

Een fase 2a, open-label, multicenter onderzoek om biomarkers en de veiligheid 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: 24-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair: • Evalueren van AD-specifieke, neuro-inflammatoire, neurotrofe en neurodegeneratieve biomarkers en de veiligheid van 3 intrathecale (IT) toedieningen met tussenpozen van 2 maanden van NurOwn® (MSC-NTF-cellen) aan deelnemers met de ziekte van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BCT-201-EU

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Worldwide Clinical Trials Ltd

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NurOwn, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Evalueren van AD-specifieke, neuro-inflammatoire, neurotrofe en neurodegeneratieve biomarkers en de veiligheid van 3 intrathecale (IT) toedieningen met tussenpozen van 2 maanden van NurOwn® (MSC-NTF-cellen) aan deelnemers met de ziekte van Alzheimer in een promodale of milde fase.

Secundaire uitkomstmaten

- Evalueren van cognitieve en klinische uitkomstmaten van de werkzaamheid, waaronder CDR-SB, FCSRT, NTB en D-KEFS-deeltests, A-IADL-Q-SV, evenals de MMSE.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende (60-80%) oorzaak van dementie, treft tot 9,78 miljoen mensen in Europa en zal naar verwachting toenemen tot 18,85 miljoen in 2050 (Alzheimer Europe 2019).

AD is een progressieve neurodegeneratieve hersenaandoening die geleidelijk toenemend neuronaal verlies en verstoring van de synaptische functie veroorzaakt die essentieel is voor cognitie en gedrag. Het typische klinische dementiesyndroom geassocieerd met AD is dat van een langzaam progressieve achteruitgang van het geheugen die vroeg in de klinische fase van de ziekte optreedt.

Er zijn momenteel vijf goedgekeurde therapieën voor AD, waaronder drie acetylcholinesteraseremmers, donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon) en galantamine (Razadyne, voorheen Reminyl), een N-methyl-D-aspartaatantagonist, memantine (Namenda) en de combinatie van memantine en donepezil. Van deze medicijnen wordt gedacht dat ze symptomen zoals cognitief functioneren en het uitvoeren van dagelijkse activiteiten verbeteren, maar zal niet de progressieve natuurlijke geschiedenis van de ziekte wijzigen. Vanwege de complexiteit van de ziekte en de multifactoriële pathologie, moet een multi-target benadering worden overwogen die de neurodegeneratieve processen van vroege AD kan verzwakken, wijzigen of herstellen.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evalueren van AD-specifieke, neuro-inflammatoire, neurotrofe en neurodegeneratieve biomarkers en de veiligheid van 3 intrathecale (IT) toedieningen met tussenpozen van 2 maanden van NurOwn® (MSC-NTF-cellen) aan deelnemers met de ziekte van Alzheimer in een promodale of milde fase.

Secundair:

- Evalueren van cognitieve en klinische uitkomstmaten van de werkzaamheid, waaronder CDR-SB, FCSRT, NTB en D-KEFS-deeltests, A-IADL-Q-SV, evenals de MMSE.

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

Drie NurOwn®-behandelingen (MSC-NTF-cellen) worden elke twee maanden via intrathecale

toediening gegeven. 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. 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 op de 10 mensen of meer):

- Hoofdpijn
- Rugpijn
- Koorts
- Gewrichtspijn
- Pijn op de injectieplaats
- Obstipatie
- Pijn in de 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 ongebooren 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 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 intrathecally 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 behandeld met antibiotica.

Hoofdpijn kan optreden als het vlies dat rond het cerebrospinaal 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.

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 aan ongeveer 2,9 millieSieverts (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 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

Worldwide Clinical Trials Ltd

1st Floor, Waterfront House, Beeston Business Park, Beeston 1
Nottingham NG9 1LA
GB

Wetenschappelijk

Worldwide Clinical Trials Ltd

1st Floor, Waterfront House, Beeston Business Park, Beeston 1
Nottingham NG9 1LA
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

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 (Aβ42) van <1000 pg/ml EN P-tau >19 pg/ml of verhouding van p-tau/Abèta > 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
Blindering:	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

Afgewezen	
Datum:	07-05-2021
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	NL76970.000.21