

Een fase 3-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van AL001 bij personen met een verhoogde kans op of met frontotemporale dementie als gevolg van heterozygote mutaties in het progranuline-gen.

Gepubliceerd: 03-03-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506873-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van dit onderzoek is; Deel 1: Het beoordelen van de werkzaamheid van AL001 in vergelijking met placebo...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52667

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AL001-3

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

een hersenstoornis die gedrag, Frontotemporale dementie (FTD, met anderen te communiceren of dagelijkse taken uit te voeren., taalkennis of beweging aantast, waardoor het moeilijk wordt om activiteiten te plannen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alector Inc

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, frontotemporale dementie, FTD, progranuline-gen mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Eindpunt:

- The CDR® plus NACC FTLD-SB

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Globale klinische indruk Ernst (Clinical Global Impression Severity, CGI-S)
- Globale klinische indruk-Verbetering (Clinical Global Impression Improvement,

CGI-I) score

- De wijzigingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de scores van de volgende COA*s

o Beoordelingsschaal voor frontotemporale dementie
(Frontotemporal Dementia Rating Scale, FRS)

o Herhaalbare batterij voor de beoordeling van de
neuropsychologische status (Repeatable Battery for the Assessment of

Neuropsychological Status, RBANS)

Secundaire PD eindpunten:

- De wijzigingen ten opzichte van de uitgangswaarde in het volgende
 - o Structurele volumetrische magnetische kernresonantie (magnetic resonance imaging, MRI) hele en regionale hersenvolume
 - o Progranuline-eiwit (progranulin protein, PGRN)-concentraties in plasma en optioneel cerebrospinaal vocht (cerebrospinal fluid, CSF)
 - o Neurofilament lichtketting (NfL)-concentraties in serum en optioneel CSF

Secundaire veiligheidseindpunten::

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen
- Afwijkingen in lichamelijk onderzoek
- Afwijkingen in neurologisch onderzoek
- Veranderingen in vitale functies ten opzichte van de uitgangswaarde in een bepaalde periode
- Veranderingen in elektrocardiogrammen ten opzichte van de uitgangswaarde in een bepaalde periode
- MRI-afwijkingen
- Veranderingen in klinische laboratoriumtests ten opzichte van de uitgangswaarde in een bepaalde periode

- Sheehan suïcidaliteitstraceringsschaal (Sheehan-Suicidality Tracking Scale, Sheehan STS)
- Incidentie van ADA*s op AL001

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Frontotemporale dementie is een zeldzame progressieve ziekte die gedrag, taalkennis of beweging aantast, waardoor het moeilijk wordt om activiteiten te plannen, met anderen te communiceren of dagelijkse taken uit te voeren. De diagnose wordt gesteld aan de hand van tekenen en symptomen als ongepast gedrag op het werk of in sociale situaties, moeite met spreken en het begrijpen van taal, of problemen met beweging of dagelijkse activiteiten. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen om de ziekte te vertragen of te stoppen. De symptomen van FTD kunnen echter door de behandelend arts worden behandeld met medicaties. De duur van progressie van de ziekte kan variëren van 2 tot 20 jaar na een juiste diagnose en kan afhangen van de onderliggende oorzaak van FTD. Sommige personen hebben een familiegeschiedenis van FTD (familiale of erfelijke FTD) die wordt veroorzaakt door een genmutatie die van invloed is op de eiwitten die essentieel zijn voor de normale werking en overleving van hersencellen. Mutaties in het progranuline-gen verminderen de hoeveelheid progranuline in het lichaam. Progranuline is een eiwit dat betrokken is bij de overleving van cellen en het reguleren van ontsteking. Normale niveaus van progranuline zijn vereist om de hersenen goed te laten werken. AL001 wordt onderzocht voor de behandeling van personen met een progranuline-genmutatie die FTD veroorzaakt. AL001 is een antilichaam, een molecuul dat kan binden aan andere moleculen of receptoren. AL001 hecht zich aan een receptor genaamd Sortilin, die de vernietiging van de progranuline-eiwit blokkeert. Dit leidt tot hogere niveaus van progranuline in het lichaam.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506873-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van dit onderzoek is;

Deel 1: Het beoordelen van de werkzaamheid van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door de CDR® plus NACC FTLD-SB

Deel 2: Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid op lange termijn van AL001 bij deelnemers die in deel 1 van het onderzoek 96 weken

dubbelblinde behandeling hebben voltooid

De secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door CGI-S

Het beoordelen van de werkzaamheid van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door CGI-I

Het beoordelen van de werkzaamheid van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door RBANS

Het beoordelen van de farmacodynamiek (PD) van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door biomarkers voor ziektepathologie

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AL001 in vergelijking met placebo zoals gemeten door veiligheidsbeoordelingen en ADA*s

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, Bayesiaans adaptief onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van AL001 vergeleken met placebo bij deelnemers die drager zijn van heterozygote functieverlies GRN-mutaties die FTD veroorzaken.

Tot ongeveer 180 deelnemers worden willekeurig toegewezen om, op een dubbelblinde wijze, AL001 of placebo in een 2:1 verhouding (AL001:placebo) te ontvangen

Deel 1 van het onderzoek omvat een screeningsperiode (binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie), een behandelingsperiode en een 8 weken durende opvolgingsperiode voor de veiligheid die wordt afgesloten met een afrondingsbezoek van het onderzoek.

Deel 2 is een optionele OLE-periode van 96 weken voor in aanmerking komende deelnemers die deel 1 hebben voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit twee delen: een behandelingsperiode deel 1 (totaal maximaal 96 weken), gevolgd door een open-label verlengingsperiode (OLE) deel 2 (in totaal 96 weken) voor in aanmerking komende deelnemers die deel 1 hebben voltooid.

Inschatting van belasting en risico

In een ander onderzoek werden in totaal 64 deelnemers ingeschreven. Bij de 64 deelnemers die in het fase 1-onderzoek waren ingeschreven, waren de vaakst voorkomende ongemakken die zijn gemeld: hoofdpijn, hoofdpijn (hoofdpijn na een ruggenprik), braken, verhoging van lipase (een maat voor een ontstoken of gekwetste alvleesklier), bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen), myalgie

(spierpijn) en Infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neusholte of sinussen). Voor degenen die besloten hebben om deel te nemen aan de optionele beoordeling van ruggenprikken, zijn de mogelijke bijwerkingen na post-lumbale punctie syndroom (bijv., hoofdpijn na een ruggenprik) en pijn op de prikplaats.

De bijwerkingen die in verband werden gebracht met AL001 waren de volgende: Postlumbaalpunctiesyndroom (hoofdpijn na ruggenprikprocedure), Myalgie (spierpijn), Lipaseverhoging (meting van een ontstoken of beschadigde alveesklier), Tachycardie (snelle hartslag), Positief teken van Murphy (bevinding in lichamelijk onderzoek die wijst op een ontstoken galblaas)

- Het risico op het ontwikkelen van antilichamen tegen het geneesmiddel (antidrug antibody, ADA): Er is een kans dat uw lichaam antilichamen ontwikkelt tegen AL001 of dat een overgevoeligheidsreactie (die ernstig en levensbedreigend kan zijn) wordt opgewekt. Theoretisch gezien betekent dit dat als u AL001 nodig heeft als behandeling in de toekomst, uw reactie op de behandeling met dit geneesmiddel minder of afwezig kan zijn, en/of u krijgt wellicht een overgevoeligheidsreactie. Bij de deelnemers in fase 1, werden bij 16 van hen positieve resultaten vastgesteld voor antilichamen tegen het geneesmiddel. De invloed van antilichamen tegen het geneesmiddel op de veiligheid of werkzaamheid van AL001 is nog onbekend.
- Infusierisico's: Er zijn complicaties die verband houden met het toedienen van vloeistoffen en geneesmiddelen via een perifere intraveneuze katheter. Dit kan gaan om zwelling, ongemak, en gevoeligheid op de plaats van de katheter of langs de ader. Er kan een infectie optreden die roodheid en afscheiding op de plek veroorzaakt met een verhoogde temperatuur. Infuusgerelateerde reacties zijn onder meer overgevoeligheidsreactie die ernstig en levensbedreigend kunnen zijn. Deze reacties worden door patiënten ervaren tijdens het infuus van de behandeling met monoklonale antilichamen en/of binnen enkele uren na een infuus. Symptomen kunnen onder meer bestaan uit opvliegers, moeite met ademen, bronchospasme (spierkramp), rood worden van het gezicht, veranderingen in hartslag en bloeddruk, plots gevoel van verkramping in de borstkas (thorax), rugpijn, koorts, netelroos, zwelling, misselijkheid, en alle vormen van huiduitslag
- Allergische reacties: Overgevoeligheidsreacties kunnen bij elk geneesmiddel optreden en dit kan de vorm hebben van jeuk, moeite met ademen en een huiduitslag en/of daling van de bloeddruk
- Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven

Contactpersonen

Publiek

Alector Inc

131 Oyster Point Boulevard Suite 600
South San Francisco CA94080
US

Wetenschappelijk

Alector Inc

131 Oyster Point Boulevard Suite 600
South San Francisco CA94080
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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

Deel 1

- De deelnemer is een bekende drager van een GRN-mutatie die FTD veroorzaakt
- CDR® plus NACC FTLD score van 0-2.
- voor symptomatische deelnemers, een van de criteria voor de diagnose van waarschijnlijke gedragsvariant FTD of FTD-semantic subtype of FTD-Progressieve niet-vloeiende Aphasia..
- Een onderzoekspartner die toestemt om deel te nemen aan de studie en die dagelijks voor de patiënt zorgt/ dagelijks op visite gaat voor ten miste 5 uur per week.
- Schriftelijke toestemming moet worden verkregen en gedocumenteerd (van de

patiënt of, indien de jurisdicties dit toestaan, van zijn wettelijke vertegenwoordiger).

Deel 2: De deelnemer moet deel 1 hebben voltooid.

- De deelnemer is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven om de behandeling met AL001 voort te zetten. Als de onderzoeksdeelnemer niet bekwaam is, moet een wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger namens hem of haar geïnformeerde toestemming geven.
- Is bereid en heeft het vermogen om naar het oordeel van de onderzoeker aan de OLE-eisen te voldoen.
- Beschikt over een persoon (*onderzoekspartner*) die kan blijven assisteren bij beoordelingen gedurende de gehele evaluatieperiode van de OLE. (Voor meer informatie zie het protocol als beschreven staat in deel 1, inclusie criteria nummer 8).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1

- Dementie als gevolg van een andere aandoening dan de ziekte FTD waaronder, maar niet beperkt tot, ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, dementie met Parkinsonisme, REM-slaap gedragsstoornis, dementie met Lewy-lichaampjes, ziekte van Huntington of vasculaire dementie.
- Bekende voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimerische, humane, of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten.
- De deelnemer heeft ongecontroleerde hypertensie, diabetes mellitus of schildklier aandoening
- Klinisch significante cardiovasculaire ziekte, leverziekte of nierziekte
- Een voorgeschiedenis van een klinisch significante ziekte van de hersenen, anders dan FTD
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden binnen de studiekeerperiode.
- Elk experimenteel vaccin of elke genbehandeling.
- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom.
- Gebruik van anticoagulatie medicatie (bijv. coumadine, heparinoïden, apixaban)
- Woont in een verpleeghuis, nazorgkliniek, langetermijnzorginstelling bij de screening; of vereist voortdurende verpleegkundige zorg

Deel 2

Deelnemers van deel 1 komen niet in aanmerking voor voortgezette behandeling met AL001 in de OLE als één van de volgende situaties van toepassing is:

- De deelnemer van deel 1 is ten tijde van de screening opgenomen in een

bekwame verpleeginrichting, herstellingsoord of instelling voor langdurige zorg en heeft continue verpleging nodig (d.w.z. > 3 maanden).

- De deelnemer van deel 1 heeft een medische aandoening of verzachtende omstandigheid die, naar het oordeel van de onderzoeker, voortgezette behandeling met AL001 na het einde van deel 1 niet gunstig of veilig is voor de deelnemer.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-11-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AL001
Generieke naam:	AL001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2023-506873-36-00
EudraCT	EUCTR2019-004066-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04374136
CCMO	NL72487.078.20