

Fase 1, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerde studie met patienten die lijden aan amyotrofe laterale sclerose om het verder te onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van intracerebroventriculaire infuus toediening van sNN0029 oplossing.

Gepubliceerd: 23-04-2014 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van de intracerebroventriculaire infuus toediening van sNN0029 oplossing met een dosis van 4 µg per dag door middel van een Medtronic SynchroMed® II Infuus systeem.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40611

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek van sNN0029 bij ALS patienten.

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

ALS, ziekte van Lou Gehrig

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Newron Sweden AB

Overige ondersteuning: Farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - amyotrophic lateral sclerosis, - fase 1, - intracerebroventriculaire, -recombinant humane vasculaire endotheliale groei factor 165

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Adverse events (AE's), serious AE's (SAE's), adverse device effects(ADE's), serious ADE's (SADE's) en uitval als gevolg van AE's/ADE's
- Vitale functies, lichaaamlijk en neurologisch onderzoek en ECG
- Klinische lab tests en anti-VEGF antibodies
- Mogelijke pathologische veranderingen in de hersenen bevestigd door middel van MRI en MRA scans
- Mogelijke pathologische veranderingen in de retina bevestigd door middel van fundusfotografie
- De nauwkeurigheid van het plaatsen van de catheter top en iedere verplaatsing door middel van MRI of CT-scan beelden

Secundaire uitkomstmaten

- Het bestuderen van het concentratie-tijd profiel van VEGF165 in het cerebrospinaal vocht, toegediend met een dosis van 4 µg sNN0029 infuus oplossing per dag

- Het bestuderen van de werking en verdraagzaamheid van de Medtronic

SynchroMed® II Infuus Systeem

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), tevens bekend als ziekte van Lou Gehrig*, ziekte van Charcot, is een motor neuron aandoening. Hoewel, er geen precieze aantallen bekend zijn, is de algemene incidentie van ALS ongeveer 2 per 100,000 met opvallende openbaring tussen de 40 en 70 jarige leeftijd. De aandoening karakteriseert door middel van progressieve spierzwakte, stijfheid en fasciculaties (spier trekkingen) meest voorkomend zijn de beenspieren.

Op gebied van histologisch onderzoek is het meest opvallend het verlies van de bovenste motor neuronen in de cerebrale cortex en lagere motor neuronen in de hersenstam en ruggemerg. In sommige gevallen zijn de spieren die betrokken zijn bij spraak en slikken, degene die als eerste aangedaan zijn en deze variant van deze aandoening wordt progressieve bulbaire parese genoemd.

Bij ongeveer 75% van alle ALS gevallen, ontstaan de meer gewone symptomen meestal als eerste vanuit de benen. Gedurende de tijd, patiënten die lijden aan beide ernstige vormen van ALS verliezen op gegeven moment het vermogen om spontaan te ademen en te slikken. De patiënten raken geïmmobiliseerd en uiteindelijk volledig afhankelijk van kunstmatige ademhaling en voeding.

Overlijden wordt vaak veroorzaakt door niet te behandelen infecties, vanwege gebrek aan ademhaling en cachexia. De progressie van de ziekte gaat snel en 95% van de patiënten overlijdt 3 tot 5 jaar na het stellen van de diagnosis. De gemiddelde overlevingstijd na het stellen van de diagnosis is 30 maanden (Régál et al. 2006).

Voor het merendeel van de ALS gevallen (90%), is er geen oorzaak bekend voor de ziekte, maar voor andere neurodegeneratieve ziekten zijn familiale gevallen aangetoond. De meest voorkomende vorm van familiale ALS (2-5%) wordt veroorzaakt door een mutatie in het superoxide dismutase (SOD) gen. Hoewel het mechanisme nog niet volledig wordt begrepen, wordt aangenomen dat deze mutatie het SOD enzym dysfunctioneel maakt.

Er is momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar voor ALS. Het enige geregistreeerde medicijn met ALS als therapeutische indicatie is

Rilutek/Riluzole, dat de overlevingsperiode vergroot met een gemiddelde van ongeveer 3 maanden. De effecten blijken duidelijker naar voren te komen bij patiënten, die lijden aan de bulbaire vorm van sporadische ALS (Bensimon et al. 1994). De medische behoefte voor nieuwe medicijnen op dit gebied is enorm.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van de intracerebroventriculaire infuus toediening van sNN0029 oplossing met een dosis van 4 µg per dag door middel van een Medtronic SynchroMed® II Infuus systeem.

Onderzoeksopzet

Fase 1, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerde studie met patienten, die lijden aan amyotrofe laterale sclerose om het verder te onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van intracerebroventriculaire infuus toediening van sNN0029 oplossing.

Onderzoeksproduct en/of interventie

intracerebroventriculaire infuus toediening van sNN0029 oplossing met een dosis van 4 µg per dag door middel van een Medtronic SynchroMed® II Infuus systeem. of intracerebroventriculaire infuus toediening van een placebo oplossing door middel van een Medtronic SynchroMed® II Infuus systeem.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon wordt tweemaal gedurende het onderzoek opgenomen in het ziekenhuis. Eenmaal voor de implantie (met de standaard risico's die een operatie met zich meebrengt) van de Medtronic SynchroMed® II Infuus Systeem en eenmaal voor observatie na de operatie. Verder worden de volgende onderdelen gevraagd aan de proefpersoon met de daarbij behorende eventuele bijwerkingen/risico's:

- MRA: sommige proefpersonen zouden zich duizelig, misselijk kunnen voelen of hoofdpijn kunnen krijgen na toediening van de contrastvloeistof. In uitzonderlijke gevallen is het mogelijk, dat men een allergische reactie kan krijgen van de contrast vloeistof.
- Bloedafname kan gevoelige (blauwe) plekken en/of zwelling veroorzaken in het gebied waar geprikt is.
- Electroden voor ECG kunnen gevoelige rode plekken veroorzaken.
- De mogelijkheid bestaat dat de top van de catheter zich verplaatst ten opzichte van de oorspronkelijke positie. Vanwege de lage dosering wordt dit als een 'minor' risico gezien. Tevens wordt er regelmatig gecontroleerd of de catheter op de juiste plek is door middel van een MRI.
- Potentieel risico op infectie door het bijvullen van de pomp. Om dit risico zoveel mogelijk te verlagen, wordt dit onder steriele omstandigheden gedaan.
- Eventueel tot op heden nog onbekende bijwerkingen van het onderzoeksmiddel.
- De mogelijkheid zou kunnen bestaan dat het risico vergroot wordt op de groei van tumoren.
- Lumbaal punctie: de bijwerkingen van de verdoving zou ervoor kunnen zorgen, dat de proefpersoon eventueel last krijgt van hoofdpijn, stijve nek

of oorsuizen.

- Tevens dienen er twee questionnaires ingevuld te worden.
- standaard risico's behorende bij een neurochirurgisch ingreep (see sectie J).

De sponsor heeft positieve resultaten geboekt in eerder onderzoek met VEGF-165. Alleen gaat VEGF-165 slecht door de bloed-hersen-barriere. Daarom wordt er voor dit onderzoek VEGF-165 intracerebrovengtriculair toegediend voor maximaal effect. De operatie voor het implanteren van het de pomp en cathether zou een grote belasting kunnen zijn voor de proefpersoon, maar in het licht bezien van het huidige aanbod medicijnen en eventueel gewenst effect, zal hierdoor de acceptatie drempel voor hem/haar zeer laag worden.

Contactpersonen

Publiek

Newron Sweden AB

Fiskartorpsvagen 15 A-D
Stockholm SE-114 33
SE

Wetenschappelijk

Newron Sweden AB

Fiskartorpsvagen 15 A-D
Stockholm SE-114 33
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Het vermogen om het begrijpen en het verzorgen van een ondertekend toestemmingsformulier voor deelname in het onderzoek, voordat enige onderzoekshandelingen worden verricht.
- 2) Klinische diagnose van ALS geklassificeerd als definitief of waarschijnlijk met of zonder additionele lab bewijs volgens de herziene WFN El Escorial criteria.
- 3) Man of vrouw in de leeftijd van 18 tot en met 75 jaar.
- 4) Indien patienten behandeld worden met riluzole, dan dienen zij op een stabiele dosis te zitten voor minimaal 30 dagen voor screening.
- 5) Dat de patient, volgens de opinie van de investigator, medisch fit genoeg is om de verplichte operatie te ondergaan voor stereotactische implantatie van de catheter en infusie pomp

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Verzwakte ademhaling functie, dat een risico kan veroorzaken voor de subject tijdens de narcose voor de implantatie voor het hulpmiddel.
- 2) Hypertensie gedefinieerd als bloeddruk >160 mmHg systolisch of >90 mmHg diastolisch.
- 3) Waarden voor coagulatie parameters inclusief bloedplaatjes, genormaliseerde protrombine complex (PK-INR), geactiveerde partiele tromboplastine tijd (APTT) binnen normaal waarden.
- 4) Oogheelkundig onderzoek inclusief fundusfotografie, gezichtsscherpte door vroege behandeling in diabetische retinopathie Study (ETDRS) en perimetry, met klinisch significante bevindingen die veiligheids risico's voor deze studie impliceren.
- 5) Diagnose van diabetes mellitus.
- 6) Voorgeschiedenis van structurele hersenaandoening anders dan ALS, inclusief tumoren en hyperplasie.
- 7) MRI van de hersenen and cervicale wervelkolom en een MRA van de hersenen met aanwezigheid van tumoren of potentiële bronnen van pathologische bloedingen of abnormaliteiten die mogelijk invloed zouden kunnen hebben op de veiligheid en werkzaamheid onderzoeken of die in de opinie van de onderzoeker, een operatie risico vertegenwoordigen voor de patient. Indien een MRI en/of MRA binnen 1 maand van de screening is gemaakt, dan kunnen deze resultaten gebruikt worden.
- 8) Iedere afwijking dat een operatieve procedure uitsluit (bijv. tekenen van sepsis of incorrect behandelde infectie), veranderde wondgenezing (bijv. inclusief bloedingsafwijkingen) of het niet

geschikt zijn voor het geven van chronische intracerebroventriculaire toediening of implantatie van medisch hulpmiddel.

9) Aanwezigheid van verhoogd risico van ongecontroleerde bloedingen en/of risico van bloeding, dat niet optimaal begeleid kan worden. Specialisten zouden specifiek moeten onderzoeken:

- i. anatomische factoren in of bij de implantatie plek (bijv. vasculaire afwijkingen, gezwellen of andere afwijkingen),
- ii. onderliggende afwijkingen van antistollings cascade, plaatjes functie of bloedplaatjes (bijv. hemofilie, ziekte van Von Willebrand, leverziekte of andere medische condities) en
- iii. de toediening van iedere antiplaatjes of antistollings medicatie (bijv. aspirins, Plavix, non-steroidal anti-inflammatory drug [NSAIDs]) in de pre- or perioperatieve periode.

10) Een persoonlijke voorgeschiedenis van tromboembolie ziekte. Een familie geschiedenis van tromboembolie ziekte zal leiden tot een lab procedure om erfelijkheid te excluseren, voordat de subject geschikt wordt verklaard.

11) Aanwezigheid van additionele risico factoren voor trombo-embolie, zoals obesitas (BMI >35) of gebruik van oestrogenen inclusief gecombineerde anticonceptie pillen.

12) Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van cerebrospinaal vocht of een geïmplanteerde centraal zenuwstelsel catheter.

13) Klinische significante afwijkingen in hematologische of klinisch chemische parameters, zoals uitgevoerd door de investigator.

14) Serologische bewijs van hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) of human immunodeficiency virus (HIV)

15) Voortdurende medische conditie, die volgens de investigator zou kunnen interfereren met de uitvoer en handelingen van het onderzoek. Voorbeelden zijn medische handicap (bijv. ernstige degeneratieve arthritis, gecompromitteerde voedings toestand, perifere neuropathie)

die zou kunnen interfereren met het onderzoek op gebied van veiligheid en werkzaamheid van het te onderzoeken produkt of hulpmiddel werking of zou het vermogen van de subject in het gedrang kunnen brengen om onderzoeks handelingen te ondergaan (bijv. MRI) of het geven van toestemming.

16) Participatie in een ander onderzoek met een te onderzoeken medicament of hulpmiddel binnen 3 maanden voor het screening bezoek.

17) Alleen voor vrouwen: zwanger, het geven van borstvoeding en/of voor vruchtbare vrouwen. die niet bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken gedurende het onderzoek, zoals:

- Gebruik van gevestigde gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale methodes van anticonceptie, die geen oestrogenen bevatten.
- Plaatsen van een intra-uterine hulpmiddel.

- Barriere methodes van anticonceptie: Condoom of pessarium (diafragma of cervical/vault caps) met zaaddodende pasta/gel/film/creme/zetpil.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2014
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Medtronic SynchroMed® II Infuus Systeem
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Telbermin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2012-001026-10-NL
NCT01384162
NL45580.041.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-10-2015

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely