

Een multicenter, open-label, vervolgonderzoek om de veiligheid en verdraagbaarheid van intracerebroventriculaire toediening van sNN0029 op de lange termijn te beoordelen bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose.

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek zal de beoordeling zijn van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van intracerebroventriculaire (i.c.v.) toediening van sNN0029 infuusoplossing in een dosis van 4 µg/dag toegediend via een Medtronic...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vervolgonderzoek van sNN0029 bij ALS patienten.

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ALS, ziekte van Lou Gehrig

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Newron Sweden AB

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyotrofische laterale sclerose, fase 1, intracerebroventriculair, recombinant humane vasculaire endotheliale groeifactor 165

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid via:

- Adverse events (AE*s), serious AEs (SAE*s), adverse device effects (ADE*s), serious ADE*s (SADE*s) en terugtrekkingen ten gevolge van AE*s/ADE*s
- Vitale functies, lichamelijk en neurologisch onderzoek en ECG
- Klinische laboratoriumtesten en anti-VEGF antilichamen
- Mogelijke pathologische veranderingen in de hersenen vastgesteld door middel van magnetic resonance imaging (MRI) en magnetic resonance angiography (MRA)
- Mogelijke pathologische veranderingen in de retina vastgesteld door middel van fundusfotografie
- Kathetertip migratie zoals vastgesteld door MRI.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van:

- het farmacokinetisch profiel van VEGF165 in de CSF
- het functioneren van het Medtronic SynchroMed® II-infuussysteem

Verkennde doelstellingen van het onderzoek zijn:

Verkennen van veranderingen ten opzichte van baseline (study 003, Dag 85) en op regelmatige basis (elke 6 maanden) nagaan van relevante parameters aangaande relatieve effectiviteit door middel van:

- Amyotrofe Laterale Sclerose Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)
- Slow Vital Capacity (SVC)
- Quality of Life (EQ-5D inclusief EQ VAS)
- Motor Unit Number Index (MUNIX)

Het verkennen van biomarkers in plasma en CSF:

- IL-6, IL-8, hepatocyte groeifactor, angiopoietine-2, neurofilament light chain, Tau, sAPP, S110beta, Cystatin C, Complement C3.

De hierboven genoemde verkennende biomarker analyses zijn gepland maar worden mogelijk niet uitgevoerd als ze gedurende latere fases van het onderzoek als achterhaald worden beschouwd; andere verkennende analyses kunnen worden toegevoegd op basis van nieuwe bevindingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS), tevens bekend onder de naam ziekte van Lou Gehrig's of ziekte van Charcot, is een motor neuron aandoening. Het is een van de meest verwoestende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Hoewel er geen precieze aantallen bekend zijn, is het algemene voorkomen van ALS ongeveer 2 per 100.000 met openbaring tussen meestal 40 en 70 jarige leeftijd. De aandoening wordt getypeerd door progressieve spierverswakking,

stijfheid en fasciculaties (spiertrekkingen) van de ledematen.

Histologisch onderzoek laat het verlies zien van de bovenste motorneuronen in de cerebrale cortex en lagere motorneuronen in de hersenstam en ruggenmerg. In sommige gevallen zijn de spieren die betrokken zijn bij spraak en slikken als eerste aangedaan en deze variant van de ziekte wordt progressieve bulbaire parese genoemd of ALS met een bulbaire start.

Bij ongeveer 75% van alle ALS gevallen ontstaan de meer gewone symptomen meestal als eerste vanuit de ledematen (ALS met een start in de ledematen).

Naarmate de tijd vordert verliezen de beide vormen van ALS het vermogen om zelfstandig te ademen en te slikken. De patiënten raken geïmmobiliseerd en uiteindelijk volledig afhankelijk van kunstmatige ademhaling en voeding.

Overlijden is meestal voor onbehandelbare infecties vanwege het niet kunnen ademen en cachexia. De mediane tijd van overleven vanaf het begin van de symptomen met bulbaire start is 2-3 jaar en 3-5 jaar voor start in de ledematen. De gemiddelde overlevingstijd na het stellen van de diagnose is 30 maanden (Regal et al. 2006).

Voor het merendeel van de ALS gevallen (90%) is er geen oorzaak van het ontstaan van de ziekte bekend, maar voor andere neurodegeneratieve aandoeningen, 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 disfunctioneel maakt. met als gevolg dat de directe omgeving van de motorneuronen niet gezuiverd wordt van giftige vrije zuurstofradicalen.

Er is momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar voor ALS. Het enige geregistreerde medicijn voor met ALS als therapeutische indicatie is Rilutek (Riluzole), die de overlevingskans met ongeveer 3 maanden verlengt. De effecten blijken duidelijker naar voren te komen bij patiënten die lijden aan de bulbaire vorm van ALS (Bensimon et al. 1994). De medische behoefte voor nieuwe medicijnen op dit gebied is heel groot.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek zal de beoordeling zijn van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van intracerebroventriculaire (i.c.v.) toediening van sNN0029 infuusoplossing in een dosis van 4 µg/dag toegediend via een Medtronic SynchroMed® II-infuussysteem.

Onderzoeksofzet

Voor het einde van de toediening van studiemedicatie van studie sNN0029-003 (Viste 9, Dag 85) worden de patiënten gevraagd of zij willen deelnemen aan het vervolgen van de sNN0029 behandeling na het einde van het onderzoek. Informatie over dit vervolgonderzoek zal worden gegeven en een toestemmingsverklaring wordt getekend voor het vervolgonderzoek. Patiënten die geschikt zijn voor het vervolgonderzoek zullen na de beëindiging van de sNN0029-003 studie overgaan in

de sNN0029-004, dat wil zeggen de laatste dag van de sNN0029-003 studie valt samen met de eerste dag van de sNN0029-004 studie.

De onderzoekspecifieke bepalingen uitgevoerd op de laatste visite in onderzoek sNN0029-003 zullen dienen als baseline waarden voor de patiënten geïncubeerd in onderzoek sNN0029-004. Dit zal de start zijn van de sNN0029 behandeling voor alle patiënten (Studie Dag 1; Visite 1). Patiënten die placebo hebben ontvangen in de voorafgaande sNN0029-003 studie zullen met een hogere inloopsnelheid van de toediening van de studiemedicatie beginnen dan diegene die begonnen zijn met een actieve behandeling. (zie sectie 10.4.9 in het protocol). Om het onderzoek sNN0029-003 niet te deblinderen zal een niet geblindeerde studieverpleegkundige toegewezen worden om het vullen en programmeren van de pomp in de sNN0029-004 studie te verrichten. Voor dezelfde reden zullen alle patiënten, en niet alleen diegene die eerder placebo hebben gekregen, terugkomen naar het ziekenhuis op Dag 3 en blijven tot Dag 6 (Visite 2). Gedurende deze dagen begint sNN0029 uit de i.c.v. kathetertip te lopen in de hersenventrikel van die patiënten die eerder alleen placebo ontvingen. Patiënten komen in het ziekenhuis terug op Dag 11 (Visite 3) voor het bijvullen van sNN0029 en voor aanpassing van de inloopsnelheid van het infuus. Hierna komt de patiënt naar de kliniek op Dag 39 (Visite 4) voor een sNN0029 bijvulling van de infuuspomp en onderzoekspecifieke bepalingen. Daarna zal de patiënt het ziekenhuis maandelijks bezoeken (elke 28 dagen $\pm$ 2 dagen) voor bijvullingen en andere onderzoekspecifieke bepalingen elke 3 maanden.

Behandeling in studie sNN0029-004 kan doorgaan tenzij veiligheidsrisico's de behandeling moeten stoppen, of totdat patiënten ervoor kiezen zich uit de studie terug te trekken, of dat toxiciteit of onverdraagbaarheid wordt ervaren, of dat doorgaan met behandelen niet geschikt meer geacht wordt door de onderzoeker, of bij overlijden van de patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er vindt een Intracerebroventriculaire toediening plaats bij alle patiënten in dit onderzoek van het onderzoeksmiddel sNN0029 oplossing voor infusie met een dosis van 4 μ g sNN0029 per dag door middel van een Medtronic SynchroMed® II-infuussysteem.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt wordt eenmaal gedurende het onderzoek opgenomen in het ziekenhuis om de mogelijke reacties na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel te controleren. Verder zullen de volgende onderzoeken plaatsvinden met de daarbij eventuele bijwerkingen en/of risico's:

- Bloedafname kan als onplezierig en pijnlijk worden ervaren en kan blauwe plekken, zwelling of ontsteking veroorzaken.
- De stickers van de elektroden die gebruikt worden bij het maken van een ECG kunnen gevoelige rode plekken veroorzaken.
- Er is een mogelijk risico dat de punt van de intracerebrovasculaire catheter

zich verplaatst ten opzichte van de oorspronkelijke positie in de hersenholte. Hierbij kan mogelijk onderzoeksgeneesmiddel toegediend worden buiten de hersenholte. Vanwege de lage dosering wordt dit als een klein risico gezien. Door middel van MRI scans wordt regelmatig gecontroleerd of de catheterpunt nog op zijn plaats zit.

- Een potentieel risico op infectie bestaat door het bijvullen van de infuuspomp. Om dit risico te verlagen wordt de procedure onder steriele omstandigheden uitgevoerd.
- Bijwerkingen van het onderzoeksmiddel die nog niet bekend zijn op dit moment.
- Het kan nog niet worden uitgesloten dat bestaande tumoren sneller kunnen gaan groeien doordat VEFG celdeling kan stimuleren.
- De bijwerkingen van de verdoving die gebruikt wordt voor de lumbaalpunctie kan milde hoofdpijn, duizeligheid, stijve nek of oorsuizen veroorzaken.
- Twee vragenlijsten dienen te worden ingevuld (4 keer in het eerste jaar en daarna 2 keer per jaar).

Contactpersonen

Publiek

Newron Sweden AB

Södra Fiskartorpsvagen 15 C
Stockholm SE-114 33
SE

Wetenschappelijk

Newron Sweden AB

Södra Fiskartorpsvagen 15 C
Stockholm SE-114 33
SE

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. Voorafgaande deelname aan sNN0029-003 met afronding van 12 weken onderzoek zonder klinisch significante veiligheidsproblemen.
2. Ononderbroken werking van het Medtronic SynchroMed® II-infuussysteem zoals beoordeeld door röntgenonderzoek van hoofd en onderbuik.
3. Klinische diagnose ALS geclassificeerd als definitief of waarschijnlijk, met of zonder aanvullend laboratoriumbewijs, volgens de gereviseerde WFN El Escorial-criteria.
4. Patiënt heeft schriftelijk en mondeling informatie gekregen over de voortzetting van het onderzoek, heeft de gelegenheid gehad om vragen over het onderzoek te stellen, en begrijpt de verplichtingen voor tijd en procedures.
5. Patiënt heeft mondeling en/of schriftelijk toestemming gegeven om deel te nemen aan het onderzoek. In het geval dat een patiënt mondeling toestemming geeft en lichamelijk niet in staat is om de toestemmingsverklaring (ICF) te ondertekenen vanwege ziekteprogressie dan mag een getuige de toestemmingsverklaring ondertekenen uit naam van de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hypertensie gedefinieerd als bloeddruk >160 mmHg systolisch of >90 mmHg diastolisch.
2. Oogheelkundig onderzoek (fundusfotografie, gezichtsscherpte en perimetrie) met enige klinisch significante bevinding die veiligheidsproblemen voor dit onderzoek inhoudt.
3. Diagnose van diabetes mellitus.
4. Aanwezigheid van risico op ongecontroleerde bloeding en/of risico op bloeding die niet optimaal behandeld kan worden door:
 - a. anatomische factoren van of bij de implantatieplaats (bijv. vasculaire afwijkingen, neoplasma's, of andere abnormaliteiten)
 - b. onderliggende aandoeningen van de stollingscascade, bloedplaatjesfunctie of -aantal (bijv. hemofilie, ziekte van Von Willebrand, leverziekte of andere medische aandoeningen).
5. Aanwezigheid van overige risicofactoren voor trombo-embolie zoals obesitas (Body Mass Index [BMI] > 35) of gebruik van oestrogenen met inbegrip van de combinatie-anticonceptiepil.
6. Klinisch significante afwijkingen in hematologische of klinisch-chemische parameters zoals beoordeeld door de onderzoeker.
7. Bestaande medische aandoening die volgens de onderzoeker zal interfereren met de uitvoering en beoordelingen van het onderzoek. Voorbeelden zijn medische handicaps (bijv.

ernstige degeneratieve artritis, ondervoeding, perifere neuropathie) die zullen interfereren met de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid van onderzoeksproduct of instrumentprestatie, of die het vermogen van de patiënt om onderzoeksprocedures (bijv. MRI) te ondergaan, of informed consent te geven, in gevaar brengen.

8. Alleen voor vrouwen: zwangerschap, borstvoeding geven en/of voor vruchtbare vrouwen gebrek aan bereidheid om tijdens het onderzoek adequate anticonceptie te gebruiken zoals:

- vastgesteld gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale methoden van anticonceptie die GEEN oestrogenen bevatten
- Plaatsing van een spiraaltje
- Anticonceptie met barrièremethodes: condoom of pessarium (diafragma of cervix/portiokapjes) met zaaddodend schuim/gel/film/crème/zetpil.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-01-2015

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Medtronic SynchroMed® II Infusion System

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Not applicable

Generieke naam: Telbermin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2015
Soort:	Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2012-005034-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02269436
CCMO	NL51030.041.14