

Een fase 1-studie met meervoudig oplopende dosis om de veiligheid, verdraagbaarheid, en farmacokinetiek te beoordelen van BIIB078, intrathecaal toegediend aan volwassenen met aan C9ORF72 gelinkte amyotrofische laterale sclerose

Gepubliceerd: 17-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: bestuderen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB078 bij volwassenen met C9ORF72-ALS. Secundaire doelstelling: bestuderen van het farmacokinetisch profiel (PK-profiel) van BIIB078.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46750

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

245AS101 - ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose, Neurodegeneratieve ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Fase 1, MAD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voor komen van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Serumconcentratie BIIB078
- PK-parameters serum:
- Gebied onder de concentratietijdcurve (AUC) van tijd 0 tot oneindig (AUC*)
- AUC van tijd 0 tot tijd van de laatst meetbare concentratie (AUClast)
- Maximaal waargenomen concentratie (Cmax)
- Tijd tot bereiken Cmax (tmax)
- Terminale eliminatiehalfwaardetijd (t*)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose is een ziekte die ervoor zorgt dat motorische zenuwcellen geleidelijk worden vernietigd en sterven. Bij de meeste patiënten is de oorzaak van ALS niet bekend en artsen beschrijven patiënten in deze groep als patiënten met 'sporadische ALS'. Bij een kleine, afzonderlijke groep ALS-patiënten (patiënten met C9ORF72-ALS) wordt de ziekte veroorzaakt door een genetische mutatie in het C9ORF72-gen. De mutatie van het C9ORF72-gen leidt tot

de productie van abnormale C9ORF72-genproducten die waarschijnlijk toxisch zijn voor cellen en die kunnen leiden tot zenuwcelsterfte.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: bestuderen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB078 bij volwassenen met C9ORF72-ALS.

Secundaire doelstelling: bestuderen van het farmacokinetisch profiel (PK-profiel) van BIIB078.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meervoudig oplopende dosis om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK te beoordelen van BIIB078, toegediend via een lumbaalpunctie aan onderzoeksdeelnemers met C9ORF72-ALS. Er worden maximaal 4 dosisniveaus BIIB078 in maximaal 5 keer toegediend in een periode van ongeveer 3 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksdeelnemers in elk van de 4 cohorten worden toegewezen in een verhouding van 3:1 (actief: placebo) om BIIB078 of placebo te ontvangen. De eerste twee dosisniveaus zullen op elk niveau aan ongeveer 8 onderzoeksdeelnemers worden toegediend (6 actief en 2 placebo). Het derde dosisniveau wordt aan ongeveer 12 onderzoeksdeelnemers toegediend (9 actief en 3 placebo). Het vierde dosisniveau wordt aan ongeveer 16 onderzoeksdeelnemers toegediend (12 actief en 4 placebo). De volgende doses BIIB078 zijn gepland: Cohort 1: 5 mg Cohort 2: 20 mg Cohort 3: 60 mg Cohort 4: 120 mg

Inschatting van belasting en risico

Gezien de ernst van de ziekte en de hoge on vervulde medische behoefte bij ALS, zal deze studie een evaluatie van BIIB078 zijn bij personen met C9ORF72-ALS. Het voorgestelde MAD-onderzoeksopzet zal het aantal patiënten dat wordt blootgesteld aan doses en / of dosisduren tot een minimum beperken. Voor elk onderwerp zal een beoordeling van alle beschikbare veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens worden uitgevoerd nadat de eerste dosis is toegediend, en zullen de deelnemers slechts aan meerdere doseringsschema's worden onderworpen als er geen zorgen over de veiligheid worden opgemerkt.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

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. Vermogen van de deelnemer of zijn/haar wettelijk geautoriseerd vertegenwoordiger (bijv. echtgenoot/echtgenote) om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen, om ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en autorisatie voor gebruik te geven, zodat vertrouwelijke gezondheidsinformatie gebruikt kan worden in overeenstemming met landelijke en lokale privacyregulering voor onderzoeksdeelnemers.
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.
3. Alle onderzoeksdeelnemers die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen om tijdens het onderzoek zeer effectieve anticonceptie te gebruiken en bereid en in staat zijn deze anticonceptie te blijven gebruiken

gedurende

5 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Daarnaast mogen onderzoeksdeelnemers geen sperma of eitjes

doneren gedurende het gehele onderzoek en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis

onderzoeksmiddel.

4. Moet voldoen aan de mogelijke, door het laboratorium ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve criteria voor het diagnosticeren van ALS volgens de World Federation of Neurology El Escorial criteria

en documentatie hebben van een klinisch genetische test waarin de aanwezigheid van een pathogene mutatie in C9ORF72 wordt aangetoond.

5. Langzame vitale capaciteit (SVC) $\geq 50\%$ van de voorspelde waarde zoals aangepast voor geslacht, leeftijd en lichaamslengte (vanuit de zithouding).

6. Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig riluzol gebruiken bij aanvang van het onderzoek, moeten gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis krijgen. Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig riluzol gebruiken, moeten bereid zijn gedurende het gehele onderzoek hetzelfde doseringsschema te blijven volgen, tenzij de onderzoeker bepaalt dat riluzol om medische redenen moet worden gestaakt, in welk geval het tijdens het onderzoek niet opnieuw mag worden gestart.

7. Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig edaravone gebruiken bij aanvang van het onderzoek, moeten gedurende

≥ 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis krijgen. Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig edaravone gebruiken, moeten bereid zijn gedurende het gehele onderzoek hetzelfde doseringsschema te blijven volgen,

tenzij de onderzoeker bepaalt dat edaravone om medische redenen moet worden gestaakt, in welk geval het tijdens het onderzoek niet opnieuw mag worden gestart. Edaravone mag niet worden

toegediend op de doseringsdagen van dit onderzoek.

8. De score van het ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS) is ≥ 11 voor het cognitieve gedeelte;

≥ 33 voor het gedragsgedeelte.

9. Medisch in staat zijn de onderzoeksprocedures te ondergaan en het bezoekschema na te leven op het moment dat het onderzoek wordt gestart, zoals bepaald door de onderzoeker.

10. Screeningwaarden van stollingsparameters waaronder het aantal bloedplaatjes, internationaal

genormaliseerde verhouding (INR), protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd

(APTT) moeten binnen het normale bereik liggen. De stollingstests mogen eenmalig worden herhaald bij het

lokale laboratorium als, naar het oordeel van de onderzoeker, de waarden van de initiële tests niet binnen het

bereik liggen maar klinisch niet significant zijn. Onderzoeksdeelnemers met niet-klinisch significante en stabiele

waarden die buiten het bereik liggen kunnen in aanmerking komen voor insluiting in het onderzoek, naar het inzicht van de

onderzoeker en na overleg met de opdrachtgever.

11. Heeft een informant/verzorger die, naar het oordeel van de onderzoeker, frequent en voldoende contact heeft met de onderzoeksdeelnemer om zo accurate informatie te kunnen verstrekken over het cognitief vermogen en functioneren van de onderzoeksdeelnemer bij screening. Een informant/verzorger moet tijdens de screening beschikbaar zijn, en deelname van de informant/verzorger tijdens de duur van het onderzoek wordt gestimuleerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische voorgeschiedenis

1. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik $\leq$ 6 maanden voor screening die de deelname aan het onderzoek zou beperken, vastgesteld door de onderzoeker.
2. Tracheostomie.
3. Voorgeschiedenis van diepe veneuze trombose of pulmonaire embolie sinds de datum van de diagnose ALS of $\leq$ 2 jaar voor screening, afhankelijk van welke langer duurt.
4. Aanhoudende medische aandoening (bijv. vermageren of cachexie (ernstige magerheid), ernstige bloedarmoede) die naar de mening van de onderzoeker de uitvoering van of beoordelingen tijdens het onderzoek zou verstoren.
5. Significante cognitieve stoornis of onstabiele psychiatrische ziekte, waaronder psychose, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging of onbehandelde ernstige depressie $\leq$ 90 dagen voor screening, die naar de mening van de onderzoeker de onderzoeksprocedures zouden verstoren.
6. Voorgeschiedenis van allergieën voor stoffen die zullen worden gebruikt voor de LP (bijv. anesthetica, indien gebruikt volgens de richtlijnen van de instelling).
7. Aanwezigheid van een risico op bloeding waardoor de onderzoeksdeelnemer een verhoogd risico heeft op intraoperatieve of postoperatieve bloeding. Deze kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:
anatomische factoren op of nabij de LP-locatie (bijv. vaatafwijkingen, neoplasma's of andere afwijkingen) en onderliggende stollingsstoornissen van de stollingscascade, de bloedplaatjesfunctie of het aantal bloedplaatjes (bijv. hemofilie, de ziekte van Von Willebrand, leveraandoeningen).
8. Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van CSF of een in het zenuwstelsel geïmplanteerde katheter.
9. Aanwezigheid van een geïmplanteerde intraveneuze port/katheter.
10. Klinisch significante afwijkingen in parameters van hematologie of bloedchemie, zoals vastgesteld door de onderzoeker, waardoor de onderzoeksdeelnemer ongeschikt zou zijn voor insluiting.
11. Klinisch significante afwijkingen, zoals vastgesteld door de onderzoeker, in 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG), waaronder gecorrigeerd QT-interval met behulp van Fridericia's correctiemethode

van > 450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen.

12. Waarden van alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase of totaal bilirubine ≥ 2 keer de bovengrens van normaal. Patiënten met eerder vastgesteld syndroom van Gilbert en verhoogde bilirubinewaarden in overeenstemming met een dergelijk syndroom zijn in het onderzoek toegestaan.

Infecties

13. Medische voorgeschiedenis van of positief testresultaat bij screening op humaan immunodeficiëntievirus. De vereiste om te testen bij de screening kan achterwege worden gelaten als dit niet is toegestaan door de lokale regelgeving.

14. Medische voorgeschiedenis van, of positief testresultaat bij screening van hepatitis C-virus antilichaam.

15. Actuele hepatitis B-infectie (gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg] en/of hepatitis B-kern antilichaam [HBcAb]). Onderzoeksdeelnemers met immuniteit voor hepatitis B door een eerdere natuurlijke infectie (gedefinieerd als negatief HBsAg, positief hepatitis B-oppervlakteantilichaam immunoglobuline G en positief HbcAb) of vaccinatie (gedefinieerd als positief hepatitis B-oppervlakteantilichaam [HBsAb]) komen in aanmerking om aan het onderzoek mee te doen.

16. Aanwezigheid van een onbehandelde of onvoldoende behandelde actieve infectie waarvoor systemische antivirale of antimicrobiële behandeling nodig is op enig moment tijdens de screeningperiode.

Geneesmiddelen

17. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel (waaronder experimentele geneesmiddelen voor ALS via compassionate use programma's) of biologisch middel binnen 1 maand voor screening of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat het langst is.

18. Behandeling met antibloedplaatjes- of antistollingsmiddeltherapie ≤ 14 dagen voor screening (met uitzondering van aspirine ≤ 325 mg/dag) of verwacht gebruik tijdens het onderzoek, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, clopidogrel, dipyridamol, warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

Overig

19. Actuele of verwachte behoefte aan een 'Diaphragm pacing system' (DPS, ook wel 'diafragma-pacing' genoemd) tijdens de onderzoeksperiode, naar de mening van de onderzoeker.

20. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven.

21. Gelijktijdige insluiting in een ander interventioneel onderzoek. Deelname aan een niet-interventioneel onderzoek gericht op de natuurlijke voorgeschiedenis van ALS is toegestaan naar het inzicht.

van de onderzoeker en na overleg met de opdrachtgever.

22. Onvermogen te voldoen aan de onderzoeksvereisten.

23. Overige niet-gespecificeerde redenen waardoor de onderzoeksdeelnemer, volgens de onderzoeker of Biogen, niet in aanmerking komt voor insluiting.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	18-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2017-000294-36-NL
CCMO	NL64964.000.18