

Om Fas 2b-studien med BAN2401

Fas 2b-studien med BAN2401 (ClinicalTrials.gov identifier [NCT01767311](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01767311)) var en placebokontrollerad dubbelblind randomiserad studie med parallella dosgrupper i 856 patienter med mild kognitiv störning (MCI) orsakad av Alzheimers sjukdom (AD) eller mild Alzheimers demens (gemensamt benämnt tidig Alzheimers sjukdom) med bekräftad amyloidpatologi i hjärnan vid studiens start. Effekt analyserades upp till 18 månader med ADCOMS som prioriterat effektmått för att bedöma kliniska symtom i studien. ADAS-Cog och CDR-SB var dessutom viktiga sekundära effektmått. De förutbestämda effektanalyserna genomfördes med konventionell statistisk metodik; Mixed-effects Models with Repeated Measures Analysis (MMRM) samt med Bayesiansk analys av ADCOMS. Biomarköranalyserna inkluderade för de flesta patienterna förändringar i amyloid-beta inlagring i hjärnan mätt med amyloid PET, samt för en del patienter även biomarköranalyser från ryggvätska (CSF).

Patienterna randomiserades till fem dosgrupper: 2,5 mg/kg två gånger per månad, 5 mg/kg en gång per månad, 5 mg/kg två gånger per månad, 10 mg/kg en gång per månad och 10 mg/kg två gånger per månad, eller placebo. Studien använde en Bayesiansk adaptiv randomiseringsdesign med en automatisk allokering av nya patienter till de behandlingsgrupper som uppvisade högst sannolikhet för att ge positiv behandlingseffekt baserat på interimanalyser. Genom dessa interimanalyser identifierades tidigt under studiens förlopp bäst effekt i de två högsta dosgrupperna; 10 mg/kg två gånger per månad och 10 mg/kg en gång per månad. Följaktligen blev större andel av patienterna allokerade till dessa dosgrupper; (placebo: 247 patienter; 2,5 mg/kg två gånger per månad: 52 patienter; 5 mg/kg en gång per månad: 51 patienter; 5 mg/kg två gånger per månad: 92 patienter; 10 mg/kg en gång per månad: 253 patienter; 10 mg/kg två gånger per månad: 161 patienter. Efter begäran i juli 2014 av en regulatorisk myndighet begränsades allokeringen av patienter med ApoE4-genotyp till behandlingsgruppen 10 mg/kg två gånger per månad. Detta ledde till att färre patienter med ApoE4-genotyp allokerades till denna dosgrupp och att fler patienter blev allokerade till dosgruppen 10 mg/kg en gång per månad.

I december 2017 kommunicerades att BAN2401 inte uppnådde de primära effektkriterierna som var utformade för att möjliggöra en snabbare start av Fas 3, baserat på en Bayesiansk analys vid 12 månaders behandling. Med en Bayesiansk analys av ADCOMS vid 12 månader var den uppskattade sannolikheten att den högsta dosen av BAN2401 minskar graden av klinisk försämring jämfört med placebo 98%. Medan kriteriet för tidig framgång i studien vid 12 månader var förutbestämt till minst 80% eller högre sannolikhet att påvisa en kliniskt betydelsefull skillnad (25% mindre försämring) jämfört med placebo, var den uppskattade sannolikheten för detta kriterium 64% enligt Bayesiansk analys.

Enligt det förutbestämda studieprotokollet fortsatte studien blindad, med omfattande final analys efter avslutad behandling vid 18 månader. Vid den finala analysen efter 18 månader baserad på förutbestämda traditionella statistiska metoder (MMRM) visade studien en statistiskt signifikant minskning av försämring av den viktigaste kliniska variabeln (ADCOMS) efter 12 månaders behandling hos de patienter som fick den högsta dosen 10 mg/kg två gånger per månad jämfört med placebo.

Data presenterade vid Alzheimer's Association International Conference® (AAIC®) 2018 i Chicago, USA, den 25 juli från en förutbestämd analys baserad på traditionella statistiska metoder visade dosberoende, kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta effekter av BAN2401 på ett flertal kliniska effektvariabler, liksom dosberoende och signifikanta effekter på PET och andra biomarkörer, med en god tolerabilitetsprofil. Vid den finala analysen efter 18 månaders behandling visades en dosberoende minskad kognitiv försämring på ADCOMS. Den högsta behandlingsdosen, 10 mg/kg två gånger per månad, visade en signifikant mindre grad av försämring på 30% jämfört med placebo vid 18 månader ($p=0,034$). En statistiskt signifikant minskning av försämring på ADCOMS sågs så tidigt som efter 6 månaders behandling ($p<0,05$) samt efter 12 månaders behandling ($p<0,05$). Dosberoende minskad kognitiv försämring av ADAS-Cog sågs också med BAN2401. Den högsta dosgruppen 10 mg/kg två gånger per månad uppnådde en signifikant minskad grad av försämring (47% minskad försämring, $p=0,017$). Vidare sågs på CDR-SB en minskad grad av försämring i den högsta dosgruppen av BAN2401 som översteg 25% under studiens varaktighet, vilket var förutbestämt som en kliniskt betydelsefull skillnad. Vid 18 månader var skillnaden jämfört med placebo 26% ($p>0,05$). Graden av klinisk försämring i placebogruppen i studien var jämförbar med vad som observerats vid studier inom ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) i USA.

Ytterligare resultat presenterade den 25 oktober vid 11th Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference 2018 (CTAD-konferensen) i Barcelona visade i förutbestämda analyser av subgrupper av patienter genomgående och betydande effekt av BAN2401 med minskning av amyloid i hjärnan vid PET såväl för patienter med eller utan ApoE4-genotyp, mild kognitiv störning med Alzheimerpatologi (MCI) eller mild Alzheimers sjukdom, med eller utan symtomatisk behandling för Alzheimers sjukdom. Analyser av kliniska effektmått (ADCOMS, ADAS-Cog och CDR-SB) gav genomgående stöd för effekt i dessa subgrupper. Behandling med den högsta dosen minskade också försämring mätt med ADCOMS efter 18 månaders behandling jämfört med placebo såväl för patienter med olika stadier av Alzheimers sjukdom (MCI 33% och mild sjukdom 35%), som för patienter med eller utan symtomatisk behandling (23% respektive 41%). Vid högsta dos visade patienter med ApoE4-genotyp 63% minskad försämring av sjukdomsprogressionen, medan patienter utan denna genotyp visade 7% minskad försämring, enligt ADCOMS jämfört med placebo vid 18 månader. De förutbestämda analyserna var utformade för att bedöma hela studiepopulationen och var inte dimensionerade för att visa statistisk signifikans i respektive subgrupper. Dessa resultat tyder på att behandlingseffekten med dosen 10mg/kg två gånger per månad drevs av behandling med BAN2401 och inte var resultatet av en obalans i fördelningen av ApoE4-patienter. Det fanns inte heller någon signifikant skillnad i graden av sjukdomsprogression beroende på ApoE4-status.

Höggradigt statistiskt signifikanta och dosberoende effekter på biomarkören amyloid PET sågs i alla behandlingsgrupperna. BAN2401 visade en dosberoende minskning av amyloid i hjärnan vid 18 månader, en minskning som var statistiskt signifikant för alla doserna. Vid den högsta dosen av BAN2401 (10 mg/kg två gånger per månad) var den genomsnittliga minskningen av amyloidinlagring i hjärnan mätt med standardiserad PET och centiloidskalan 70 enheter vid 18 månader vid analys enligt MMRM-metoden (Mixed-effects Model with

Repeated Measures) ($p < 0,0001$), medelvärde vid studiestart var 74,5 enheter, observerat medelvärde vid 18 månader var 5,5 enheter. Vid amyloid PET-analyser med visuell avläsning observerades en dosberoende förändring från positiv till negativ status för amyloidförekomst. Med den högsta dosen hos 81% av patienterna vid 18 månader ($p < 0,0001$). Ytterligare belegg för effekt av BAN2401 på biomarkörer observerades vid analyserna av amyloid-beta 1-42 och tau i ryggvätska (CSF) hos det begränsade antalet patienter som lämnade ryggvätskeprover i en delstudie. Bindning till målproteinerna visades med amyloid-beta1-42 för alla doser av BAN2401. En kombinerad analys av de patienter som fick BAN2401 10 mg/kg (en eller två gånger per månad) visade en statistiskt signifikant minskning i totala tau-nivåer jämfört med placebo ($p < 0,05$), en observation som är förenlig med en sjukdomsmodifierande behandlingseffekt.

Enligt data som presenterades vid 11th CTAD-konferensen korrelerade minskningen av amyloid i hjärnan med minskning av försämringsgrad på ADCOMS (Pearsons korrelationskoefficient 0,838) i delstudien i patienter med PET-undersökningar. För patientgrupperna i delstudien sågs en mer uttalad minskning av försämringsgrad på ADCOMS vid 18 månader. Explorativa data för biomarkörer i ryggvätska, som är förhöjda vid Alzheimers sjukdom, presenterades också från en delstudie i ett begränsat antal patienter. För att öka antalet patienter i analysen kombinerades de två högsta dosgrupperna av BAN2401 (10 mg/kg en respektive två gånger per månad). Markörer av synapsskada (neurogranin), tau patologi (fosforylerat tau, p-tau) och axonal degeneration (neurofilament-light, NfL) visade trender konsistenta med behandlingseffekt på den underliggande sjukdomspatofysiologin. Ytterligare belegg för effekter över tid av BAN2401 visades med en regressionsanalys av graden av försämring på ADCOMS för den högsta dosen av BAN2401 jämfört med placebo vid 18 månader ($p < 0,001$).

BAN2401 tolererades väl under 18 månaders behandling under studien. Biverkningar som var relaterade till behandlingen förekom hos 26,5% i placebogrupperna, hos 53,4% i gruppen med 10 mg/kg en gång per månad och 47,2% i gruppen med 10 mg/kg två gånger per månad. De vanligaste biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället och ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities). Reaktionerna vid injektionsstället var huvudsakligen av mild till måttlig svårighetsgrad. Förekomsten av ARIA-E (*edema*, ödem) översteg inte 10% för någon dosgrupp och var inte sammankopplad med några kliniska symtom för den övervägande majoriteten (43 av 48 patienter i studien, 90%). Observerade symtom inkluderar huvudvärk, synförändring och förvirring. 60% av ARIA-E uppträdde inom de första 3 månadernas behandling och cirka 89% av fallen var av mild till måttlig svårighetsgrad. Förekomsten av ARIA-E var 9,9% i den högsta dosgruppen och förekomsten av ARIA-E för patienter med ApoE4 var 14,6% vid denna dos. I enlighet med protokollet så avbröts behandlingen för alla patienter med påvisad ARIA-E vid undersökning med magnetkamera (MRI). Förekomsten av allvarliga biverkningar var 17,6% i placebogrupperna, 12,3% för 10 mg/kg en gång per månad och 15,5% för två gånger per månad.

Studien kommer att leverera data från uppföljande analyser vid 21 månader, 3 månader efter avslutad behandling med BAN2401.

I slutet av 2018 startade BioArctics partner Eisai en öppen förlängningsstudie, utan placebo, med fortsatt behandling med den högsta dosen av BAN2401 för deltagarna i Fas 2b-studien.