

Een studie in 2 delen, waarin de veiligheid, farmacokinetiek en pharmacodynamiek van SBT-020 wordt onderzocht in patiënten in een vroege fase van Huntington's disease.

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Deel 1: Hoofddoel- De veiligheid van SBT-020 in een vroeg stadium HD patiënten beoordelen
Secundaire doelstelling- Om het effect van SBT-020 op de mitochondriale functie, gemeten door dynamische ³¹P-MRS in de kuitspieren van vroeg stadium HD te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45299

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SBT-020 in HD

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Huntington's Disease in een vroeg stadium

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stealth Bio Therapeutics Inc

Overige ondersteuning: Stealth Bio Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Huntington's disease, SBT-020

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / veiligheid eindpunten

- Bijwerkingen die leiden tot voortijdige beëindiging van de studie medicatie.
- Door de behandeling optredende (S)AEs tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na studie stopzetting.
- Wijziging van baseline tot einde-van-studie in de vitale functies: bloeddruk en hartslag.
- Behandeling van optredende ECG-afwijkingen tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na studie stopzetting.
- Behandeling van optredende gemarkeerde laboratoriumafwijkingen tot 5 farmacokinetische halfwaardetijden na studie stopzetting.

Farmacokinetische eindpunten

Deel 1:

- Plasma SBT-020 concentratie.

Deel 2:

- Plasma SBT-020 concentratie.

Farmacodynamische eindpunten

- Mitochondriale functie door 31P-MRS

- o Phosphocreatine herstel tijd (in seconden), gemeten door 31P-MRS in kuitspieren

- o Verschil tussen Pi/PCR-verhouding voor, gedurende en na visuele stimulatie, gemeten door 31P-MRS in de hersenen

- Intensiteit van rood-groene fluorescentie, gemeten door flow-cytometrie in PBMCs

- Diverse verkennende plasma en urine-biomarkers voor mitochondriële functie

- Neuropsychological assessments (alleen opgenomen in deel 2)

- o totaal aantal juiste antwoorden in 90 seconden op de Symbol Digit Modality Test (SDMT)

- o totaal aantal juiste antwoorden in 45 seconden per proef op de Stroop kleur woord interferentie-test

- o voltooiing tijd in seconden en het aantal fouten voor elke proef op de Trail Making Test (TMT)

- o totaal aantal correct op de Visual Verbal Learning Test (VVLTL)

- o van het totale aantal (en nalatigheden) fouten en de gemiddelde reactietijd van alle juiste antwoord proeven met de volgehouden aandacht te Response Task (SART) -test

- o gemiddelde prestatie (%) op de Adaptive Tracking taak

- Motor assessments (alleen uitgevoerd tijdens deel 2)

- o totale motor score (TMS) (bereik 0-124) op de UHDRS

- o totaalscore functionele capaciteit (TFC) score (range 0-13) op de UHDRS

- o betekenen tikken snelheid en standaarddeviatie op de vinger te tikken op proef
- o saccadische reactietijd (seconden), saccade pieksnelheid (graden / seconde), saccade onnauwkeurigheid (%) op de saccadische bewegingen oogtest
- o percentage van de tijd de ogen zijn in gladde uitoefening van het doel (%) op de gladde achtereenvolgende proef
- o antero-posterior slingering (in mm) op de proef Bodysway

Secundaire uitkomstmaten

Not Applicable

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington (HD) is een autosomaal dominant erfelijke neurodegeneratieve aandoening gekenmerkt door een triade van symptomen zoals motorische stoornissen, cognitieve stoornissen en psychiatrische symptomen. Er is sterk bewijs dat mitochondriale disfunctie deel is van de pathogenese van HD. Farmacologisch remmen van succinaat dehydrogenase in knaagdieren en primaten, waardoor complex II van de mitochondriale elektronentransportketen remt, leidde tot pathologie en symptomatologie lijkend op HD. Bovendien heeft in vitro onderzoek aangetoond dat mutant huntingtine de invoer van nucleair gecodeerde mitochondriële eiwitten remt en de activiteit van peroxisoom-geactiveerde receptor gamma (PPAR*) naar beneden reguleert, vereist voor mitochondriale biogenese. Gebruik makend van dynamische in vivo ³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS-³¹P) in de kuitspieren is aangetoond dat HD-patiënten een verlengde phosphocreatine hersteltijd (tPCr) vertonen vergeleken met controles in gezonde vrijwilligers, wat kan worden vertaald in een afgenomen mitochondriale functie in HD patiënten. Het verbeteren van de mitochondriale functie in HD patiënten zou daarom gunstig zijn voor de progressie van de ziekte door het behoud van energie-niveau binnen de striatum cellen en dus celdood te voorkomen. SBT-020 is een experimenteel mitochondriale functie verhogend middel, die veelbelovende resultaten geeft in preklinische diermodellen. Hoewel het exacte werkingsmechanisme is niet volledig wordt begrepen, is de hypothese dat het middel de mitochondriale functie in HD patiënten kan verbeteren, waardoor de neuronale degeneratie en de progressie van de ziekte vertraagd.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

Hoofddoel

- De veiligheid van SBT-020 in een vroeg stadium HD patiënten beoordelen

Secundaire doelstelling

- Om het effect van SBT-020 op de mitochondriale functie, gemeten door dynamische ³¹P-MRS in de kuitspieren van vroeg stadium HD te onderzoeken.
- Om de farmacokinetiek van SBT-020 te evalueren in het plasma in vroeg stadium HD patiënten.
- Om de farmacokinetiek van SBT-020 (en SBT-020-gerelateerde componenten) te evalueren in de urine in vroeg stadium HD patiënten.
- Om het effect van SBT-020 op de mitochondriale functie te onderzoeken door het meten van de mitochondriale membraanpotentiaal (MMP) in geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC)

Deel 2:

Hoofddoel

- De veiligheid van SBT-020 in een vroeg stadium HD patiënten beoordelen

Secundaire doelstelling

- Om het effect van SBT-020 op de mitochondriale functie, gemeten door dynamische ³¹P-MRS in de kuitspieren van vroeg stadium HD onderzoeken.
- Om het effect van SBT-020 op het bio-energetische profiel, gemeten door ³¹P-MRS in de hersenen van patiënten vroeg stadium HD onderzoeken.
- Om de plasma concentratie van SBT-020 in plasma te evalueren in vroeg stadium HD patiënten.
- Om het effect van SBT-020 op de mitochondriale functie onderzoeken door het meten van MMP in PBMCs.
- Om het effect van SBT-020 op een verkennende set van urine- en plasmabiomarkers gerelateerd aan mitochondriale functie in vroeg stadium HD patiënten te onderzoeken.
- Om effecten van SBT-020 op cognitie en andere CNS functies te onderzoeken, met behulp van de NeuroCart testbatterij.
- Om effecten van SBT-020 op motorisch functioneren te onderzoeken, met behulp van de NeuroCart testbatterij en UHDRS.

Onderzoeksopzet

Deel 1: Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van herhaalde toediening van SBT-020 subcutaan toegediend gedurende 7 dagen

- Deel 2: Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van herhaalde toediening van SBT-020 subcutaan toegediend gedurende 28 dagen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inschatting van belasting en risico

Zoals getoond in de FIH studie, waren enkelvoudige en meervoudige doses van SBT-020 over het algemeen veilig en goed verdragen dosis op alle niveaus bij toediening door subcutane injectie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen. Er waren geen ernstige of ernstige IMP-gerelateerde ongunstige gebeurtenissen tijdens de studie; 3 proefpersonen werden teruggetrokken als gevolg van niet-verwante bijwerkingen. Kortom, de hoeveelheid bijwerkingen was laag in deel 1 en iets hoger in deel 2; reacties op de injectieplaats was het vaakst gemeld. De huidige studie zal veiligheid en PK bevestigen in de doelpopulatie, daarom is de eerste stap het voortbrengen van de eerste medische interventie bij de ziekte van Huntington. Met de gekozen methode (dat wil zeggen 31P-MRS) kan farmacologie van SBT-020 worden vastgesteld, daarmee aangevend de mogelijkheid om mitochondriale functie te verbeteren en uitbreiden van het bereik van de doelgroepen.

Contactpersonen

Publiek

Stealth Bio Therapeutics Inc

275 Grove Street 3-107
Newton MA 02466
US

Wetenschappelijk

Stealth Bio Therapeutics Inc

275 Grove Street 3-107
Newton MA 02466
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. Man of vrouw met een DNA diagnose HD (CAG uitbreiding van 36 of meer herhalingen in het HTT gen)
2. Tenminste 18 jaar oud
3. Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Total Motor Score (TMS) van 5 of meer
4. Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Total Functional Capacity Score (TFC) van 7 of meer
5. tPCr van tenminste 32.4 seconden, gemeten door dynamische 31P-MRS van de kuitspieren.
6. Het ontbreken van bewijs van een significante actieve of chronische ziekte (afgezien van HD), na een uitgebreide medische- en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale tekenen, 12-lead ECG, hematologie, bloed chemie en urineonderzoek, die kan interfereren met de studie activiteiten of de veiligheid van de patiënt bij deelname aan het onderzoek, beoordeeld door de onderzoeker.
7. Stemt ermee in zich te onthouden van het maken van een nieuwe, of een grote veranderingen in leefstijl (bijv. beginnen met een nieuw dieet of het veranderen van het bewegingspatroon)
8. Moet akkoord gaan met het gebruik van een adequate methode van anticonceptie. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een adequate contraceptie methode gebruiken, waarvan 1 barriere methode gedurende de studie en tot 30 dagen na de laatste dosis. Mannen met een partner hebben die zwanger kunnen worden moeten 2 adequate vormen van anticonceptie gebruiken, waarvan 1 de barriere methode is, gedurende de hele studie en 30 dagen na de laatste dosis.
9. Is in staat om deel te nemen en is bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve test op drugsmisbruik, zoals metamfetamines en cocaine bij de screening of pre-dosis, met uitzondering van alle door een arts voor de behandeling van bijkomende medische problemen als gevolg van HD, voorgeschreven middelen.
2. Voorgeschiedenis (binnen 3 maanden na screening) van de alcoholconsumptie, van gemiddeld meer dan 2 standaardglazen per dag (1 standaard drankje = 10 gram alcohol). Alcoholgebruik is tijdens de studie worden verboden en ten minste 24 uur voor de screening,

vóór de dosering, en voor elk gepland bezoek.

3. Voorgeschiedenis van actieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van gelokaliseerde of in situ carcinoom (bijvoorbeeld huid basale of plaveiselcelcarcinoom).
4. Positieve Hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de screening.
5. Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) of totaal bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal bij de screening.
6. eGFR < 60 mL/min (berekend door de Wijziging van Diet in Renal Disease vergelijking) bij de keuring
7. Klinisch significante afwijkingen, beoordeeld door de onderzoeker, in de laboratorium testresultaten (met inbegrip van de lever en de nieren waarden, compleet bloedbeeld, chemie panel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen de tests uitgevoerd tijdens screening worden herhaald voor de randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of te bevestigen dat het klinisch niet relevant is voor HD-patiënten.
8. Deelname aan een experimenteel medicijn of apparaat studie binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening.
9. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan screening.
10. Gelijktijdige ziekte of aandoening die kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling van kan interfereren met de uitvoering van het onderzoek, of dat, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de vrijwilliger in deze studie.
11. Aanwezigheid van contra-indicaties voor het maken van MRI scans (bijvoorbeeld claustrofobie, pacemaker, vasculaire clips enz.) MRI contraindicaties voor de 7 Tesla (deel 1 en 2) en 3 T (alleen bij deel 2) MRIs zullen worden gedaan, gebruik makend van de contra-indicatie vragenlijst en, indien nodig, radiografie
12. Het niet kunnen/willen roken van minder dan een half pakje sigaretten per dag (dat wil zeggen 10 stuks).
13. Specifieke hartafwijkingen op een ECG in rust bij de keuring: QTcF > 450 of <300 msec in de rust ECG bij de screening, bewijs van atrium fibrillatie, atriale flutter, compleet branch block, Wolf-Parkinson-White Syndroom, of cardiale pacemaker.
14. Elke bewezen significante allergische reactie (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel, of meervoudige drugs allergieën (non-actieve hooikoorts is acceptabel).
15. Onwil of het onvermogen om te voldoen aan het studie protocol om een elke andere reden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-03-2017
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SBT-020
Generieke naam:	Not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-003730-25-NL
CCMO	NL59198.056.16