

Een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met oplopende doseringen ATYR1940 om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en biologische activiteit van ATYR1940 te evalueren bij volwassen patiënten met erfelijke spierdystrofie

Gepubliceerd: 03-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: De veiligheid, tolerantie, farmacokinetica (PK) en immunogeniciteit evalueren van meervoudige doses van intraveneuze (IV) ATYR1940 bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar oud met FSHD
Secundaire doelstelling: De farmacodynamische (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42284

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATYR1940-C-002

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Facioscapulohumerale spierdystrofie, genetische myopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: aTyr Pharma, Inc.

Overige ondersteuning: aTyr Pharma;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATYR1940, FSHD, Genetische myopathie, Musculaire dystrofieën

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid en tolerantie zullen door het volgende geëvalueerd worden:

- Wijziging t.o.v. de Baseline in lichamelijk onderzoek.
- Incidentie van bijwerkingen (AEs).
- Wijziging t.o.v. de Baseline in laboratorium testresultaten over de veiligheid.
- Wijziging t.o.v. de Baseline in EKG-resultaten.
- Wijziging t.o.v. de Baseline in metingen van de vitale tekens en langevaluaties.
- Antilichaam testresultaten.
- Incidentie van infusiereacties en resultaten van het onderzoek van de infusieplaats.

De volgende PK parameters zullen als volgt bepaald of berekend worden uit de tijdgegevens over de concentratie van het geneesmiddel met behulp van WinNonlin:

- Standaard PK parameters (Cmax, tmax, t1/2 etc.).

Secundaire uitkomstmaten

De PD effecten van ATYR1940 zullen door het volgende geëvalueerd worden:

- Veranderingen in FSHD-gerelateerde inflammatoire immuunstatus in perifeer bloed en in de spieren
- Veranderingen in de volgende klinische parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

FSHD is een zeldzame, invaliderende genetische myopathie. Het primaire klinische fenotype van FSHD-patiënten is progressieve skeletspierzwakte die meestal start bij de spieren in het gezicht en de hals en voortgaat naar de schouders, de bovenarmen, de borstkas en de benen. Als de zwakte vordert, ontstaan musculoskeletale misvormingen (vb. Scapula alata, hyperlordose en kypho-scoliosis) en wordt de mobiliteit sterk beknot. Momenteel zijn er wereldwijd voor deze aandoeningen geen farmacologische interventies.

ATYR1940 is een eiwit, therapeutische kandidaat, die intraveneus wordt toegediend. Dit eiwit is identiek aan de aminozuren 2-506 van het humane histidyl-tRNA-synthetase (HARS). HARS is een fysiologisch relevant modificatieelement van de spiercelbiologie en niet-klinische gegevens van ATYR1940 suggereren dat het een therapeutische werking kan hebben bij patiënten met musculaire ontstekingsziekten, met inbegrip van FSHD, door zowel de immuun- als spiercelresponsen te moduleren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De veiligheid, tolerantie, farmacokinetica (PK) en immunogeniciteit evalueren van meervoudige doses van intraveneuze (IV) ATYR1940 bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar oud met FSHD

Secundaire doelstelling:

De farmacodynamische (PD) veranderingen onderzoeken in de volgende biologische parameters:

- FSHD-gerelateerde inflammatoire immuunrespons in skeletspieren, bepaald door kwantitatieve magnetische resonantie beeldvorming (MRI).
- FSHD-gerelateerde inflammatoire immuunstatus in perifeer bloed, bepaald door:
- Circulerende immuuneiwitten zoals cytokines.

- Ex vivo vrijstelling van inflammatoire immuuneiwitten (inclusief cytokines) uit perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC*s).
- Immunofenotypering (algemeen en FSHD-gerelateerd) van circulerende PBMC*s.

PD veranderingen onderzoeken in de volgende klinische parameters:

- Manuele spiertesten (MMT), bepaald door de Onderzoeker.
- Individueel Neuromusculair Quality of Life (INQoL) instrument, bepaald door de patiënt.

Onderzoeksopzet

Studie ATYR1940-C-002 is een multinationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met stijgende dosis.

Na opname in de studie zullen de patiënten starten met de 1 week durende enkelvoudig blinde placeboperiode tijdens welke alle patiënten gedurende 30 minuten een enkelvoudige IV-infusie van placebo zullen krijgen. Daarna zullen de patiënten deelnemen aan de dubbelblinde behandelperiode en zullen gedurende 30 minuten IV-infusies krijgen met het studiegeneesmiddel (ATYR1940 of placebo) volgens hun willekeurige indeling in behandelgroep.

Tijdens de behandeling moeten de patiënten het studiecentrum wekelijks bezoeken. Patiënten in Cohorten 1 en 2 moeten ook halfwekelijks na de vierde dosis van het studiegeneesmiddel een bezoek brengen. Na het beëindigen van de 1 week durende enkelvoudige blinde placeboperiode en de dubbelblinde behandelperiode moeten alle patiënten 1 week na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel naar het studiecentrum komen voor het follow-upbezoek. Nadat het vervolgconsult na 1 week heeft plaatsgevonden, moeten de patiënten 1 maand na de laatste dosis Studiegeneesmiddel terugkomen voor een vervolgconsult. Daarnaast komen de patiënten ook 3 maanden na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel terug voor een extra controlebezoek. Het 3-maanden consult wordt beschouwd als het eindconsult (EOS, End of Study).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de enkelvoudig blinde periode zullen alle patiënten op dag 1 gedurende 30 minuten een IV-infusie met placebo krijgen. Tijdens de dubbelblinde behandelperiode zullen de patiënten het studiegeneesmiddel krijgen (ATYR1940 of placebo) in overeenstemming met de dosiscohort waarin ze opgenomen zijn en volgens hun behandelgroep. Er is geen dosisaanpassing toegelaten in deze studie. Tijdens de dubbelblinde behandelperiode zal het studiegeneesmiddel zolang als de dubbelblinde behandelperiode duurt (d.w.z. 4 of 12 weken) wekelijks worden toegediend. Het studiegeneesmiddel zal gedurende 30 minuten worden toegediend via een IV-infusie. Voor de bereiding van de dosis ATYR1940 in mg/kg zal het gewicht van de patiënt gebruikt worden dat tijdens de Screening werd gemeten.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de niet-klinische en klinische gegevens die tot op heden beschikbaar zijn en van de geplande veiligheidsmonitoring wordt de algemene risico/batenverhouding voor deze studie als aanvaardbaar beschouwd.

Te verwachten voordelen

De huidige studie vertegenwoordigt de eerste klinische studie van ATYR1940 bij patiënten met FSHD.

Momenteel is er geen farmacologische behandeling voor spierziekte bij FSHD. Maar zowel de dystrofe veranderingen als het ontstekingsproces werden beschouwd als rationele ziekte targets. Recente gegevens bij FSHD suggereren dat het zich concentreren op de inflammatoire status van spieren bij de patiënten, a priori in een klinische studie, de kans om de impact van een immunomodulator te zien, zou kunnen verhogen.

Niet-klinische studies bij dieren hebben getoond dat IV toegediende ATYR1940 de immuunstoornis effectief verzacht binnen het dosisbereik te bestuderen bij mensen. Niet-klinische studies op immuuncellen die geïsoleerd werden uit het bloed van gezonde personen, hebben rechtstreekse immunomodulerende effecten van ATYR1940 getoond. Samen genomen, niet-klinische gegevens over ATYR1940 suggereren dat het therapeutische effecten kan hebben bij patiënten met inflammatoire spierziekten, met inbegrip van FSHD, door zowel de immuun- als spiercelresponsen te moduleren.

Maar zoals met elke klinische studie over een experimenteel middel, is het niet zeker of het studiegeneesmiddel de symptomen van de patiënten die aan de studie deelnemen, zal verbeteren of de ziektestatus zal verslechteren. De resultaten van deze studie zullen ten goede komen aan toekomstig onderzoek naar FSHD.

Mogelijke risico's en bijwerkingen in verband met ATYR1940

ATYR1940 werd aan 24 gezonde mensen gegeven en aan dieren. Mogelijke risico's en bijwerkingen op basis van de studies bij mensen en bij dieren worden hieronder gespecificeerd; maar er kunnen andere risico's en bijwerkingen zijn die nog niet gekend zijn.

- Risico's waargenomen bij dieren bij hogere dosis
 - o Ademhalingsmoeilijkheden
 - o Ontwikkeling van antimediatie antilichamen
- Risico's waargenomen bij gezonde vrijwilligers
 - o Zenuwstelselstoornissen: met inbegrip van eenmalige gevallen van duizeligheid, hoofdpijn en slaperigheid
 - o Ontwikkeling van antimediatie antilichamen (eiwitten die het geneesmiddel inactief kunnen maken): er is een risico dat de patiënt deze antilichamen zou kunnen ontwikkelen tijdens de studie waardoor de werking van het eiwit in het

lichaam zouden kunnen verslechteren en/of een ziekte zou kunnen worden veroorzaakt die ook, maar zelden, voorkomt bij het algemene publiek (mensen die geen ATYR1940 innemen). Deze aandoening, anti-synthesesyndroom, is uiterst zeldzaam en begint met symptomen op de huid (zoals uitslag, barsten en afbladderen), gewrichtspijn en longsymptomen (droge hoest en ademnood), evenals spierontsteking. Er bestaat bij dit syndroom ook een risico op ernstige longschade en verder gaande spierschade ATYR1940 kan het risico op het ontwikkelen van deze ziekte verhogen, vooral bij hoge niveaus van antimediatie antilichamen tegen ATYR1940.

Reproductieve risico*s

ATYR1940 werd nog niet getest om te zien of het de zwangerschap beïnvloedt. Daarom mogen patiënten niet zwanger worden of vader worden van een baby terwijl ze aan deze studie deelnemen. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven terwijl ze aan deze studie deelnemen. Mannen mogen geen sperma doneren terwijl ze aan deze studie deelnemen.

Mogelijke risico*s en bijwerkingen in verband met de studieprocedures

- Verzamelen van bloedstaal: het kan pijnlijk zijn als bloed uit een ader wordt genomen. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw bij een bloedafname. De patiënt kan ook een infectie krijgen (zeldzaam) of een bloeding, roodheid of blauwe plekken hebben op de plaats van de huidprik.
- EKG: de kleverige patches die voor deze testen gebruikt worden, kunnen huidirritatie veroorzaken.
- Spirometrie: het is mogelijk dat de patiënt moet hoesten of zich kortademig voelt tijdens of na de test.
- Röntgenfoto van de borstkas: er is een lage graad van blootstelling aan straling bij een röntgenfoto van de borstkas. De hoeveelheid straling waaraan de patiënt wordt blootgesteld, is lager dan de hoeveelheid waaraan hij/zij wordt blootgesteld door natuurlijke stralingsbronnen in de omgeving.
- MRI: Er zijn geen gekende schadelijke effecten geassocieerd met tijdelijke blootstelling aan een sterk magnetisch veld dat gebruikt wordt door MRI-scanners. Maar er zijn grote veiligheidsmaatregelen die in aanmerking moeten genomen worden alvorens een MRI-scan uit te voeren of te ondergaan (bijvoorbeeld: patiënten mogen geen metaal dragen en voorzorgsmaatregelen zijn nodig als ze kunstlichaamsdelen of een pacemaker hebben). De patiënt kan ook ongemak of angst voelen als hij in de MRI-scanner ligt.

Gelieve de bijsluiter voor de patiënt te raadplegen voor meer informatie over de risico*s en bijwerkingen.

Patiënten worden gedurende de studie gemonitord voor de veiligheid, met inbegrip van respiratoire gebeurtenissen en immuunresponsen. Een DSMB zal alle veiligheidsgegevens controleren alvorens wordt overgegaan naar een volgende hogere dosis. Op alle sites zullen onvoorziene/ongewenste gebeurtenissen behandeld worden door het studiepersoneel

dat ervaring heeft in het behandelen van patiënten met FSHD en in het leiden van gelijkaardige klinische studies.

Contactpersonen

Publiek

aTyr Pharma, Inc.

3545 John Hopkins Court, Suite #250
San Diego, CA 92121
US

Wetenschappelijk

aTyr Pharma, Inc.

3545 John Hopkins Court, Suite #250
San Diego, CA 92121
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)

1. Patiënt is een man of vrouw met een leeftijd tussen 18 en 65 jaar.;2. Patiënt heeft een vastgestelde, genetisch bevestigde diagnose van FSHD met klinische bevindingen die voldoen aan de bestaande criteria.;3. Patiënt heeft een geschreven toestemmingsformulier

gegeven nadat de aard van de studie was uitgelegd en voordat onderzoeksgelateerde procedures werden uitgevoerd.;4. Cohorten ≥ 2 alleen: Patiënt heeft beeldvormingresultaten die voldoen aan de gedefinieerde criteria voor spierontsteking in minstens 1 skeletspier (volgens MRI-procedurehandleiding).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt krijgt momenteel een behandeling met een immunomodulerend middel of heeft een verleden van dergelijke behandeling, met inbegrip van gerichte biologische therapieën (vb. etanercept, omalizumab) binnen 3 maanden vóór de Baseline; corticosteroïden binnen 4 weken vóór Baseline; of een hoge dosis niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID*s) (chronisch of incidenteel) binnen 2 weken vóór Baseline.;2. Patiënt heeft bewijs van een alternatieve diagnose buiten FSHD, gebaseerd op resultaten van eerdere spierbiopsie of van genetische testen.;3. Patiënt heeft een vermoede diagnose van FSHD, gebaseerd op klinische evaluatie, maar heeft nog geen genetische bevestiging van de diagnose.;4. Patiënt heeft een verleden van obstructieve of restrictieve longaandoening (met inbegrip van interstitiële longziekte, longfibrose of astma) of bewijs van een interstitiële longaandoening op de radiografie van de borst bij de Screening.;5. Patiënt heeft een verleden van anti-synthetase syndroom, vóór Jo-1 antilichaam (Ab)-positiviteit of heeft een positief of twijfelachtig positief testresultaat tijdens de Screening.;6. Patiënt heeft een symptomatische cardiomyopathie of ernstige hartaritmie die, volgens de Onderzoeker, het vermogen van de patiënt beperkt om het studieprotocol uit te voeren.;7. Patiënt heeft bewijs van klinisch significante cardiovasculaire, long-, lever-, nier-, hematologische, metabole, dermatologische of gastro-intestinale ziekte of heeft een aandoening waarvoor onmiddellijk een heelkundige ingreep of een andere behandeling is vereist of waardoor de deelname niet veilig is.;8. Patiënt heeft binnen 30 dagen vóór Baseline een experimenteel product of hulpmiddel gebruikt (ander dan een hulpmiddel voor de mobiliteit).;9. Patiënt heeft spierbiopsie ondergaan binnen 30 dagen voor Baseline.;10. Als de patiënt een vrouw is die zwanger kan worden (premenopauzaal en niet gesteriliseerd) en een positieve zwangerschapstest bij de Screening heeft of geen contraceptie wil gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-10-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet beschikbaar
Generieke naam:	niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-001753-17-NL
CCMO	NL49110.091.14