

Een multicenter, open-label verlengingsonderzoek naar WVE-210201 bij patiënten die eerder hebben deelgenomen aan WVE-DMDX51-001

Gepubliceerd: 07-08-2018 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van WVE-210201
Secundaire doelstellingen: • Het beoordelen van het effect van WVE-210201 op de dystrofineproductie • Het beoordelen van de concentratie WVE-210201 in plasma na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WVE-DMDX51-002

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

DMD, Duchenne spierdystrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wave Life Sciences Ltd.

Overige ondersteuning: Wave Life Sciences Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne spierdystrofie, Open-label extensiestudie, WVE-210201

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van WVE-210201 te beoordelen wordt het volgende gecontroleerd en verzameld:

1. Ongewenste voorvallen
2. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek, met inbegrip van vitale lichaamsfuncties
3. Laboratoriumtests m.b.t. veiligheid (hematologie, bloedchemie, stollingsonderzoek, urine-analyse, complement etc.)
4. Elektrocardiogrammen
5. Echocardiogrammen

WVE-210201-concentratie in plasma en urine:

1. Er zullen bloedmonsters worden afgenomen om de plasmaconcentratie van WVE-210201 te bepalen
2. Er zullen urinemonsters worden afgenomen om de concentratie van WVE-210201 te bepalen.

Immunogeniteit:

1. Er zullen bloedmonsters worden afgenomen voor de beoordeling van antistoffen tegen het geneesmiddel en tegen dystrofine in plasma

Farmacodynamische beoordelingen:

1. Dystrofine-eiwitconcentraties en exon-skipping zullen worden beoordeeld aan de hand van spierbiopsiemonsters

Metingen van motorisch functioneren

1. Performance of the Upper Limb (PUL, versie 2.0)
2. Ademfunctietests (peak flow rate [PFR], cough peak flow [CPF], en forced vital capacity [FVC])
3. Proximale kracht bovenste ledematen beoordeeld met behulp van draagbare myometer
4. North Star Ambulatory Assessments
5. Motorisch functioneren onderste ledematen aan de hand van getimed functietests (waaronder loop-/hardlooptijd 10 meter, van zitten naar staan vanaf een stoel, klimtijd 4 traptreden, en tijd om van de vloer op te staan)

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne-spierdystrofie wordt veroorzaakt door een mutatie in het dystrofinegen. Het eiwit dystrofine speelt een belangrijke rol bij de bescherming van de spieren tegen overbelasting en beschadiging. Bij Duchenne-patiënten ontbreken één of meer exonen in het dystrofinegen. Door deze mutatie in het dystrofinegen kan het lichaam niet genoeg goed werkende dystrofine aanmaken. Hierdoor zijn de spieren niet goed beschermd tegen spierschade.

WVE-210201 is ontwikkeld om ervoor te zorgen dat een bepaald stukje van het

dystrofinegen (de instructies voor de aanmaak van het eiwit dystrofine) wordt overgeslagen. Het overgeslagen stukje is *exon 51*. Bij mensen met Duchenne-spierdystrofie ontbreken bepaalde onderdelen (bepaalde exonen) van het dystrofinegen. Als bij deze patiënten exon 51 wordt overgeslagen, kan hun lichaam mogelijk een verkorte, maar nog wel werkende, vorm van het eiwit dystrofine aanmaken. Dit zou bij mensen met Duchenne-spierdystrofie de spierfunctie kunnen verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van WVE-210201

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van het effect van WVE-210201 op de dystrofineproductie
- Het beoordelen van de concentratie WVE-210201 in plasma na behandeling met WVE-210201
- Het beoordelen van de concentratie WVE-210201 in urine na behandeling met WVE-210201

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van het effect van WVE-210201 op motorisch functioneren en kracht

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label verlengingsonderzoek (OLE) ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek, farmacokinetiek en verkennende functionele effecten van meerdere doses WVE-210201 bij mannelijke pediatrische patiënten met DMD die kan worden behandeld met een exon 51-skippinginterventie. Maximaal 40 mannelijke patiënten, die het WVE-DMDX51-001-onderzoek met succes hebben afgerond, zullen worden opgenomen in het open-label verlengingsonderzoek (OLE) in Noord-Amerika en de Europese Unie (EU).

Voor dit onderzoek worden zowel ambulante als niet-ambulante patiënten ingeschreven. Het onderzoek zal bestaan uit een screeningsbezoek (tot 4 weken), behandlingsbezoeken gedurende 13 weken en follow-up gedurende 12 weken. Voorafgaand aan deelname aan dit onderzoek zal schriftelijke geïnformeerde toestemming (en instemming van minderjarigen, indien van toepassing) worden verkregen van de ouder of wettelijke voogd van een patiënt (en de patiënt, indien van toepassing). Elke patiënt zal gedurende 13 weken eenmaal per week WVE-210201 ontvangen. De patiënten zullen worden beoordeeld op veiligheid en verdraagbaarheid, farmacodynamiek, en spierfunctie en -kracht. Er zullen bloed- en urinemonsters worden afgenomen om de concentraties WVE-210201 te meten.

Screeningsperiode

De screeningsperiode is bedoeld om vast te kunnen stellen of de patiënt

geschikt is voor het onderzoek. Deze zal beginnen wanneer het toestemmingsformulier van het onderzoek door de patiënt en/of ouders of wettelijke voogd is ondertekend (wat van toepassing is). Daarnaast kan het zijn dat de patiënt instemming moet geven (indien van toepassing). Patiënten die met succes het Fase 1-onderzoek (WVE-DMDX51-001) hebben afgerond, komen in aanmerking om deel te nemen. Ze zullen echter opnieuw moeten worden beoordeeld op bepaalde geschiktheidscriteria. De screeningsperiode kan maximaal 4 weken (28 dagen) duren. Patiënten kunnen minimaal 2 weken na het laatste follow-upbezoek in het Fase 1-onderzoek (dag 85) met de screening voor het OLE-onderzoek starten. Als het bezoek van dag 85 voor het Fase 1-onderzoek, WVE-DMDX51-001, binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van dit onderzoek werd afgerond, kunnen de toepasselijke waarden van dag 85 van Fase 1 worden gebruikt voor de screeningsbezoekwaarden in dit onderzoek. De vereiste screeningsbeoordelingen staan omschreven in het schema van beoordelingen (tabel 2). Screeningsbeoordelingen kunnen plaatsvinden op meerdere dagen, op voorwaarde dat ze binnen de screeningsperiode vallen. De onderzoeker zal bepalen of patiënten voldoen aan de geschiktheidscriteria en zal de demografische en medische gegevens verzamelen waardoor volledige karakterisering van de patiënt mogelijk is.

Behandeling

In het OLE-onderzoek zullen alle patiënten gedurende 13 weken wekelijkse intraveneuze (IV) doses WVE-210201 ontvangen in een van de volgende vier dosisconcentraties: 1, 2, 5 en 10 mg/kg. Patiënten die in het Fase 1-onderzoek 0,5 mg/kg ontvingen, zullen worden opgenomen in het 1 mg/kg cohort van het open-label verlengingsonderzoek (OLE). Alle andere dosiscohorten zullen WVE-210201 ontvangen volgens hun cohorttoewijzing in Fase 1.

Na de eerste behandeling zullen de patiënten gedurende 24 uur na toediening in de kliniek blijven voor aanvullende veiligheidsbeoordelingen. De patiënten zullen wekelijks naar de kliniek terugkeren voor WVE-210201-toediening tot en met de geplande end of treatment (EOT)-periode (tot dag 92 [± 3 dagen]). Op elke toedieningsdag zullen de patiënten vóór en na toediening veiligheidsbeoordelingen ondergaan. Gedurende het hele onderzoek zullen aanvullende veiligheidsbeoordelingen, farmacodynamische beoordelingen, en spierkracht- en functionele beoordelingen worden gedaan. Er zullen bloed- en urinemonsters worden afgenomen om de WVE-210201-concentraties te meten. Het effect van de WVE-210201-behandeling op dystrofine-eiwitconcentratie, dystrofinelokalisatie en exon-skipping zal worden geanalyseerd aan de hand van spierbiopsiemonsters. Er zullen ook bloedmonsters worden afgenomen voor immunogeniteitsanalyse.

Biopsie

Er zullen open spierbiopsieën worden afgenomen uit de deltaspier bij baseline en aan het einde van de behandeling (dag 92). Er zullen naaldbiopsieën worden afgenomen uit de tibialis anterior (TA)-spier bij baseline en aan het einde van de behandeling. De baselinebiopsieën moeten ten minste 2 weken voorafgaand aan dag 1 worden afgenomen, als de patiënt verder geschikt is om aan het onderzoek deel te nemen.

Follow-upfase

Beoordelingen van de patiëntveiligheid zullen worden uitgevoerd gedurende een follow-upfase van 12 weken waarin er geen behandeling met WVE-210201 zal worden toegediend. Bezoeken zullen tijdens deze periode om de 4 weken plaatsvinden (tot dag 176 $\pm$ 3 dagen) na de laatste dosis WVE-210201.

Voortijdige beëindiging

Beoordelingen in het kader van voortijdige beëindiging zullen volgens de onderzoeksopzet worden gedaan (tabel 2). Als de patiënt vóór dag 30 stopt, zullen er ook urine- en bloedmonsters (gepland voor dag 30) worden afgenomen. Als een patiënt voorafgaand aan het bezoek van dag 92 ($\pm$ 3 dagen) stopt, zullen alle beoordelingen die waren gepland voor het bezoek van dag 92, met inbegrip van de afname van spierbiopsieën, worden uitgevoerd tijdens het bezoek voor voortijdige beëindiging (early termination - ET). Daarnaast zullen monsters voor hematologie en klinische chemie (gepland voor dag 85) worden afgenomen. Als een patiënt na dag 120 stopt, zal de echo niet herhaald hoeven worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

WVE-210201 wordt geleverd als oplossing voor verdunning voor infusie. In dit OLE-onderzoek zullen alle patiënten gedurende 13 weken wekelijkse IV-doses WVE-210201 ontvangen in een van de volgende vier dosisconcentraties: 1, 2, 5 en 10 mg/kg. De toedieningswijze zal IV zijn. Het infuus dient te worden toegediend over een periode van ongeveer 60 minuten, maar ter beoordeling van de onderzoeker, en gebaseerd op de cardiopulmonale status van de patiënt, kan de infusietijd worden verlengd tot maximaal 3 uur indien nodig om volume-overbelasting te voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

WVE-210201 wordt pas sinds kort bij mensen onderzocht. Daarom is er nog niet veel informatie over de veiligheid van WVE-210201 bij mensen, en zijn de risico's nog niet bekend. WVE-210201 is wel onderzocht bij dieren (muizen en apen). Bij die dieronderzoeken werd WVE-210201 goed verdragen in de doseringen die in dit onderzoek gebruikt zullen worden.

Het experimentele geneesmiddel WVE-210201 is een zogeheten *antisense*-oligonucleotide. Afgaande op wat we weten over vergelijkbare geneesmiddelen, zou gebruik van WVE-210201 gepaard kunnen gaan met een risico op nier- of leverschade, veranderingen in uw bloed (een daling van het aantal bloedplaatjes, die betrokken zijn bij de bloedstolling, en een verlenging van de tijd die het bloed nodig heeft om te stollen), en veranderingen van de immuunreacties die een ontsteking kunnen veroorzaken. Sommige muizen hadden na behandeling met WVE-210201, in veel hogere doses dan we bij dit onderzoek gaan gebruiken, last van leverschade. Proefpersonen worden tijdens het hele onderzoek zorgvuldig gecontroleerd op deze risico's, en de onderzoeksmedicatie zal worden gestopt als de onderzoeksarts het gevoel heeft uw veiligheid

mogelijk in gevaar is.

Contactpersonen

Publiek

Wave Life Sciences Ltd.

Concord Avenue 733
Cambridge MA 02138
US

Wetenschappelijk

Wave Life Sciences Ltd.

Concord Avenue 733
Cambridge MA 02138
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patient en/of ouder of wettelijke voogd moeten in staat en bereid zijn om schriftelijke

geïnformeerde toestemming/instemming van minderjarige te geven voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures.

2. Patiënt heeft Fase 1-onderzoek met WVE-210201, WVE-DMDX51-001 met succes afgerond.

3. Bereidheid en mogelijkheid om op alle geplande afspraken te komen en het geneesmiddeltoedieningsplan, de laboratoriumtests, onderzoeksbeperkingen en alle onderzoeksprocedures te ondergaan.

4. Stabiele long- en hartfunctie, zoals gemeten aan de hand van:

a. Reproduceerbaar percentage voorspelde forced vital capacity (FVC) $\geq 50\%$

b. Linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) $> 55\%$ bij patiënten < 10 jaar oud en $> 45\%$ bij patiënten ≥ 10 jaar oud, zoals gemeten (en gedocumenteerd) aan de hand van een echocardiogram.

5. Seksueel rijpe mannen moeten bereid zijn om voor de duur van het onderzoek anticonceptie te gebruiken, als de patiënt seksueel actief is.

6. Patiënt en zorgverleners moeten ermee akkoord gaan geen onderzoeksgelateerde informatie op social media te plaatsen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere klinisch significante medische bevinding bij lichamelijk onderzoek dan DMD die de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, ongeschikt maakt voor deelname aan de onderzoeksprocedures, en/of niet in staat de onderzoeksprocedures te voltooien.

2. Andere vroegere of huidige medische aandoeningen, waaronder:

a. Acute ziekte binnen 28 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek;

b. Afwijkende lichamelijke bevindingen, anders dan die in verband worden gebracht met musculoskeletale bevindingen die aan DMD kunnen worden toegeschreven.

3. Laboratoriumafwijking die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt negatief zou kunnen beïnvloeden of het onwaarschijnlijk zou kunnen maken dat de behandelkuur of follow-up zou worden voltooid. Deze omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

a. Nierinsufficiëntie;

b. Verminderde leverfunctie zoals gemeten aan de hand van glutamaatdehydrogenase (GLDH) $\geq 2,5x$ bovengrens van normaal (ULN) en bilirubine $\geq 2x$ ULN (of INR $\geq 1,5x$ ULN);

c. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)-waarden boven de ULN;

d. Plaatjestelling lager dan ondergrens van normaal (lower limit of normal - LLN).

e. Enig bewijs van een klinisch significante structurele of functionele hartafwijking zou deelname aan dit onderzoek verhinderen

f. Troponine I-waarde boven $2x$ ULN

4. Ouder of wettelijke voogd is direct of indirect betrokken bij de uitvoering en administratie van dit onderzoek als onderzoeker, assistent-onderzoeker, onderzoekscoördinator of ander lid van het onderzoekspersoneel, of de patiënt is een eerstegraads familielid, partner, of verwant die woont bij een van de bovengenoemde personen die direct of indirect bij het onderzoek betrokken zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 1

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2019

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	EUCTR2018-000975-34-NL
CCMO	NL66674.000.18