. Proefpersonen die een placebo krijgen toegewezen, krijgen 100 ml normale zoutoplossing toegediend

Inschatting van belasting en risico

Het is niet mogelijk om alle risico's en bijwerkingen te voorspellen die kunnen optreden als u IBC-Ab002 krijgt. Mensen die onderzoeksmedicatie hebben gebruikt die "Immune Checkpoint-remmers" worden genoemd en die op dezelfde manier werken als IBC-Ab002 voor de behandeling van kanker, hebben echter bepaalde bijwerkingen gehad, waaronder bepaalde immuungerelateerde aandoeningen. Aangezien IBC-Ab002 slechts eenmaal per 12 weken wordt gedoseerd, in plaats van eenmaal per 2 of 3 weken zoals immuuncheckpointremmers worden gedoseerd voor de behandeling van kanker, kan het zijn dat het patroon en de soort bijwerkingen

die u kunt ervaren anders zijn.

Gegevens over mogelijke effecten van IBC Ab002 op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en het potentieel voor toediening van IBC-Ab002 om foetale afwijkingen te veroorzaken die IBC Ab002 krijgen, zijn op dit moment niet bekend.

Immuuncontrolepuntremmers, die op dezelfde manier werken als IBC-Ab002, worden beschouwd als immunostimulantia (stimulering van een immuunrespons) en kunnen mogelijk de respons op vaccins zoals het griepvaccin versterken. Er zijn echter geen aanwijzingen dat een dergelijke versterkte immuunrespons kan leiden tot een ernstige overstimulatie van het immuunsysteem.

Zoals bij het nemen van alle medicijnen, bestaat er een risico op allergische reacties. Als u een zeer ernstige allergische reactie heeft, loopt u mogelijk het risico op overlijden. Het onderzoekspersoneel is opgeleid om de symptomen te herkennen en de nodige maatregelen te nemen tijdens de infusie om een ** ernstige allergische reactie te behandelen.

U mag geen klinisch voordeel verwachten van deelname aan het onderzoek. Het is mogelijk dat u beter wordt, hetzelfde blijft of slechter wordt. De bedoeling van deze studie is om vast te stellen hoe de studiemedicatie werkt en hoe veilig deze is. Als u deelneemt aan dit onderzoek, zullen de resultaten van het onderzoek worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling van behandelingen voor AD en kunnen andere mensen met AD worden geholpen als wordt vastgesteld dat de behandeling veilig en effectief zal zijn.

Contactpersonen

Publiek

ImmunoBrain Checkpoint, Inc

200 E. 61st Street 38F
New York NY 10065
US

Wetenschappelijk

ImmunoBrain Checkpoint, Inc

200 E. 61st Street 38F
New York NY 10065
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. Leeftijd: 50-80 jaar bij het screeningsbezoek
2. Diagnose van vroege AD op basis van de criteria van het NIA-AA-onderzoekskader, ongeacht de status van het APOE gen:
 - a. Biomarkerclassificatie A+T+N+ of A+T+N-, op basis van CSV-profiel bij de screening dat overeenkomst met AD, gedefinieerd aan de hand van één van onderstaande criteria:
 - i. CSF A β 42 < 1000 pg/ml en pTau181 > 19 pg/ml
 - ii. pTau181/A β 42-ratio > 0,020
 - b. Klinisch stadium van AD 3 of 4, op basis van de criteria van het onderzoekskader van het nationale instituut voor veroudering en de Alzheimer-vereniging (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)
 - i. Geleidelijke en progressieve verandering in de geheugenfunctie gerapporteerd door de deelnemer of informant gedurende ≥ 6 maanden
 - ii. Een Mini-Mental State Examination (MMSE) -score hebben bij Screening tussen 20-28 inclusief
 - iii. Clinical Dementia Rating Scale (CDR) globale score bij screening van 0,5 of 1 met memory box-score $\geq 0,5$
3. In staat om de plaatselijke taal vloeiend te praten, lezen en schrijven
4. Met betrekking tot de symptomatische behandeling voor de ziekte van Alzheimer, moeten proefpersonen ofwel:
 - a. Niet behandeld worden met goedgekeurde behandelingen voor AD met een redelijke verwachting dat, op basis van het verloop van de ziekte, er geen dringende noodzaak is voor behandeling en dat de patiënt tijdens de duur van het onderzoek niet met een behandeling start, OF
 - b. Stabiel gebruik van goedgekeurde geneesmiddel(en), anders dan anti-Ab-antistoffen voor de behandeling van AD gedurende ten minste 3 maanden

voorafgaand aan de baseline. De dosis van de AD-behandeling moet hetzelfde blijven na aanvang van het onderzoek

5. De proefpersoon heeft een studiepартner die ten minste 10 uur/week met de patiënt doorbrengt en die alle bezoeken samen met de patiënt kan afleggen, nauwkeurig de status van de proefpersoon kan rapporteren en kan zorgen voor naleving van de onderzoeksvereisten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die niet menopauzaal zijn bij de screening, gedefinieerd als amenoroe gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden of die niet operatief gesteriliseerd zijn (d.w.z. bilaterale afbinding van de eileiders, totale hysterectomie of bilaterale ovariëctomie, alle operaties ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening)
2. Mannen die vruchtbaar zijn maar weigeren dubbele-barrièremethodes van anticonceptie toe te passen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd
3. Neurologische of medische aandoening, anders dan AD, die de cognitie aantast, waaronder: hoofdtrauma, aandoening met convulsies, neurodegeneratieve aandoening, hydrocefalie, hematoom in de hersenen/ruggengraat, ontstekingsziekte, infectie van het CZS (bijv. encefalitis of meningitis), neoplasma, toxische blootstelling, metabool aandoening (inclusief hypoxische of hypoglykemische episoden) of endocriene aandoening, of belangrijke medische aandoeningen waarvoor, naar mening van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek verboden zou moeten worden
4. Zoals beoordeeld met centrale MRI lezing,
 - a. MRI-bewijs (beeldvorming door magnetische resonantie) van a) meer dan drie lacunaire infarcten, b) territoriaal infarct of macroscopische bloeding of c) laesies van de diepe cerebrale witte stof met een Fazekas-score van ≥ 3
 - b. Aanwezigheid van structurele laesies die mogelijk de cognitieve beperkingen van de proefpersoon kunnen verklaren of een risico vormen voor bijwerkingen voor de proefpersoon tijdens het onderzoek. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot: cerebrale contusie, encefalomalacie, aneurysma of vasculaire misvorming, ontstoken laesie, intraparenchymale tumor, meningioom of arachnoïde cyste groter dan 1 cm in langste diameter
 - c. Meer dan 5 amyloïde-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen-bloedingen (ARIA-H) (inclusief microbloedingen en gebieden met leptomeningeale hemosiderose (LH)) of meer dan 3 gebieden met LH
5. Contra-indicatie voor het ondergaan van een MRI, zoals beoordeeld door de plaatselijke hoofdonderzoeker of radioloog, inclusief maar niet beperkt tot de aanwezigheid van een pacemaker, aneurysmaklemmen, kunstmatige hartkleppen, oorimplantaten, ventriculoperitoneale shunt, metalen voorwerpen in de ogen, huid of het lichaam of andere omstandigheden waardoor een MRI-scan gecontra-indiceerd zou zijn omdat het de kwaliteit van het MRI-beeld zou verminderen, of een voorgeschiedenis van claustrofobie of het niet kunnen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-01-2024
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-511770-76-00
EudraCT	EUCTR2021-006580-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05551741
CCMO	NL78640.056.22