

# Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar een oplopende dosis nusinersen (BIB058) bij deelnemers met spinale musculaire atrofie

Gepubliceerd: 31-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn het onderzoeken van de klinische werkzaamheid van nusinersen dat intrathecaal in hogere doses wordt toegediend aan deelnemers met spinale musculaire atrofie (SMA), gemeten door verandering in de...

|                             |                                                                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                                      |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Skeletspierstelsel- en bindweefselmisvormingen (incl. tussenwervelschijfafwijkingen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                                |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51427

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

232SM203 (Devote)

### Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselmisvormingen (incl. tussenwervelschijfafwijkingen)

### Synoniemen aandoening

SMA, spinale musculaire atrofie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Biogen Idec Research Limited

**Overige ondersteuning:** the pharmaceutical industry

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Nusinersen, SMA, Spinale musculaire atrofie, Spinraza

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Deel B infantiel verworven SMA:

- 1) Verandering ten opzichte van baseline in totaalscore van Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Deel B infantiel verworven SMA:

- 1) Percentage HINE Section 2 Motor Milestone-responders
- 2) Verandering ten opzichte van baseline in totaalscore op HINE Section 2 Motor Milestones
- 3) Tijd tot overlijden of permanente beademing
- 4) Tijd tot overlijden (algehele overleving)
- 15) Verandering ten opzichte van baseline in hoofdomtrek
- 16) Verandering ten opzichte van baseline in borstomtrek
- 17) Verandering ten opzichte van baseline in armomtrek
- 33) Percentage van de tijd aan beademing
- 35) Verandering ten opzichte van baseline in de Parent Assessment of Swallowing Ability (PASA)-schaal

Deel B SMA met latere aanvang:

- 5) Verandering ten opzichte van baseline in de Hammersmith Functional Motor

Scale - Expanded (HFMSE)-score

6) Verandering ten opzichte van baseline in Revised Upper Limb Module

(RULM)-score

7) Totaal aantal nieuwe motorische mijlpalen volgens WHO

8) Verandering ten opzichte van baseline in Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND)

9) Verandering ten opzichte van baseline in Pediatric Quality of Life Inventory\* (PedsQL)

18) Verandering ten opzichte van baseline in ulnalengte

Deel B:

10) Aantal deelnemers met bijwerkingen (AE\*s) en ernstige bijwerkingen (SAE's)

11) Aantal deelnemers met klinisch significante verschuivingen ten opzichte van baseline in klinische laboratoriumparameters

12) Aantal deelnemers met klinisch significante verschuivingen ten opzichte van baseline in elektrocardiogrammen (ECG's)

13) Aantal deelnemers met klinisch significante verschuivingen ten opzichte van baseline in vitale functies

14) Verandering ten opzichte van baseline in lichaamslengte

19) Verhouding van gewicht voor leeftijd

20) Verhouding van gewicht voor lengte

21) Verhouding tussen hoofd- en borstomtrek

22) Verandering ten opzichte van baseline in aPTT

23) Verandering ten opzichte van baseline in PT

- 24) Verandering ten opzichte van baseline in INR
- 25) Verandering in totaal eiwit in urine
- 26) Verandering ten opzichte van baseline in resultaten van neurologisch onderzoek
- 27) Percentage deelnemers met een trombocytentelling na baseline onder de ondergrens van normaal bij minstens 2 opeenvolgende metingen
- 28) Percentage deelnemers met een QTcF na baseline van > 500 milliseconde (msec) en een toename ten opzichte van baseline naar een QTcF-tijd van > 60 msec op enig moment na baseline
- 29) Aantal ziekenhuisopnames
- 30) Duur van de ziekenhuisopnames
- 31) Clinical Global Impression of Change (CGIC)
- 32) Aantal deelnemers met ernstige respiratoire voorvallen
- 34) Gebruik van beademing

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

SMA is een autosomale recessieve neuromusculaire ziekte die wordt gekenmerkt door degeneratie van de motorneuronen in de voorhoorn van het ruggenmerg, wat resulteert in atrofie van de willekeurige spieren van de ledematen en romp. Met een incidentie van 8,5 tot 10,3 per 100.000 levend geboren en is dit de meest voorkomende monogenetische oorzaak van zuigelingensterfte en een belangrijke oorzaak van kindersterfte als gevolg van zwakte in de VS.

Werkzaamheids- en veiligheidsresultaten in het klinische ontwikkelingsprogramma van nusinersen hebben een algemeen positief baten-risicoprofiel van nusinersen aangetoond bij een breed scala aan SMA-fenotypes en patiëntenpopulaties. Nusinersen is in de VS, Europa en andere landen en regio's goedgekeurd voor de behandeling van SMA bij pediatrische en volwassen patiënten met een aanbevolen

dosering van 12 mg toegediend in 3 laaddoses met intervallen van 14 dagen, een vierde laaddosis 30 dagen na de derde dosis, en vervolgens onderhoudsdoses om de 4 maanden.

Farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) analyses duiden erop dat hogere blootstelling aan nusinersen dan met 12 mg bereikt kan worden bij patiënten met SMA, een nog groter voordeel kan opleveren in de motorische functie. Bovendien hebben PK-modellen en simulaties doseringsschema's vastgesteld die sneller een hogere blootstelling aan medicijnen bereiken. Daarom wordt dit onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en PK te onderzoeken van een dosis van 50/28 mg nusinersen (50 mg laaddosis/28 mg onderhoudsdosis) en een doseringsschema dat erop is gericht om sneller een hogere blootstelling aan het geneesmiddel te bereiken.

## **Doel van het onderzoek**

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn het onderzoeken van de klinische werkzaamheid van nusinersen dat intrathecaal in hogere doses wordt toegediend aan deelnemers met spinale musculaire atrofie (SMA), gemeten door verandering in de totaalscore van de Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) (Deel B).

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een internationaal, gerandomiseerd, gecontroleerd fase II onderzoek met een oplopende dosis nusinersen (BIB058) bij deelnemers met spinale musculaire atrofie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deelnemers worden toegewezen aan een controlegroep (1/3) of een groep met een hogere dosis (2/3): - Controlegroep: kinderen in deze groep ontvangen het onderzoeksmiddel in de goedgekeurde dosis en volgens het goedgekeurde doseringsschema. Uw kind ontvangt 6 injecties met onderzoeksmiddel. Dit omvat 4 laaddoses met 12 mg onderzoeksmiddel, gevolgd door 2 onderhoudsdoses met 12 mg onderzoeksmiddel eenmaal per 4 maanden. - Groep met hogere dosis: kinderen in deze groep ontvangen 4 injecties met onderzoeksmiddel. Dit omvat 2 laaddoses met 50 mg onderzoeksmiddel, gevolgd door 2 onderhoudsdoses met 28 mg onderzoeksmiddel eenmaal per 4 maanden. Het onderzoeksmiddel wordt intrathecaal toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Deelname aan het onderzoek duurt maximaal 11-14 maanden: 21 dagen screening, 279 dagen behandeling en 23-120 dagen follow-up. Deelnemers bezoeken het onderzoekscentrum maximaal 9-10 keer.

Naast hetgeen genoemd is in sectie E6 zullen proefpersonen worden onderworpen aan: vragen met betrekking tot de medische voorgeschiedenis, het gebruik van co-medicatie/-procedures en bijwerkingen; afname van urinemonsters; meting van vitale functies; lichamelijk onderzoek; neurologisch onderzoek; beoordelingen van de bewegingsmogelijkheden; SARS CoV-2-test; vastleggen van het gebruik van beademing in een dagboek, beoordeling van ouders over slikken en vragenlijsten over door de patiënt gerapporteerde resultaten.

Van deelnemers wordt verwacht dat ze niet deelnemen aan andere medische onderzoeken, de afspraken voor bezoeken nakomen, de instructies van het onderzoeksteam volgen en te allen tijde een patiëntenkaart bij zich dragen. Ook zullen deelnemers en ouders gevraagd worden niet te praten over in welke groep zij mogelijk zitten/hun kind mogelijk zit.

Het onderzoeksmiddel kan de volgende bijwerkingen hebben: obstipatie, infectie van de bovenste luchtwegen, longontsteking, nasofaryngitis (verkoudheid), last van doorkomende tanden en luchtweginfecties (infecties van de neus, bijholten, keel of longen), pyrexie (koorts), hoofdpijn, braken en rugpijn.

De volgende bijwerkingen komen weinig voor en kunnen ernstig zijn:

- ernstige infectie zoals meningitis na een lumbale punctie (LP);
- meningitis niet veroorzaakt door een bacteriële infectie;
- hydrocephalus (een opeenhoping van te veel vocht rond de hersenen);
- overgevoeligheid (een allergische reactie die zwelling, uitslag of jeuk kan omvatten of een reactie die daarop lijkt).

Nusinersen (Spinraza) 12 mg heeft een positief baten-risicoprofiel, met meer dan 4 jaar post-marketing ervaring en met meer dan 11.000 behandelde patiënten. Het veiligheidsprofiel tot nu toe sluit het onderzoek naar hogere doses bij welke populatie dan ook niet uit.

Verwacht wordt een mogelijke verbetering van de baten met de doseringsschema's die zijn voorgesteld voor

onderzoek 232SM203, onderbouwd door PK/PD-modellering beschreven in sectie 3.1.2; de veiligheid van de laadperiode voor onderzoek 232SM203 wordt ondersteund door een niet-klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij apen (onderzoek P058-17-03). In dit onderzoek was de concentratie waarbij nog geen bijwerkingen werden gezien (NOAEL) 15 mg (overeenkomend met een dosis van 150 mg bij mensen). Als zodanig heeft de dosering voor onderzoek 232SM203 een veiligheidsmarge van ten minste 4,5 maal voor cumulatieve doses tijdens de laadperiode en een marge van 3 maal voor een enkele laaddosis van 50 mg.

De veiligheid van langdurige blootstelling tijdens de onderhoudsperiode van onderzoek 232SM203 wordt ondersteund door een 53 weken durend onderzoek bij apen (onderzoek 396443-AS06). Apen kregen een cumulatieve dosis van 3,9, 13 en 52 mg op elk dosisniveau (respectievelijk 0,3, 1 en 4 mg per dosis) tijdens de behandelduur van 52 weken. De totale NOAEL werd vastgesteld op 4 mg. Weefselconcentraties gemeten in apen uit het toxicologische onderzoek van 53

weken bij de NOAEL (4 mg) werden vergeleken met de geschatte weefselconcentraties bij patiënten met SMA. De op blootstelling gebaseerde veiligheidsmarge is ten minste 1,4 keer, gebaseerd op blootstelling in het ruggenmerg (veiligheidsmarges zijn hoger voor andere weefsels).

## Contactpersonen

### Publiek

Biogen Idec Research Limited

Innovation House, Norden Road 70  
Maidenhead SL6 4AY  
GB

### Wetenschappelijk

Biogen Idec Research Limited

Innovation House, Norden Road 70  
Maidenhead SL6 4AY  
GB

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)  
Pasgeborenen

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel B

- Genetische documentatie van 5q SMA (homozygote gendeletie, mutatie, of samengesteld heterozygoot)
- Deelnemers met een SMA-symptoom dat voor het eerst optrad bij een leeftijd van  $\leq 6$  maanden ( $\leq 180$  dagen) (infantiel verworven), moeten  $>1$  week tot  $\leq 7$  maanden ( $\leq 210$  dagen) zijn op het moment van geïnformeerde toestemming
- Deelnemers met een SMA-symptoom dat voor het eerst optrad bij een leeftijd van  $> 6$  maanden ( $> 180$  dagen) (latere aanvang):
- Leeftijd 2 tot  $< 10$  jaar op het moment van geïnformeerde toestemming
- Kan onafhankelijk zitten, maar heeft nooit het vermogen gehad om onafhankelijk te lopen
- HFMSE-score  $\geq 10$  en  $\leq 54$  bij screening

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Deel B:

- De aanwezigheid van een onbehandelde of onvoldoende behandelde actieve infectie waarvoor tijdens de screeningsperiode systemische antivirale of antimicrobiële therapie nodig is
- De aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van CSF of van een geïmplanteerde katheter in het centrale zenuwstelsel (CZS).
- Ziekenhuisopname voor operatie, longaandoening of voedingsondersteuning binnen 2 maanden voorafgaand aan de screening of gepland binnen 12 maanden na de eerste dosis van de deelnemer
- Behandeling met een onderzoeksmiddel, inclusief maar niet beperkt tot de behandeling van SMA, biologisch middel of hulpmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van het middel, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan de screening of op elk moment tijdens het onderzoek; elke eerdere of huidige behandeling met een middel dat de splitsing van \*survival\*- motorneuron-2 (SMN2) beïnvloedt of gentherapie; of eerdere antisense oligonucleotide-behandeling of celtransplantatie
- Deelnemers met een SMA-symptoom dat zich voor het eerst voordeed op een leeftijd van  $> 6$  maanden ( $> 180$  dagen) (latere aanvang)
- Respiratoire insufficiëntie, gedefinieerd als de medische noodzaak voor invasieve of niet-invasieve beademing gedurende  $> 6$  uur in een periode van 24 uur, op het moment van de screening
- Medische noodzaak voor een maagsonde
- Deelnemers met een SMA-symptoom dat begint op een leeftijd van  $\leq 6$  maanden ( $\leq 180$  dagen) (infantiel verworven): tekenen of symptomen van SMA aanwezig bij de geboorte of binnen de eerste week na de geboorte

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Anders                 |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Geneesmiddel           |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 16-05-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 4                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Spinraza                                         |
| Generieke naam: | Nusinersen                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 31-01-2022                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-05-2022                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-10-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 05-12-2022                                                 |
| 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            | EUCTR2019-002663-10-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04089566            |
| CCMO               | NL79273.000.22         |