

Een blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 1-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van meerdere oplopende doses BIIB132 die intrathecaal worden toegediend aan volwassenen met spinocerebellaire ataxie type 3

Gepubliceerd: 20-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van meerdere oplopende doses BIIB132 die via IT-injectie worden toegediend aan deelnemers met SCA3.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51564

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

260SA101 (Mera)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

SCA3, ziekte van Machado-Joseph

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Biogen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BIIB132, Spinocerebellaire ataxie type 3, Ziekte van Machado-Joseph

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal deelnemers met bijwerkingen

Het aantal deelnemers met ernstige bijwerkingen

Secundaire uitkomstmaten

Het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van BIIB132

Het gebied onder de concentratie-versus-tijdcurve, van het tijdstip van toediening (tijd = 0) tot oneindig (AUC_{inf}) van BIIB132

Het gebied onder de concentratie-versus-tijdcurve, van het tijdstip van toediening (tijd = 0) tot het tijdstip van de laatst meetbare concentratie (AUC_{last}) van BIIB132

Maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) van BIIB132

Tijd tot bereiken van maximaal waargenomen concentratie (T_{max}) van BIIB132

Eliminatiehalfwaardetijd (t*) van BIIB132

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SCA3 is een zeldzame, autosomaal dominante erfelijke neurodegeneratieve

aandoening met een on vervulde medische behoefte waarbij patiënten dringend behoefte hebben aan een effectieve therapie om de ziekteprogressie te vertragen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Momenteel is er geen specifieke goedgekeurde therapie beschikbaar om de klinische progressie van SCA3 te vertragen; alle patiënten raken dus onherroepelijk gehandicapt en komen voortijdig te overlijden.

BIIB132 is een ASO die wordt ontwikkeld als behandeling voor SCA3. BIIB132 is specifiek gericht op pre-mRNA-expressie van het coderende gen, ATXN3. Er wordt verondersteld dat een daling van het aantal ATXN3-eiwitten de eiwitaggregatie zal verminderen en de progressie van de ziekte zal vertragen.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van meerdere oplopende doses BIIB132 die via IT-injectie worden toegediend aan deelnemers met SCA3.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 1-onderzoek naar meerdere oplopende doses BIIB132 bij volwassenen met spinocerebellaire ataxie type 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden toegewezen aan een van de vijf cohorten, afhankelijk van het moment waarop ze aan het onderzoek deelnemen. Zowel BIIB132 als de placebo zullen intrathecaal worden toegediend. De dosis BIIB132 is afhankelijk van het cohort: • Cohort 1: 10 mg BIIB132 of placebo • Cohort 2: 20 mg BIIB132 of placebo • Cohort 3: 40 mg BIIB132 of placebo • Cohort 4: 70 mg BIIB132 of placebo • Cohort 5: 100 mg BIIB132 of placebo

Inschatting van belasting en risico

De deelname aan het onderzoek duurt maximaal 44 weken: screening tot maximaal 6 weken, behandeling van 12 weken en follow-up van ongeveer 26 weken. Deelnemers moeten het onderzoekscentrum maximaal 11 keer bezoeken en hebben tot 8 telefoongesprekken, afhankelijk van het cohort waarin ze zijn ingedeeld.

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; MRI-scans; afname van urinemonsters; meting van vitale functies; lichamelijk onderzoek; neurologisch onderzoek; beoordelingen voor het meten van SCA3-symptomen; SARS CoV-2-test; QMA-A; ECG's en vragenlijsten over door de patiënt gerapporteerde resultaten. Ook zullen proefpersonen worden onderworpen aan bloedonderzoek door venapunctie, afname van liquormonsters en intrathecale injectie van het onderzoeksmiddel.

Van deelnemers wordt verwacht dat ze niet deelnemen aan andere medische onderzoeken, de afspraken voor bezoeken nakomen, de instructies van het onderzoeksteam volgen, te allen tijde een patiëntenkaart bij zich dragen en geschikte anticonceptiemethoden gebruiken. Ook zal deelnemers worden gevraagd niet met andere deelnemers te praten over hun deelname aan het onderzoek, zoals via sociale media, online forums of elders in het openbaar.

Er is geen klinische onderzoek gedaan naar BIIB132, dus het precieze risico bij mensen is onbekend. Onderzoeken bij NHP's (niet-humane primaten) toonden echter verdraagbaarheid van BIIB132 tot 40 mg na vier IT-injecties om de 4 weken gedurende 13 weken. BIIB132 werd goed verdragen bij muizen na vier ICV-injecties om de 4 weken. Bij beide soorten waren de klinische symptomen in overeenstemming met de symptomen die werden waargenomen na intrathecale toediening van ASO's. Toename van de incidentie van voorbijgaande tremor, gebrek aan coördinatie en beperkt gebruik van de achterste ledematen werd waargenomen in de groepen met middelmatige (20 mg) en hoge dosis (40 mg) bij NHP's.

Er zijn potentiële veiligheidsrisico's verbonden aan de toediening van ASO's, aangezien sommige eerder bestudeerde ASO's bijwerkingen veroorzaakten bij deelnemers aan klinische onderzoeken. Dit onderzoek is opgezet met de juiste dosisescalatie, veiligheidsmonitoring en stopregels om de risico's voor de deelnemers tot een minimum te beperken.

SCA3 is een zeldzame, slopende, autosomaal dominante neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door een slechte prognose en matige ziekteprogressie. Er is een on vervulde medische behoefte waarbij patiënten dringend behoefte hebben aan een effectieve therapie om de ziekteprogressie te stoppen of te vertragen en de resultaten te verbeteren, inclusief de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. De resultaten van dit onderzoek kunnen belangrijke inzichten bieden en de ontwikkeling van een therapie voor SCA3 ondersteunen. De voordeel-risico-overwegingen rechtvaardigen daarom de ontwikkeling van BIIB132 voor de behandeling van SCA3.

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

- Diagnose van SCA3 met ≥ 60 CAG-herhalingen in het ATXN3-gen.
- Symptomatische ataxie met een SARA-score (Scale for Assessment and Rating of Ataxia) bij screening van 3 tot 15 (nog ambulant) en een minimale SARA-subscore voor het looppatroon van 1.
- In staat om zich 8 meter zelfstandig voort te bewegen zonder enig hulpmiddel.
- Niet eerder behandeld of op een stabiele dosis symptomatische therapie gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

- Instabiele psychiatrische ziekte of onbehandelde ernstige depressie binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening.
- Voorgeschiedenis of MRI-resultaten (magnetische resonantie beeldvorming) tonen aanwijzingen voor structurele afwijkingen die kunnen bijdragen aan de

klinische toestand van de deelnemer, anders dan de typische uitkomsten voor SCA3 of andere uitkomsten die een risico voor de deelnemer zouden kunnen vormen.

- Uitkomsten van MRI's van de hersenen van een eerdere beroerte in het cerebellum of klinische beroerte binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening.
- Voorgeschiedenis van hersenchirurgie ongeacht het doel.
- Eventuele contra-indicaties voor het ondergaan van een MRI van de hersenen.
- Voorgeschiedenis van of lopende maligne ziekte (met uitzondering van basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen die ten minste 12 maanden voorafgaand aan de screening volledig zijn verwijderd en als genezen worden beschouwd). Deelnemers met kanker die langer dan 5 jaar in remissie zijn, kunnen worden ingesloten.
- Voorgeschiedenis van epilepsie of het optreden van aanvallen binnen 3 jaar voorafgaand aan de screening.
- Aanwijzingen van onbehandelde/instabiele schildklierziekte.
- Diabetes mellitus die onvoldoende onder controle is.
- Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar voorafgaand aan de screening.
- Gebruik van off-label geneesmiddelen voor ataxie binnen 4 weken voorafgaand aan de screening.
- Eerdere insluiting in een interventioneel klinisch onderzoek waarbij een onderzoeksbehandeling of goedgekeurde therapie voor gebruik in klinisch onderzoek wordt toegediend binnen 5 halfwaardetijden of 3 maanden, afhankelijk van welke langer is, voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- Alle bloedplaatjesaggregatieremmers [uitgezonderd aspirine tot 100 milligram per dag (mg/dag)] of antistollingsmiddelen die niet veilig kunnen worden onderbroken voor een LP-procedure (lumbaalpunctie).
- Eventuele contra-indicaties voor LP-procedures.
- Deelnemers die zwanger zijn, momenteel borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.
- Eerdere insluiting in een interventioneel klinisch onderzoek waarbij een onderzoeksbehandeling of goedgekeurde therapie voor gebruik in klinisch onderzoek wordt toegediend binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

OPMERKING: er kunnen andere in het protocol gedefinieerde inclusie-/exclusiecriteria gelden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2022
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	EUCTR2021-002223-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05160558
CCMO	NL79137.000.22