

Een open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek/farmacodynamiek van risdiplam (R07034067) bij volwassenen en kinderen met spinale spieratrofie

Gepubliceerd: 20-11-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506739-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingenDe primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt: • De veiligheid en verdraagbaarheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49730

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JEWELFISH

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

spinale spieratrofie; genetische progressieve neuromusculaire ziekte gekenmerkt door diepe zwakte en spieratrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek/farmacodynamiek, kinderen, risdiplam, spinale spieratrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

UITKOMSTMATEN VOOR VEILIGHEID

- Incidentie en ernst van bijwerkingen, met de ernst bepaald overeenkomstig de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) scale, Versie 4.0.
- incidentie van stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen.
- Incidentie van afwijkende laboratoriumwaarden.
- Incidentie van afwijkende ecg-waarden.
- Incidentie van afwijkende vitale functies (lichaamstemperatuur, systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie).
- Lichamelijk onderzoek, met inbegrip van onderzoek van de huid, mond, farynx en larynx. Voor patiënten van 9-17 jaar oud zal het lichamelijk onderzoek bij screening een formele bepaling van het Tanner-stadium voor de puberale status omvatten.
- Neurologisch onderzoek.
- Lengte, gewicht, en de omvang van het hoofd en de borstkas.
- Incidentie van het optreden of verergeren van symptomen zoals gemeten aan de

hand van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (volwassen versie voor volwassenen en adolescenten, pediatrische versie voor patiënten van 6-11 jaar)

- Oftalmologisch onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

FARMACOKINETISCHE UITKOMSTMATEN

- Concentratie per vermeld tijdpunt
- C_{max}
- AUC
- Concentratie aan het einde van het doseringsinterval (C_{dal}) om de steady-state te beoordelen
- Overige PK-parameters zoals van toepassing.

FARMACODYNAMISCHE UITKOMSTMATEN

- SMN mRNA in bloed: Er zullen bloedmonsters worden afgenomen op de tijdstippen die staan gespecificeerd in de Evaluatieschema*s en gedetailleerde tabellen, om mRNA te isoleren en de relatieve hoeveelheid SMN mRNA en de splitsingsvormen ervan te meten. Huishoudgenen voor de kwantitatieve analyse van RNA zullen ook worden gemeten.
- SMN eiwitwaarden in het bloed.

EXPLORATIEVE UITKOMSTMATEN

- Ziektegerelateerde bijwerkingen
- Motor function measure (MFM) (versie met 32 items)

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)
- Revised Upper Limb Module (RULM)
- Grove motorische schaal van de Bayley Scales of Infant and Toddler development*derde editie (BSID-III)
- Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2).
- Zes-minutenwandertest (6MWT) (uitsluitend voor ambulante patiënten)
- Nasale inspiratoire druk tijdens het snuiven (SNIP)
- Geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1), en piekstroom tijdens het hoesten (PCF)
- SMA Independence Scale (SMAIS) (sensorgegevens verzameld met behulp van monitoring via smartphone als onderdeel van de digitale biomarkerbenadering)
- Beademingsvrije overleving (d.w.z. zonder noodzaak voor permanente beademing, zoals gedefinieerd als ≥ 16 uur van niet-invasieve beademing per dag of intubatie gedurende >21 opeenvolgende dagen in de afwezigheid van of na verhelpen van een acuut omkeerbaar voorval of tracheotomie)
- Vermogen om te slikken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SMA (spinal muscular atrophy) is de belangrijkste genetische doodsoorzaak bij zuigelingen en jonge kinderen. In mildere vormen resulteert dit in ernstige motorische en ademhalingsproblemen en grote orthopedische misvormingen. Eén geneesmiddel is onlangs goedgekeurd in de VS, de Europese Unie, Canada en andere werelddelen voor de behandeling van SMA bij kinderen en volwassen patiënten (het antisense oligonucleotide nusinersen), maar de medische behoefte aan SMA voor alternatieve behandelingsopties is nog steeds erg hoog. Er is momenteel geen orale behandeling voor SMA die zorgt voor stabilisatie of

verbetering van de motorische functie, die van onschatbare waarde zou zijn voor patiënten en ouders / zorgverleners.

Kleine SMN2 splitsingsmodificatoren molecuul zoals risdiplam vormen een potentiële behandelingsoptie voor patiënten met SMA, omdat zij de hoeveelheid SMN-eiwit in het centrale zenuwstelsel (CZS) en door het hele lichaam verhogen. Tekort aan SMN-eiwit is het fundamentele pathofysiologische mechanisme van SMA. Er is toenemend preklinisch bewijs dat suggereert dat SMN-herstel in het CZS kan resulteren in significante verbeteringen in overleving, motorfunctie en ziektepathologie, maar is onvoldoende om het SMA-fenotype volledig te verbeteren. Door SMN-eiwitniveaus in het CZS en in perifeer weefsel te herstellen, hebben oraal toegediende SMN2-splitsingsmodificatoren het potentieel om verbeterde werkzaamheid te verschaffen ten opzichte van verbindingen die alleen aan het CZS worden toegediend. Er is aangetoond dat risdiplam effectieve correctie van splitsing van het menselijke SMN2-gen heeft. De verbinding verschoof de balans van alternatieve splitsing volledig naar inclusie van SMN2-exon 7 en productie van functioneel SMN-eiwit in menselijke gekweekte cellen en in SMA-muismodellen (voor details, zie de risdiplam Investigator's Brochure). Bewijs van een mechanisme voor de verandering in SMN2-splitsing in termen van SMN2-mRNA werd vastgesteld met risdiplam in een onderzoek met een enkele oplopende dosis bij gezonde proefpersonen. Het bewijs van het mechanisme in termen van een toename in SMN-eiwit werd eerder aangetoond met een andere verbinding met een vergelijkbaar werkingsmechanisme, RO6885247; Een tot twee-voudige toename in SMN-eiwit werd waargenomen na behandeling met RO6885247.

Deze verkennende, open-label studie is ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van risdiplam te beoordelen bij patiënten met SMA (van 6 maanden tot 60 jaar), die meededen met het onderzoek BP29420 (Moonfish) met de splitsingsmodificator RO6885247 of eerder zijn behandeld met nusinersen, AVXS-101 of olesoxime. Gezien de verschillende therapeutische middelen die momenteel zijn goedgekeurd of in ontwikkeling zijn voor SMA en de mogelijkheid dat patiënten met een slechte respons op en / of het niet verdragen van andere middelen alternatieve behandelingsopties nodig hebben, is het belangrijk om de veiligheid en PK / PD-respons op risdiplam bij deze patiënten vergeleken met behandelingsnaïeve patiënten. De resultaten van deze studie zullen een beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van risdiplam en het karakteriseren van de PK / PD-relatie van risdiplam bij deze niet-naïeve patiënten mogelijk maken om verdere informatie te leveren voor de klinische ontwikkeling van risdiplam. De PK van risdiplam zal tijdens het onderzoek worden beoordeeld. De PD-karakteristieken van risdiplam zullen worden gemeten in termen van SMN-eiwit en SMN-mRNA-verbindingvormen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506739-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

- De veiligheid en verdraaglijkheid van risdiplam bepalen.
- De farmacokinetiek (PK) van risdiplam en metabolieten onderzoeken, zoals van toepassing.

Secundaire doelstelling

De secundaire doelstelling voor dit onderzoek is als volgt:

- Het verband tussen farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van risdiplam onderzoeken. De PD-onderzoeken zullen bestaan uit analyses van SMN mRNA-splitsingsvormen en SMN-eiwitten.

Exploratieve doelstellingen

De exploratieve doelstellingen voor dit onderzoek zijn als volgt:

- De veiligheid van de behandeling met risdiplam evalueren wat betreft het percentage patiënten dat een van tevoren gespecificeerde ziektegerelateerde bijwerking ervaart.
- De werkzaamheid evalueren van behandeling met risdiplam wat betreft de motorische functie zoals beoordeeld aan de hand van de volgende meetinstrumenten:
 - Motor function measure (MFM) (patiënten van 2-60 jaar)
 - Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) (patiënten van 2-60 jaar)
 - Revised Upper Limb Module (RULM) (patiënten van 2-60 jaar)
 - Zes-minutenwandelttest (6MWT) voor de beoordeling van het wandelvermogen van ambulante patiënten (patiënten van 6-60 jaar)
 - Bayley Scales of Infant and Toddler development - derde editie (BSID-III) ((patiënten van 6 maanden tot <2 jaar)
- De werkzaamheid evalueren van behandeling met risdiplam wat betreft het bereiken van motorische mijlpalen zoals beoordeeld door middel van Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Module 2 ((patiënten van 6 maanden tot <2 jaar)
- De werkzaamheid evalueren van behandeling met risdiplam wat betreft de respiratoire functie zoals beoordeeld aan de hand van de volgende meetinstrumenten:
 - Nasale inspiratoire druk tijdens het snuiven (SNIP) ((patiënten van 2-60 jaar)
 - Geforceerde vitale capaciteit (FVC) (patiënten van 6-60 jaar)
 - Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) (patiënten van 6-60 jaar)
 - Piekstroom tijdens het hoesten (PCF) (patiënten van 6-60 jaar)
- De op tijd afgestemde QT-profielen evalueren bij patiënten die zijn behandeld met risdiplam (patiënten van 12-60 jaar)
- De werkzaamheid evalueren van behandeling met risdiplam wat betreft de door de patiënt gemelde onafhankelijkheid (patiënten van 12-60 jaar en de door de mantelzorger gemelde onafhankelijkheid, zoals gemeten aan de hand van de SMA

Independence Scale (SMAIS) (patiënten van 2-60 jaar)

- De naleving door patiënten van de op smartphone gebaseerde monitoring evalueren (patiënten van 6-60 jaar)
- De verzamelde sensorgegevens van de op smartphone gebaseerde monitoring en mogelijke correlaties met de MFM-score van patiënten evalueren (patiënten van 6-60 jaar)
- De tijd tot overlijden beoordelen (patiënten van 6 maanden tot <2 jaar)
- De tijd tot verlies van slikvermogen beoordelen (patiënten van 6 maanden tot <2 jaar)
- De tijd tot permanente beademing beoordelen (patiënten van 6 maanden tot <2 jaar)

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, exploratief, niet-vergelijkend en open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PK/PD-relatie van risdiplam bij volwassenen, kinderen en zuigelingen met SMA die eerder meededen met het onderzoek BP29420 (Moonfish) met de splitsingsmodifier RO6885247 of eerder zijn behandeld met nusinersen, AVXS-101 of olesoxime.

Behandeling met risdiplam zal initieel worden geëvalueerd over een periode van 24 maanden. Na voltooiing van de 24 maanden durende behandelingsperiode zal de patiënt de kans krijgen om deel te nemen aan de verlengingsfase van het onderzoek, tijdens welke patiënten regelmatig zullen worden opgevolgd voor veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid. De behandeling van de patiënt in de verlengingsfase zal maximaal tot 4 jaar duren nadat de laatste patiënt geïncludeerd is in het onderzoek of tot risdiplam in de handel verkrijgbaar is in het land van de patiënt, het onderzoek wordt beëindigd overeenkomstig lokale regelgeving of de opdrachtgever beslist om het onderzoek stop te zetten, afhankelijk van wat het eerst aan de orde is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Formulering met twee flesjes - poeder en oplosmiddel voor orale oplossing, 20 mg en 120 mg
De klinische formulering risdiplam >twee flesjes> is een poeder en een oplosmiddel voor constitutie in een orale oplossing. Het geneesmiddel risdiplam bestaat uit twee flesjes; een met 20 mg of 120 mg risdiplam-stof (geen hulpstoffen) en een ander met een mengsel van hulpstoffen (poeder voor oplosmiddel voor reconstitutie). Het flesje met mengsel van hulpstoffen wordt geconstitueerd met water voor injectie en wordt volledig overgebracht naar het flesje met geneesmiddelstof om een orale oplossing met 0,25 mg/ml of 1,5 mg/ml risdiplam te verkrijgen. Formulering met één flesje - poeder voor orale oplossing, 60 mg
De klinische formulering risdiplam >één flesje> is een poeder voor constitutie in een orale oplossing. Elk flesje bevat 60 mg risdiplam-stof met hulpstoffen. Het poeder wordt geconstitueerd met gezuiverd water om een orale oplossing met 0,75 mg/ml risdiplam te verkrijgen. Het onderzoeksgeneesmiddel (risdiplam) moet gedurende het gehele onderzoek eenmaal daags >s< ochtends met het gebruikelijke ontbijt van de patiënt worden ingenomen, tenzij er bezoeken aan het onderzoekscentrum zijn gepland en de onderzoeksmedicatie in

het onderzoekscentrum wordt toegediend. Alle experimentele geneesmiddelen worden verstrekt en verpakt door de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven op pagina's 124 - 143 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, verzameling van bloed- en urinemonsters, vitale functies, ECG, oog- en zichtonderzoeken, longonderzoeken en invullen van de vragenlijsten, vragen van onderzoeker en onderzoeksteam beantwoorden en de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Daarnaast wordt aan vruchtbare proefpersonen gevraagd voorbehoedsmiddelen te gebruiken, en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, krijgen zwangerschapstests.

Het onderzoeksgeneesmiddel is een niet-geregistreerde medicatie. Mogelijke bekende bijwerkingen zijn beschreven in de Investigators Brochure en patiëntinformatie brief en kunnen ook tijdens deze studie voorkomen. De tot nu gemelde bijwerkingen i.v.m. gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel zijn: koorts, keelpijn, hoofdpijn, huiduitslag, hoest, infectie van de keel, infectie van de luchtwegen, infecties waaronder infecties van de bovenste luchtwegen en luchtweginfecties, gastro-intestinale problemen waaronder diarree, obstipatie, braken en ademhalingsziekten waaronder klaplong en longcongestie.

Studieprocedures kunnen ook ongemakken veroorzaken:

Bloedafname: bloed afname kan pijn, bloedingstoringen of infecties veroorzaken als de naald wordt ingebracht. Sommige mensen ervaren duizeligheid, flauwvallen of maagklachten wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Elektrocardiogram (ECG): Huidkussentjes kunnen roodheid, irritatie of jeuk veroorzaken.

Spieronderzoeken: testen kunnen moeilijk uit te voeren zijn en kunnen vermoeidheid veroorzaken.

Oog- en zichttests: oogdruppels die in de test worden gebruikt, kunnen gevoeligheid voor licht veroorzaken

Er is aangetoond dat risdiplam effectieve correctie van splitsing van het menselijke SMN2-gen heeft. De verbinding verschoof de balans van alternatieve splitsing volledig naar inclusie van SMN2-exon 7 en productie van functioneel SMN-eiwit in menselijke gekweekte cellen en in SMA-muismodellen (voor details, zie de risdiplam Investigator's Brochure). Bewijs van een mechanisme voor de verandering in SMN2-splitsing in termen van SMN2-mRNA werd vastgesteld met risdiplam in een onderzoek met een enkele oplopende dosis bij gezonde proefpersonen. Het bewijs van het mechanisme in termen van een toename in SMN-eiwit werd eerder aangetoond met een andere verbinding met een vergelijkbaar werkingsmechanisme, RO6885247; Een tot twee-voudige toename in SMN-eiwit werd waargenomen na behandeling met RO6885247.

Deze verkennende, open-label studie is ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van risdiplam te beoordelen bij patiënten met SMA (van 6 maanden tot 60 jaar), die meededen met

het onderzoek BP29420 (Moonfish) met de splitsingsmodifier RO6885247 of eerder zijn behandeld met nusinersen, AVXS-101 of olesoxime. Gezien de verschillende therapeutische middelen die momenteel zijn goedgekeurd of in ontwikkeling zijn voor SMA en de mogelijkheid dat patiënten met een slechte respons op en / of het niet verdragen van andere middelen alternatieve behandelingsopties nodig hebben, is het belangrijk om de veiligheid en PK / PD-respons op risdiplam bij deze patiënten vergeleken met behandelingsnaïeve patiënten. De resultaten van deze studie zullen een beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van risdiplam en het karakteriseren van de PK / PD-relatie van risdiplam bij deze niet-naïeve patiënten mogelijk maken om verdere informatie te leveren voor de klinische ontwikkeling van risdiplam. De PK van risdiplam zal tijdens het onderzoek worden beoordeeld. De PD-karakteristieken van risdiplam zullen worden gemeten in termen van SMN-eiwit en SMN-mRNA-verbindingvormen.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 6 maanden tot en met 60 jaar oud (bij screening)
2. Bevestigde diagnose van 5q-autosomale recessieve SMA met inbegrip van:
 - genetische bevestiging van homozygote deletie of heterozygositeit als voorspellende factor van verlies van de functie van het SMN1-gen.
 - klinische voorgeschiedenis, tekenen of symptomen die toe te schrijven zijn aan SMA.
3. Eerdere deelname aan het onderzoek BP29420 (Moonfish) met de splitsingsmodifier RO6885247 of eerdere behandeling met een van de volgende middelen:
 - nusinersen (gedefinieerd als ≥ 4 doses nusinersen te hebben gekregen, op voorwaarde dat de laatste dosis ≥ 90 dagen voorafgaand aan screening is gekregen)
 - olesoxime (op voorwaarde dat de laatste dosis ≤ 18 maanden en ≥ 90 dagen voorafgaand aan screening is gekregen)
 - AVXS-101 (op voorwaarde dat de behandelingsduur ≥ 12 maanden vóór de screening was)
4. In staat en bereid zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en om het onderzoeksprotocol na te leven overeenkomstig de International Conference on Harmonization (ICH) en lokale regelgeving. Indien dit niet mogelijk is, moet een wettelijk vertegenwoordiger toestemming geven voor de patiënt overeenkomstig ICH en lokale regelgeving, en moet instemming worden gegeven wanneer mogelijk.
5. Voldoende hersteld zijn van een acute ziekte ten tijde van screening en als gezond genoeg beschouwd worden om deel te nemen volgens de onderzoeker.
6. Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: negatieve bloedzwangerschapstest bij screening, instemmen met onthouding (zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of met het gebruik van anticonceptie, en instemmen met zich te onthouden van het doneren van eicellen, zoals hieronder gedefinieerd:
 - Vrouwen moeten zich onthouden (van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of twee adequate anticonceptiemethoden gebruiken, waaronder ten minste één methode met een faal percentage van $< 1\%$ per jaar, tijdens de behandelingsperiode en gedurende minstens 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen moeten zich onthouden van het doneren van eicellen tijdens deze zelfde periode.

- Een vrouw wordt beschouwd als iemand die kinderen kan krijgen als ze postmenarchaal is, geen postmenopauzale staat heeft bereikt (≥ 12 opeenvolgende maanden van amenorroe zonder geïdentificeerde oorzaak anders dan menopauze) en geen chirurgische sterilisatie (verwijderen van eierstokken en/of baarmoeder) heeft ondergaan. De definitie van vrouwen die kinderen kunnen krijgen, kan worden aangepast op grond van lokale richtlijnen of regelgeving.

- Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faal percentage van $<1\%$ per jaar zijn bilaterale tubaligatie, mannelijke sterilisatie, gevestigd en correct gebruik van hormonale anticonceptie die de ovulatie remt, intra-uteriene hulpmiddelen die hormonen afgeven, en intra-uteriene hulpmiddelen gemaakt van koper.

- Een vasectomie is een zeer effectieve methode voor anticonceptie, op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner is van de vrouwelijke deelnemer in de vruchtbare leeftijd aan het onderzoek, en mits de van vasectomie voorziene partner een medische beoordeling van het chirurgische succes heeft ontvangen.

- De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden geëvalueerd met betrekking tot de duur van het klinische onderzoek, en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Indien vereist volgens de lokale richtlijnen of regelgeving, zullen lokaal erkende aanvaardbare anticonceptiemethoden en informatie over de betrouwbaarheid van onthouding worden beschreven in het lokale toestemmingsformulier.

7. Voor mannen: instemmen met onthouding (zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of het gebruik van anticonceptie, en instemmen met zich te onthouden van het doneren van sperma, zoals hieronder gedefinieerd:

- Mannen met een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen, moeten zich onthouden of een condoom plus een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken die samen resulteren in een faal percentage van $<1\%$ per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende minstens 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Mannen moeten zich onthouden van het doneren van sperma tijdens deze zelfde periode. Deze periode is vereist voor kleine moleculen met een potentieel voor genotoxisch effect en omvat de duur van de spermatogene cyclus en het eliminatieproces van het geneesmiddel.

- Mannen met een zwangere vrouwelijke partner moeten zich onthouden of een condoom gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende minstens 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

- De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden geëvalueerd met betrekking tot de duur van het klinische onderzoek, en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

8. Voor patiënten van 2 jaar of jonger bij screening:

- Adequate voeding en hydratatie (met of zonder gastrostomie) krijgen ten tijde van screening, naar mening van de onderzoeker.

- Medische verzorging voldoet aan aanvaarde standaardzorg, naar mening van de

onderzoeker.

- In staat geacht worden om alle onderzoeksprocedures, metingen en bezoeken te voltooien, en de ouder of mantelzorger van de patiënt heeft adequate ondersteunende psychosociale omstandigheden, naar mening van de onderzoeker.
- Ouder of mantelzorger van de patiënt is bereid plaatsing van nasogastrische, nasojejunale of gastrostomiesonde te overwegen, zoals aanbevolen door de onderzoeker, tijdens het onderzoek (indien nog niet aanwezig ten tijde van screening) om een veilige hydratatie, voeding en afgifte van de behandeling te handhaven.
- Ouder of mantelzorger van de patiënt is bereid niet-invasieve beademing te overwegen, zoals aanbevolen door de onderzoeker, tijdens het onderzoek (indien nog niet aanwezig ten tijde van screening).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet in staat om te voldoen aan de onderzoeksvereisten.
2. Gelijktijdige deelname aan een ander onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel.
3. Met uitzondering van studies naar olesoxime, AVXS-101 of nusinersen: eerdere deelname aan een onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel binnen 90 dagen voorafgaand aan screening, of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van wat langer duurt.
4. Een voorgeschiedenis van gen- of celbehandeling, met uitzondering van AVXS-101.
5. Instabiele ziekte van het gastro-intestinale, renale, hepatische, endocriene of cardiovasculaire stelsel die door de onderzoeker klinisch significant wordt beschouwd.
6. Inadequate veneuze of capillaire bloedtoegang voor de onderzoeksprocedures, naar mening van de onderzoeker.
7. Voor patiënten van <2 jaar, hospitalisatie voor een pulmonale gebeurtenis binnen 2 maanden voorafgaand aan screening en longfunctie niet volledig hersteld is ten tijde van screening.
8. Vrouwen die borstvoeding geven.
9. Vermoeden van regelmatig drugsgebruik of -misbruik.
10. Uitsluitend voor volwassenen en adolescenten, d.w.z. >12 jaar oud, positieve urinetest voor drugs of alcoholmisbruik bij screening of bezoek dag -1.
11. Cardiovasculair, bloeddruk en hartfrequentie:
 - Volwassenen: Aanhoudende systolische bloeddruk in rust (SBP) >140 mmHg of < 80 mmHg, en/of diastolische bloeddruk (DBP) >90 mmHg of < 40 mmHg; hartslag bij rust <45 bpm of >100 bpm indien dit klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker.
 - Adolescenten (12 -17 jaar oud): SBP en/of DBP buiten het 95e percentiel voor leeftijd; hartslag bij rust < 50 bpm of >100 bpm indien dit klinisch significant

wordt geacht door de onderzoeker.

- Kinderen (6 -11 jaar oud): SBP en/of DBP buiten het 95e percentiel voor leeftijd; hartslag bij rust < 60 bpm of >120 bpm, indien dit klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker.

- Kinderen (2 -5 jaar oud): SBP en/of DBP buiten het 95e percentiel voor leeftijd; hartslag bij rust < 70 bpm of >140 bpm, indien dit klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker.

- Kinderen (6 maanden tot < 2 jaar oud): SBP en/of DBP buiten het 95e percentiel voor leeftijd; hartslag bij rust < 70 bpm of >170 bpm, indien dit klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker.

12. Aanwezigheid van klinisch significante ecg-afwijkingen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (bv. tweede- of derdegraads AV-block, bevestigd QTcF > 460 msec voor patiënten van ≥ 10 jaar, of QTcB >460 ms voor kinderen tot 10 jaar (correctie van Bazett is geschikter bij jongere kinderen) van het gemiddelde van drievoudige metingen, of cardiovasculaire aandoening (bv. hartinsufficiëntie, coronaire hartziekte, cardiomyopathie, congestief hartfalen, familiale voorgeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom, familiale voorgeschiedenis van plotseling overlijden) wat duidt op een veiligheidsrisico voor de patiënt zoals bepaald door de onderzoeker.

13. Voorgeschiedenis van maligniteit indien dit niet als genezen wordt beschouwd.

14. Voor patiënten van >6 jaar, significant risico op zelfmoordgedrag naar mening van de onderzoeker, zoals beoordeeld aan de hand van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

15. Een belangrijke ziekte binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsonderzoek of een febrile ziekte binnen 1 week voorafgaand aan screening en tot toediening van de eerste dosis.

16. Gebruik van een OCT-2- en MATE-substraat binnen 2 weken voorafgaand aan het toedienen van de dosis (met inbegrip van maar niet beperkt tot: amantadine, cimetidine, memantine, amiloride, famotidine, metformine, pindolol, ranitidine, procainamide, varenicline, acyclovir, ganciclovir, oxaliplatine, cefalexine, cefradine, fexofenadine) met inbegrip van de moeder als zij de patiënt borstvoeding geeft.

17. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen binnen 90 dagen voorafgaand aan inclusie: riluzol, valproïnezuur, hydroxyureum, natriumfenylbutyraat, butyraatderivaten, creatine, carnitine, groeihormoon, anabole steroïden, probenecide, middelen waarvan wordt verwacht dat ze de spiersterkte doen afnemen of toenemen, middelen met bekend of vermoedelijk remmend effect op histondeacetylase (HDAC), en geneesmiddelen met bekende fototoxische nadelen (bv. orale retinoïden, met inbegrip van vrij verkrijgbare formuleringen, amiodaron, fenothiazines en chronisch gebruik van minocycline). (Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken, toegediend via een verstuiver of een inhalator, komen wel voor het onderzoek in aanmerking).

18. Recent gestarte behandeling voor SMA (binnen 6 weken voorafgaand aan inclusie) met orale salbutamol of andere B2-adrenerge agonist oraal ingenomen, is niet toegestaan. Patiënten die orale salbutamol (of een andere B2-adrenerge agonist) gebruiken gedurende ≥ 6 weken voorafgaand aan inclusie en die een goede

tolerantie vertonen, worden toegelaten. De dosis B2-adrenerge agonist moet zoveel mogelijk stabiel blijven tijdens het verloop van het onderzoek. Het gebruik van geïnhaleerde B2-adrenerge agonisten (bv. voor de behandeling behandeling van astma) is toegestaan.

19. Eerder gebruik van chloroquine, hydroxychloroquine, retigabine, vigabatrine of thioridazine is niet toegestaan. Het gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze retinale toxiciteit veroorzaken binnen één jaar voorafgaand aan inclusie, is niet toegestaan.

20. Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtestresultaten, bv. ALT-waarden die de bovenlimiet van de normaalwaarde overschrijden met factor 1,5; tenzij het verhoogde ALT-niveau als van musculaire afkomst wordt beschouwd (d.w.z. in de afwezigheid van ander bewijs van leverziekte), dat wordt ondersteund door verhoogde creatine kinase en LDH. Creatine kinasewaarden die buiten het bereik liggen, moeten worden gecontroleerd in het kader van de onderliggende SMA-pathologie van de patiënt; verhoogde waarden sluiten de patiënt niet per definitie uit van het onderzoek. In bepaalde gevallen van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening worden uitgevoerd, worden herhaald voorafgaand aan inslusie om geschiktheid te bevestigen.

21. Donatie of verlies van bloed $\geq 10\%$ bloedvolume binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.

22. Vastgestelde of veronderstelde overgevoeligheid (bv. anafylactische reactie) voor risdiplam of voor de bestanddelen van de formulering ervan.

23. Gelijktijdige ziekte of aandoening die voor interferentie kan zorgen met, of behandeling ervan die voor interferentie zou kunnen zorgen met de uitvoering van het onderzoek, of die, volgens de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de patiënt in dit onderzoek zou betekenen.

24. Recente voorgeschiedenis (minder dan 1 jaar) van een oftalmologische ziekte (bv. glaucoom niet onder controle door behandeling, centrale sereuze retinopathie, inflammatoire/infectueuze retinitis tenzij dit duidelijk inactief is, netvliesloslating, netvlieschirurgie, intra-oculair trauma, retinale dystrofie of degeneratie, optische neuropathie of optische neuritis) die voor interferentie zou kunnen zorgen met de uitvoering van het onderzoek zoals beoordeeld door een oftalmoloog. Andere afwijkingen waargenomen bij screening (bv. afwijkingen aan de netvlieslaag, oedeem, cystische of atropische veranderingen) moeten worden besproken met de onderzoeker, de oftalmoloog en met de sponsor, die gezamenlijk zullen beslissen of de patiënt kan worden ingeschreven voor het onderzoek. Patiënten bij wie geen SD-OCT-meting van toereikende kwaliteit kan worden verkregen bij screening, zullen niet worden geïncludeerd.

25. Elk voorafgaand gebruik van een remmer of inductor van FMO1 of FMO3 binnen 2 weken (of binnen 5 eliminatiehalfwaardetijden, welke van beide het langst is) voorafgaand aan de dosering.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-06-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	risdiplam (RO7034067)
Generieke naam:	risdiplam (RO7034067)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2023-506739-14-00

EUCTR2016-004184-39-NL

NL67869.041.18