

Een onderzoek met meerdere toedieningen ter beoordeling van de opname en uitscheiding en activiteit van R07234292 in hersenvocht en bloed, en de veiligheid en verdraagbaarheid na toediening in het hersenvocht bij patiënten met de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 09-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Tot op heden zijn er geen goedgekeurde behandelingen om de klinische progressie van de ziekte van Huntington te vertragen of stop te zetten, waardoor deze meedogenloos zal zijn totdat de patiënten vroegtijdig sterven. De ASO R07234292 is ontwikkeld...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49037

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BP40410

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

chorea van Huntington, Chronische Progressieve Chorea

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, R07234292, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De overeenkomstige primaire eindpunten zijn als volgt: 1. CSV en plasma concentraties van R07234292 2. mHTT concentratie verandering in CSV vanaf baseline 3. Relatie tussen plasma en/of CSV concentratie of PK parameters en biomarker metingen (mHTT in CSV)

Secundaire uitkomstmaten

De overeenkomstige secundaire eindpunten zijn als volgt: 1. Voorkomen en ernst van adverse events, met ernst beoordeeld volgens de Adverse Event Severity Grading Scale 2. Veranderingen in vitale functies, elektrocardiogrammen (ECGs), en klinische labuitslagen 3. Verhouding van patienten met suicidale gedachten of gedragingen, zoals beoordeeld door de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) score tijdens visites zoals aangegeven in het schedule of assessments, inclusief een gedetailleerde focus op individuele gevallen geïdentificeerd als ernstige ideevorming of gedrag hebbende tijdens het uitvoeren van de studie 4. Incidentie van anti-drug antibodies (ADAs) op specifieke tijdslijnen ten opzichte van het voorkomen van ADAs op baseline 5. Titer en antibody subtype, bepaald wanneer ADAs geïdentificeerd zijn 6. Urineconcentraties R07234292 De

exploratory eindpunten voor deze studie zullen de effecten van RO7234292 evalueren op basis van de volgende eindpunten: 1. Verandering ten opzichte van baseline in exploratory biomarkers in CSV (b.v. neurofilament zware ketens [NfL]) 2. Relatie tussen exploratory vloeistof biomarkers in CSV en bloed (b.v. CSV en [;asma NfL]) 3. Relatie tussen biomarkers, veiligheid (inclusief Holter monitoring), PK, en immunogeniciteit 4. Relatie tussen biomarkers en klinische ernst op baseline met behulp van de UHDRS en Clinical Global Impression

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot op heden zijn er geen goedgekeurde behandelingen om de klinische progressie van de ziekte van Huntington te vertragen of stop te zetten. Momenteel goedgekeurde behandelingen streven ernaar om de last van de symptomen te verminderen, het functioneren te maximaliseren en de kwaliteit van leven van de patient te verbeteren (Nance et al. 2011). Tetrabenazine en deutetabenazine doelen op abnormale onwillekeurige bewegingen (d.w.z., chorea) geassocieerd met de ziekte van Huntington, en deze symptomatische therapieën hebben een uitdagend benefit-risk profiel. Deze medicijnen zijn geassocieerd met vele significante adverse events, waaronder parkinsonisme, acathisie, sedatie, depressie en suicidale gedachten. Zij zijn gecontra-indiceerd bij patienten die actief suïcidaal zijn en bij patienten met onbehandelde of inadequaate behandelde depressie. Bovendien kunnen zij het gecorrigeerde QT interval verlengen, en voorzichtigheid is geadviseerd wanneer zij gebruikt worden in combinatie met andere medicijnen of medische condities die het QTc kunnen verlengen. Andere medicijnen worden gebruikt voor de ziekte van Huntington om specifieke symptomen te behandelen, zoals antidepressiva (voor depressie, agitatie en geïrriteerdheid), anti-epileptica (voor geïrriteerdheid en impulsief gedrag), anxiolytica (voor angst), cognitieve-verbeterende medicijnen (voor cognitieve stoornissen), en neuroleptica (voor chorea) (Paulson and Albin 2011).

Doel van het onderzoek

Tot op heden zijn er geen goedgekeurde behandelingen om de klinische progressie van de ziekte van Huntington te vertragen of stop te zetten, waardoor deze meedogenloos zal zijn totdat de patienten vroegtijdig sterven. De ASO RO7234292

is ontwikkeld om de oorzaak van de ziekte van Huntington aan te vallen en zo mogelijk te kunnen voorzien in deze on vervulde medische behoefte. Tot op heden zijn non-klinische en klinische data verzameld om verder onderzoek naar RO7234292 te ondersteunen in patiënten met een vroegtijdig bevestigde diagnose van de ziekte van Huntington. Voortbouwend op de recent afgeronde fase I/IIa studie en de lopende OLE studie, zal deze fase Ia studie (BP40410) klinische farmacokinetische en farmacodynamische data verzamelen om de grootte en duur van de mHTT vermindering in de CSV in kaart te brengen na een korte intrathecale bolus van RO7234292. Deze studie zal ook verdere informatie verzamelen voor het semi-mechanische PK/PD populatie model dat ontwikkeld is op basis van de momenteel beschikbare klinische en non-klinische data. Tenslotte zal dit de klinische besluitvorming ondersteunen met betrekking tot de optimale behandelmethode door informatie beschikbaar te maken over de relatie tussen de RO7234292 dosering en de tijdsduur van de mHTT reductie, welke niet op een andere manier verkregen kon worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label studie welke uitgevoerd zal worden bij patiënten met een vroegtijdig bevestigde diagnose van de ziekte van Huntington gedurende 8 maanden inclusief een screeningsperiode van ongeveer 4 weken en een studieperiode van ongeveer 28 weken. Patiënten zullen 's middags of 's avonds opgenomen worden op dag -2 of 's morgens op dag -1 om de eerste in-house periode van de studie te starten. Na het afronden van de veiligheidsprocedures zal een intrathecale katheter ingebracht worden om de frequente afname van csv en intrathecale bolus dosering van RO7234292 te faciliteren. Na 24 uur sample verzameling zal een enkele dosis RO7234292 gegeven worden, waarna sample verzameling gecontinueerd zal worden gedurende 72 uur voordat de katheter verwijderd zal worden. De patient zal ontslagen worden op dag 5 nadat alle studieprocedures uitgevoerd zijn. Patiënten zullen 's middags of 's avonds terugkeren naar de site voor een tweede in-house periode op dag 28 of 's morgens op dag 29 en zullen ontslagen worden op dag 29 nadat alle studieprocedures uitgevoerd zijn. De tweede dosis RO7234292 zal via een lumbaalpunctie plaatsvinden op dag 29. Patiënten zullen terugkeren naar de site voor dag visites op dag 30, 43, 71, 127, en de follow-up visite (6 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie). Nadat de studie voltooid is, zullen patiënten in aanmerking komen om geïnccludeerd te worden in de OLE studie (Studie BN40955) met actieve RO7234292 samenstelling, op voorwaarde dat de data van de huidige RO7234292 studie de voortdurende ontwikkeling ondersteund, de patient voldoet aan de inclusie- en exclusiecriteria voor de OLE, en de OLE goedgekeurd is door de bevoegde instanties en ethische commissies.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gedurende de behandelperiode twee intrathecale doses RO7234292 toegediend krijgen van dezelfde sterkte met een interval van 28 dagen (dag 1 en dag 29).

Elke dosis RO7234292 zal toegediend worden als een enkele intrathecale bolus injectie.

Inschatting van belasting en risico

Risico: RO7234292 is slechts beperkt getest in menselijke proefpersonen. Naast de bijwerkingen die genoemd zijn in de toestemmingsbrief zouden er andere bijwerkingen kunnen zijn die op dit moment nog niet bekend zijn. Belasting: bloedafnames, lumbaalpuncties, vragenlijsten.

Contactpersonen

Publiek

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

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. Ondertekend toestemmingsformulier.
 2. Leeftijd van 25 tot en met 65 jaar tijdens het ondertekenen van het toestemmingsformulier.
 3. Bevestigde ziekte van Huntington, gedefinieerd als een Diagnostic Confidence Level (DCL) score van 4.
 4. Independence Scale score van ≥ 70 .
 5. Genetisch bevestigde ziekte door middel van een DNA test met een CAP score van > 400 (Zhang et al. 2011), als volgt berekend:
$$\text{CAP} = \text{Leeftijd} \times (\text{aantal CAG herhalingen} - 33.66).$$
 6. In staat om de woorden "rood", "blauw" en "groen" te lezen in de patient zijn/haar moedertaal.
 7. In staat om onbegeleid te wandelen zonder kruk of looprek en te bewegen zonder rolstoel tijdens dagelijkse bezigheden, zoals bepaald tijdens de screening en baseline visite. Het gebruik van een rolstoel voor lange afstanden (groter dan 50 meter) is toegestaan.
 8. BMI ≥ 16 en ≤ 32 kg/m²; totaal lichaamsgewicht > 40 kg.
 9. In staat om bloedafname en lumbaalpuncties te ondergaan.
 10. Geschatte glomerular filtration rate ≥ 60 mL/min/1.73 m² (Cockcroft-Gault formula).
 11. Bekwaam en bereid, naar het oordeel van de onderzoeker, om te voldoen aan alle aspecten van het protocol, inclusief het voltooien van interviews en onderzoeken voor de duur van het onderzoek.
 12. Stabiele medische, psychiatrische en neurologische status voor ten minste 12 weken voor de screening en op het moment van de inclusie.
 13. Ondertekend toestemmingsformulier van de studie begeleider, indien een studie begeleider beschikbaar is en aan de volgende criteria voldoet:
 - Leeftijd ≥ 18 jaar.
 - Betrouwbaar en bekwaam, naar het oordeel van de onderzoeker.
 - Heeft voldoende kennis van de patient zijn conditie om de studie begeleider beoordelingen over de patient in te vullen, en het is aannemelijk dat diegene, naar het oordeel van de onderzoeker, voldoende kennis behoudt tijdens studie.
 - In staat om commentaar te geven op de symptomen en functionele ervaring van de studie deelnemer, zoals vereist in bijlage 1.
- Noot: begeleiders met genetische bevestiging van het mutante gen kunnen alleen deelnemen als ze geen bevestigde motorische symptomen hebben en, naar het oordeel van de onderzoeker, geen ziekteverschijnselen vertonen (d.w.z. de begeleider moet een DCL hebben van <4 , en geen cognitieve of gedragsverandering die de validiteit van de verkregen waarnemer-gerapporteerde data in twijfel zou trekken).
- Alle moeite dient gedaan worden om de studie begeleider te behouden; echter, zou dit niet mogelijk zijn, dan kan een studie begeleider vervangen worden en nieuwe toestemming verkregen worden.
- 14a: Voor vruchtbare vrouwen: ermee akkoord gaan om geen heteroseksuele

geslachtsgemeenschap te hebben of het gebruik van acceptabele contraceptiva en akkoord gaan geen eicellen te doneren.

Acceptabele contraceptiva zijn beschreven in paragraaf 4.1.1 van protocol v2.0.

14b. Voor mannen: ermee akkoord gaan geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap te hebben of het gebruik van condoom en akkoord gaan geen spermacellen te doneren.

15. Mogelijkheid om MRI-scans te ondergaan en te tolereren (bijv. Geen claustrofobie; geen ernstige chorea of **andere aandoening die MRI-scans uitsluit of het scannen voor de patiënt ondraaglijk maakt; geen MRI-incompatibele intra-uteriene apparaten, metalen tandheelkundige beugels of andere metalen implantaten).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van poging tot zelfmoord of zelfmoordgedachten ondersteund door een plan (d.w.z. actieve zelfmoordgedachten) waarvoor een ziekenhuisbezoek nodig was en/of een verandering in zorgniveau binnen 12 maanden voor de screening.

Actuele zelfmoordgedachten worden aangetoond door de C-SSRS, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Als zelfmoordgedachten aanwezig zijn, zal een risico overweging gedaan worden door een goed gekwalificeerde geestelijke gezondheidszorg om te beoordelen of deelname aan de studie veilig is voor de patient. Milde passieve zelfmoordgedachten (d.w.z. af en toe plaatsvindende gedachten dat het niet de moeite waard is om te leven of dat het leven zwaar is), zonder geschiedenis van zelfmoordpogingen of ziekenhuisopname gedurende de afgelopen 12 maanden is doorgaans acceptabel voor studie deelname, hoewel de uiteindelijke beslissing betreffende participatie zorgvuldig gedaan zal moeten worden en in overleg met een goed gekwalificeerde geestelijke gezondheidszorg.

2. Actuele active psychose, verwardheid of gewelddadig gedrag.

3. Elke serieuze medische conditie of klinisch significante lab-, vitale functie- of ECG abnormaliteit tijdens de screening die, naar het oordeel van de onderzoeker, veilige deelname in- en afronding van de studie voor de patient in de weg zal staan.

4. Verhoogd QTc interval (QT interval gecorrigeerd middels het gebruik van de Fridericia's formule $[QTcF] > 470$ ms), baseline bradycardie < 45 bpm in rust, of baseline tachycardie > 100 bpm in rust.

5. Familiegeschiedenis van lange QT syndroom of andere risicofactoren voor torsades de pointes.

6. Geschiedenis bekend bij de onderzoeker of de aanwezigheid van een klinisch significant abnormaal ECG zoals beoordeeld door de onderzoeker, inclusief een compleet linker bundeltak blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, of bewijs van een eerder myocardinfarct.

7. Klinische diagnose van chronische migraine of een geschiedenis van lagedruk

hoofdpijn na een lumbaalpunctie waarvoor ziekenhuisopname of een bloedpleister nodig was.

8. Zwanger of borst voedend, of voornemens om zwanger te worden gedurende de studie of tijdens de follow-up visite (6 maanden $\pm$ 2 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie).

Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voor initiatie van de studiemedicatie.

9. Aanwezigheid van een geïmplanteerde drain voor het afvoeren van cerebrospinaal vocht of een geïmplanteerde czs katheter.

10. Positief voor hepatitis C-virus antilichamen of Hepatitis B surface-antigeen tijdens de screening.

11. Positief voor humaan immunodeficientievirus (HIV)-1 of HIV-2 tijdens de screening.

12. Huidig of eerder gebruik van een ASO (inclusief klein interfererend rubonucleïnezuur [RNA]).

13. Huidig of eerder gebruik van antipsychotica voorgeschreven voor een primaire onafhankelijke psychotische stoornis (b.v. schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis type I, ernstige psychotische kenmerken), cholinesteraseremmers, memantine, amantadine, of riluzol binnen 12 weken van de inclusie.

14. Huidig of eerder gebruik van psychotica voor motorische symptomen of stabilisatie van het gemoed (d.w.z. prikkelbaarheid of aggressief gedrag) met een dosis die niet stabiel was voor ten minste 12 weken voor de screening of die verwacht wordt te veranderen tussen screening en het starten van de behandeling.

15. Huidig gebruik van tetrabenazine, valbenazine, of deutetabenazine binnen 2 weken voor de screening of binnen 6 x de eliminatie halfwaardetijd van het medicijn voor de screening (welke het langst is) of verwacht gebruik hiervan tijdens de studie.

16. Huidig gebruik van supplementen (b.v. co-enzym Q10, vitaminen, creatine) met een dosis die niet stabiel was voor ten minste 6 weken voor de screening of die verwacht wordt te veranderen tussen screening en het starten van de behandeling.

17. Huidig gebruik van antidepressiva of benzodiazepine met een dosis die niet stabiel was voor ten minste 12 weken voor de screening of die verwacht wordt te veranderen tussen screening en het starten van de behandeling.

18. Behandeling met onderzoekstherapie binnen 4 weken voor de screening of 5 eliminatie halfwaardetijden van de onderzoekstherapie, welke het langst is.

19. Antiplatelet- of anticoagulatie therapie binnen 14 dagen voor de screening of verwacht gebruik tijdens de studie, inclusief, maar niet beperkt tot, aspirine (tenzij < 81 mg/dag), clopidogrel, dipyridamol, warfarine, dabigatran, rivaroxaban, en apixaban.

20. Geschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie.

21. Plateletwaarde lager dan de lower limit of normal.

Plateletwaarden tussen 125,000 en 150,000 mm³ zijn toegestaan zolang de onderzoeker bevestigt dat er geen bewijs is van een huidige bloedingsdiathese, of coagulopathie.

22. Geschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of een andere experimentele hersenoperatie.
23. Gelijktijdige of geplande gelijktijdige deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek, inclusief expliciete farmacologische en niet-farmacologische interventies.
- Overservationale studies (b.v. de ENROLL-HD prospectieve studie) zijn acceptabel.
24. Ongeoorloofd drugsgebruik (d.w.z. cannabis, opioïde, stimulerende middelen, hallucineerders, designerdrugs) of alcoholgebruik binnen 12 maanden voor de screening, naar het oordeel van de onderzoeker.
25. Onmogelijk of onveilig om een lumbaalpunctie uit te voeren bij de patient.
26. Vroegere lumbale operatie waardoor het naar de mening van de onderzoeker moeilijk of gevaarlijk maakt om een IT katheter in te brengen of een IT injectie uit te voeren.
27. Slechte perifere veneuze toegang.
28. Scoliose of spinale deformiteit waardoor IT injecties niet haalbaar zijn in een poliklinische omgeving.
29. Ernstige infectie waarvoor orale of intraveneuze antibiotica nodig zijn binnen 14 dagen voor de screening.
30. Antiretrovirale medicatie.
31. Maligniteit binnen 5 jaar voor de screening, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de baarmoederhals die succesvol behandeld zijn.
32. Bestaande intra-axiale of extra-axiale laesies (bijv. Tumor, arterio-veneuze misvorming, meningeomen) zoals beoordeeld door een centraal gelezen MRI-scan tijdens de screeningperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 20-01-2020

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: R07234292

Generieke naam: R07234292

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
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	EUCTR2018-003010-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04000594
CCMO	NL68965.000.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-02-2022

Datum resultaten gemeld: 23-03-2023

Totaal aantal deelnemers: 4

Datum eerste publicatie onderzoek

31-01-2023