

Een fase 2a-studie van TPN-101 bij patiënten met C9ORF72 ALS/FTD (Amyotrofische laterale sclerose en/of frontotemporale dementie)

Gepubliceerd: 04-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is:* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van TPN-101 te beoordelen bij patiënten met C9ORF72 ALS/FTDDe verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:* Om de concentraties van TPN-101 in plasma en...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52346

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TPN-101-C9-201

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofische laterale sclerose, motorneuronziekte; Frontotemporale dementie, ziekte van Pick

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Transposon Therapeutics, Inc

Overige ondersteuning: Transposon Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyotrofische laterale sclerose, frontotemporale dementie, neurodegeneratieve ziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is:

- * Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende AE's (TEAE's) van TPN-101 toegediend voor tot 48 weken bij patiënten met C9ORF72 ALS/FTD

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkende werkzaamheidseindpunten

- * Concentraties van TPN-101 in plasma en CSF
- * Target engagement van TPN-101 in bloed zoals gemeten door L1 cDNA
- * Ziektegerelateerde biomarkers
- * Ziektemodificatie-gerelateerde neuro-biomarkers, inclusief neurofilament

lichte keten

(NfL) en neurofilament zware keten (pNfH) in bloed en CSF

- * Inflammatoire biomarkers in bloed en/of CSF
- * Klinische en functionele status, zoals gemeten door ALS Functional Rating

Scale-Revised

(ALSFRS-R), ALS Assessment Questionnaire-40 item (ALSAQ-40), trage vitale capaciteit

Transposon Therapeutics, Inc. Klinisch protocol TPN-101-C9-201

(SVC), CDR Dementia Staging Instrument plus Nationale Alzheimer Coördinatie

Centrumgedrag en taaldomeinen - Som van dozen (CDR plus NACC FTLD-SB),

FTD-beoordelingsschaal, kleursporen, Stroop-kleur- en woordtest, Montreal

Cognitive

Assessment (MoCA), Cortical Basal Ganglia Functional Scale (CBFS), Center for

Neurologische studie * Bulbaire functieschaal (CNS-BFS), cognitieve

gedragsschaal voor ALS

(ALS-CBS) en Neuropsychiatrische inventaris-vragenlijst (NPI-Q)

* Overleving

* Andere veiligheidsbeoordelingen, waaronder klinisch significante

veranderingen in fysieke

onderzoeken, neurologische onderzoeken, metingen van vitale functies,

lichaamsgewicht, klinische

laboratoriumtests, elektrocardiogrammen (ECG's) en beoordelingen van

suïcidaliteit

(d.w.z. Columbia Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS])

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TPN-101 is een 4*-gesubstitueerde nucleoside-analoog van het in de handel verkrijgbare antiretrovirale geneesmiddel

d4T en heeft de chemische naam 2*,3*-didehydro-2*,3*-deoxy-4*-ethynylthymidine (4'-ethynyld4T). TPN-101 is een remmer van het hL1 ORF2 RT-enzym en remt daarom

reverse transcriptie van L1-RNA om cDNA-kopieën van het hL1-genoom te genereren. TPN-101 is ontwikkeld via klinische fase 2b-onderzoeken als een oraal, eenmaal daags nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NRTI) voor humaan immunodeficiëntievirus-type 1 (hiv-1) infectie. TPN-101 werd goed verdragen in klinische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers (n=84) en hiv-1 geïnfecteerde patiënten (n =222) en toonde bewijs van werkzaamheid in een fase 2b-onderzoek bij patiënten met hiv-1. Het programma voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) werd echter stopgezet voor: strategische redenen door de eerdere sponsor en eigendom van de Investigational New Drug (IND) was op 30 juni 2020 overgedragen aan Transposon (IND 74750). De sponsor ontwikkelt TPN-101 voor de behandeling van neurodegeneratieve ziekten, inclusief C9ORF72 ALS/FTD. Niet-klinische farmacologische studies tonen aan dat TPN-101 remt hL1 RT-afhankelijke retrotranspositie in gekweekte cellen met een directe potentie vergelijkbaar met de antivirale halfmaximale effectieve concentratie (EC50) voor HIV-1. De bijbehorende effecten van hL1 ORF2-remming zijn naar verwachting een verlaging van het cDNA belasting in aangetaste cellen van neuronale en gliale oorsprong waarin overexpressie van hL1 optreedt. Er zijn geen gevalideerde en voorspellende ziekte-relevante diermodellen die op betrouwbare wijze kunnen worden gebruikt de mogelijke effecten van TPN-101 in zieke menselijke hersenen beoordelen. Er is een overvloed aan mechanistische ondersteuning in modelorganismestudies ter ondersteuning van de hypothese dat succesvol onderdrukking van hL1 ORF2 zal door hL1 aangestuurde neuropathologie verminderen. Een reeks andere onderzoeken (voltooid en lopend) geeft aan dat TPN-101 weinig potentieel heeft voor: off-target en, in het bijzonder, mitochondriale toxiciteiten. Op basis van uitgebreide in-vitrobeoordelingen is het Transposon Therapeutics, Inc. Klinisch protocol TPN-101-C9-201 TPN-101 Amendement 1, 08-jun-2021 Vertrouwelijk en eigendomsrechten Pagina 20 van 88 is vastgesteld dat de kans op cytochroom P450- of transportergemedieerde interacties met TPN-101 is verwaarloosbaar.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is:

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van TPN-101 te beoordelen bij patiënten met C9ORF72 ALS/FTD

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Om de concentraties van TPN-101 in plasma en cerebrospinale vloeistof (CSF) te beoordelen
- * Doelbetrokkenheid van TPN-101 in bloed beoordelen
- * Om ziektegerelateerde biomarkers te beoordelen
- * Om de PD-effecten van TPN-101 in bloed en liquor te beoordelen
- * Beoordelen van inflammatoire biomarkers in bloed en/of CSF
- * Om de klinische en functionele status te beoordelen
- * Om overleving te beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2a multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde parallelle groep, 2-armige studie met een open-label behandelingsfase op lange termijn bij patiënten met C9ORF72 ALS en/of FTD. Deze studie omvat een screeningsperiode van 6 weken, een dubbelblinde behandelingsperiode van 24 weken, een open-label behandelperiode van 24 weken en een follow-upbezoek 4 weken na de behandeling.

Na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming, zullen patiënten screeningsbeoordelingen ondergaan. Patiënten moet voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de uitsluitingscriteria om te worden opgenomen in deze studie.

Ongeveer 40 patiënten zullen deelnemen aan de studie, met een beoogde inschrijving van ongeveer

gelijke aantallen patiënten met C9ORF72 ALS (met of zonder FTD) en FTD.

In aanmerking komende patiënten zullen willekeurig worden toegewezen in de dubbelblinde behandelingsperiode in een verhouding van 3:2 tot een van de volgende twee behandelarmen:

- * TPN-101, 400 mg/dag

- * placebo

De randomisatie van patiënten zal worden gestratificeerd naar klinisch fenotype in de volgende 2 strata:

1) patiënten die voldoen aan de ALS-criteria met of zonder FTD-symptomen en 2) patiënten met pure FTD

of voornamelijk FTD-symptomen die niet voldoen aan de ALS-criteria.

Het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel zal gedurende 24 weken dagelijks worden ingenomen. Patiënten en hun verzorgers keren terug naar de onderzoekslocatie in week 2, 4, 8, 12, 18 en 24 voor klinische en neurologische tests, veiligheid

beoordelingen en TPN-101-concentratie/PD-monsterverzameling.

Tijdens de open-label behandelingsperiode krijgen alle patiënten die de

dubbelblinde behandeling hebben voltooid

Periode krijgt TPN-101 (400 mg/dag) gedurende 24 weken. Patiënten die de
De dosis van 400 mg/dag kan in overleg met de onderzoeker worden verlaagd tot
200 of 100 mg/dag

discretie. Patiënten en hun verzorgers komen in week 26, 32, 40 en 48 terug
naar de kliniek voor:

klinische en neurologische tests, veiligheidsbeoordelingen en

TPN-101-concentratie/PD-monster

verzameling.

Een vervolfbezoek vindt ongeveer 4 weken na het einde van de behandeling plaats
(d.w.z. week 52)

Deze studie is opgezet om de veiligheid en verdraagbaarheid van TPN-101 (400
mg/dag) te vergelijken met
met placebo bij patiënten met C9ORF72 ALS/FTD. Deze studie is ook bedoeld om te
evalueren:

blootstelling van TPN-101 in plasma en CSF, en identificeer bewijs van
doelbetrokkenheid, PD

biomarkers die indicatief zijn voor effecten van TPN-101 op ziekteactiviteit en
de effecten van TPN-101 op

relevante klinische eindpunten. Deze studie is bedoeld om gegevens te
verschaffen over PD-effecten die, in

aggregaat, kan proof-of-concept leveren voor de behandelhypothese en
besluitvorming over toekomstige ontwikkelingsplannen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het studiegeneesmiddel zal bestaan >> uit capsules van placebo of TPN-101 (100 mg), die
qua uiterlijk identiek zullen zijn. Het studiegeneesmiddel zal elke ochtend via de mond
worden ingenomen, met of zonder voedsel. De eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
zal zijn: op dag 1 in de kliniek toegediend. Op alle andere dagen dient het
studiegeneesmiddel 's morgens thuis te worden ingenomen. Tijdens de dubbelblinde
behandelingsperiode zullen patiënten placebo of TPN-101 (400 mg/dag) krijgen. Tijdens de
open-label behandelingsperiode zullen alle patiënten TPN-101 (400 mg/dag) krijgen.
Patiënten die dat niet doen de dosis van 400 mg/dag verdraagt, kan de dosis naar
goeddunken van de onderzoeker worden verlaagd tot 200 of 100 mg/dag.

Inschatting van belasting en risico

NA

Contactpersonen

Publiek

Transposon Therapeutics, Inc

2765 Sand Hill Road c/o Canaan Partners na
Menlo Park 94025 CA
US

Wetenschappelijk

Transposon Therapeutics, Inc

2765 Sand Hill Road c/o Canaan Partners na
Menlo Park 94025 CA
US

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. Mannen of vrouwen * 18 jaar oud op het moment van geïnformeerde toestemming
2. Beschikken over documentatie van een klinisch genetische test die de aanwezigheid van een bevestigde herhaal expansie in het C9orf72-gen van een CLIA-gecertificeerd laboratorium
3. Lichaamsgewichtsbereik van * 41 kg (90 lbs) tot * 118 kg (260 lbs)
4. Score * 18 op het Mini-Mental State Exam (MMSE) bij Screening
5. Indien een vrouw, moet postmenopauzaal zijn (gedurende ten minste 2 jaar), chirurgisch gesteriliseerd (bilateraal) afbinden van de eileiders, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie), of ga ermee akkoord om zeer effectief te gebruiken anticonceptiemethoden vanaf screening tot en met week 52

6. Indien man, met een partner die niet postmenopauzaal is (minstens 2 jaar) of operatief gesteriliseerd (bilaterale afbinding van de eileiders, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie), de patiënt moet ermee instemmen dat hij en zijn partner zeer effectieve anticonceptiemethoden zullen gebruiken van screening tot week 52
7. In staat om alle in het protocol gespecificeerde beoordelingen uit te voeren, inclusief neuropsychologische tests; en volg het innemen van studiemedicatie en het studiebezoekschema, zoals beoordeeld door de onderzoeker
8. Zorg dat een betrouwbare zorgverlener de patiënt naar alle studiebezoeken vergezelt. Verzorger moet zijn in staat om de lokale taal vloeiend te lezen, te begrijpen en te spreken om te zorgen voor begrip van geïnformeerde toestemming en op informanten gebaseerde beoordelingen van de patiënt. Verzorger moet ook frequent contact hebben met de patiënt (minstens 3 uur per week op een of ander moment) tijden) en bereid zijn om de gezondheid van de patiënt en gelijktijdige medicatie te controleren gedurende de hele studie
9. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en te geven bij Screening
10. Akkoord gaan om het delen van gegevens tussen observationele longitudinale en interventionele onderzoeken toe te staan met behulp van een gecodeerde globale unieke identificatie (GUID) zodat potentiële eerdere of toekomstige gegevens over biomarkers en ziekteprogressie toegankelijk worden gemaakt voor de sponsor
11. Stabiele doses van alle gelijktijdige medicatie gedurende 1 maand voorafgaand aan screening (bijv. edaravone, riluzol, dextromethorfan/kinidine, psychotrope medicatie, cognitieve versterkers, enz.)
12. Diagnose van ALS (waarschijnlijk, mogelijk, laboratoriumondersteund waarschijnlijk of definitief) volgens de herziene E1 Escorial-criteria van de World Federation of Neurology
13. Begin van zwakte binnen 3 jaar voorafgaand aan screening
14. SVC * 60% van de voorspelde normaal gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en lengte (vanuit zittende positie)
15. In staat om reproduceerbare longfunctietesten uit te voeren
16. ALSFRS-R * 30 bij screening

Voor patiënten met FTD:

17. Een geleidelijke, progressieve achteruitgang in gedrag, taal of motorische functie in overeenstemming met

C9orf72 hexanucleotide-expansiegerelateerd syndroom zoals gedragsvariant FTD, primaire progressieve afasie of amnestisch syndroom
18. CDR plus NACC FTLD globale score van 0,5-2,0 bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen niet aan een van de volgende criteria voldoen:

1. Aanwezigheid van andere significante neurologische of psychiatrische aandoeningen, waaronder (maar niet .) beperkt tot) biomarker bevestigde ziekte van Alzheimer; dementie met Lewy-lichaampjes; prion ziekte; Ziekte van Parkinson; multiple sclerose; een primaire of ernstige psychotische stoornis; ernstige bipolaire of unipolaire depressie; voorgeschiedenis van suïcidale gedachten of gedrag dat worden verondersteld een actueel veiligheidsrisico te vormen; hartinfarct; hersentumor of andere ruimte-innemende laesie; geschiedenis van een beroerte; of geschiedenis van ernstig hoofdletsel in het verleden 20 jaar
2. Geschiedenis van significante hersenafwijkingen, inclusief, maar niet beperkt tot, eerdere bloedingen of infarct, hersenkneuzing, encefalomalacie, aneurysma, vasculaire malformatie, subduraal hematoom, hydrocephalus, ruimte-innemende laesie (bijv. abces of hersentumor zoals meningeoom); symptomen of tekenen van verhoogde intracraniale druk, bijv. symptomen of geschiedenis van hoofdletsel of abnormaal funduscopisch onderzoek. Als er geschiedenis is of bewijs op neurologisch onderzoek suggereert mogelijk subduraal hematoom (SDH), patiënten moet volledig worden geëvalueerd, inclusief magnetische resonantie beeldvorming (MRI) indien geïndiceerd, om sluit significante, nieuwe SDH . uit
3. Actief alcohol-, drugs- of middelenmisbruik, of een andere reden die het onwaarschijnlijk maakt dat de patiënt zich naar de mening van de onderzoeker aan de studieprocedures zal houden
4. Klinisch significante bevindingen over laboratoriumonderzoek, lichamelijk onderzoek of vitale functies die niet specifiek zijn voor ALS/FTD en die het gedrag van de studie, de interpretatie van de gegevens, of het verhogen van het patiëntrisico
5. Klinisch significante bijkomende ziekte of medische aandoening (bijv. hematologische, endocriene, cardiovasculaire, renale, lever- of gastro-intestinale ziekte) die

- de veiligheid van de patiënt in gevaar brengen, deelname beperken of de interpretatie in gevaar brengen van de gegevens afkomstig van de patiënt
6. Geschiedenis van HIV-infectie, hepatitis B of hepatitis C, of **een actieve infectie
 7. Voorgeschiedenis van kanker binnen 5 jaar na screening, met uitzondering van volledig weggesneden niet-melanoom huidkanker
 8. Ontvangst van een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan screening, welke langer is
 9. Voorafgaande behandeling met een monoklonaal antilichaam binnen 6 maanden na screening
 10. Ontvangst van systemische corticosteroïden binnen 30 dagen voorafgaand aan screening
 11. Elke vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
 12. Heeft binnen 6 maanden voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gerookt of tabaksproducten gebruikt
 13. Hypertensie, gedefinieerd als bevestigde systolische bloeddruk (SBP) > 170 mmHg en/of diastolische bloeddruk (DBP) > 100 mmHg bij screening
 14. Hypotensie, gedefinieerd als bevestigde SBP < 90 mmHg en/of DBP < 60 mmHg at screening
 15. Elke grote operatie binnen 4 weken na screening
 16. Vrouwen die drachtig zijn (positieve zwangerschapstest bij screening of voorafgaand aan toediening) studiemedicatie), borstvoeding geven, of niet in staat of niet bereid zijn om zeer effectieve methoden van anticonceptie tijdens de studie
 17. Contra-indicatie voor het ondergaan van een lumbaalpunctie (LP), inclusief, maar niet beperkt tot:
 - onvermogen om een **correct gebogen houding te tolereren gedurende de tijd die nodig is om een
 - lp; internationale genormaliseerde ratio (INR) > 1,4 of andere coagulopathie; aantal bloedplaatjes van
 - < 120.000/*L; infectie op de gewenste LP-plaats; het nemen van
 - anti-bloedplaatjes of anti-coagulant
 - medicatie binnen 30 dagen na screening (NB: aspirine is toegestaan); ernstig degeneratief
 - artritis van de lumbale wervelkolom; vermoedelijke niet-communicerende hydrocephalus of intracraniele
 - massa; voorgeschiedenis van spinale massa of trauma
 18. Allergie voor een van de componenten van het onderzoeksgeneesmiddel
 19. Geschiedenis van een significante medicijnallergie (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit)
 20. Fysieke en laboratoriumtestresultaten, waaronder:

- a. Bewijs van orgaandisfunctie of een klinisch significante afwijking van de normale in lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG of klinische laboratoriumbepalingen daarbuiten wat past bij de doelgroep?
- b. Klinisch significante afwijking op 12-leads ECG voorafgaand aan toediening van onderzoeksgeneesmiddel, bevestigd door herhaald testen
- c. Totaal bilirubine, alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN), bevestigd door herhaald testen
- NS. Serumcreatinine $> 168 \mu\text{mol/L}$ (1,9 mg/dL), bevestigd door herhaalde tests
- e. Hematocriet $< 35\%$ voor mannen en $< 32\%$ voor vrouwen, absoluut aantal neutrofiële cellen van $< 1500/\mu\text{L}$
- f. Klinisch significante abnormale thyroïdstimulerend hormoon (TSH)-test
- g. Abnormaal verhoogd aantal witte bloedcellen ($> 7 \text{ cellen}/\text{mm}^3$) in het KSF verkregen bij het screeningsbezoek; als er bewijs is dat de wervelkolom traumatisch was, patiënten met $> 7 \text{ cellen}/\text{mm}^3$ moeten worden besproken met de medische monitor om te bepalen als ze in aanmerking komen
- h. Hemoglobine A1C $> 7\%$, bevestigd door herhaalde testen
- i. Positief bloedonderzoek voor HIV, hepatitis C-antilichaam of hepatitis B-oppervlakteantigeen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TPN-101
Generieke naam:	Censavudine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2021-002251-11-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04993755

NL78812.041.21