

Een niet-gerandomiseerd, open label, adaptief, enkel centrum, positronemissietomografie (PET) -studie om de distributie van RO7248824 in het centrale zenuwstelsel te beoordelen na enkele intrathecale doses van [89Zr] - gelabeld RO7248824 bij gezonde mannelijke deelnemers

Gepubliceerd: 27-08-2020 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het nieuwe middel RO7248824 wordt ontwikkeld voor de behandeling van het syndroom van Angelman (AS). Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe RO7248824 zich verspreidt in de hersenen en de wervelkolom na injectie in het wervelkanaal (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52457

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pet studie om de distributie te beoordelen van RO7248824 in het czs

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Syndroom van Angelman

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Centraal zenuwstelsel, Distributie, RO7248824

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de [89Zr] DFO-RO7248824 distributie binnen het centrale zenuwstelsel (CNS) te onderzoeken na een enkele intrathecale (IT) toediening van [89Zr] DFO-RO7248824 gemengd met 10 mg RO7248824

Secundaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van enkele IT-administraties van [89Zr] DFO-RO7248824 gemengd met 10 mg RO7248824

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RO7248824 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van Angelman syndroom (AS). Angelman syndroom is een zeldzame genetische aandoening die bij de geboorte aanwezig is. Mensen met AS hebben ontwikkelingsproblemen die merkbaar worden op de leeftijd van 6 tot 12 maanden. Andere veelvoorkomende tekenen en symptomen treden meestal op in de vroege kinderjaren, zoals loop- en evenwichtsstoornissen, maagdarmproblemen, toevallen en weinig tot geen spraak. AS kan momenteel niet genezen worden. Mensen met AS hebben genetische veranderingen die leiden tot een tekort aan een eiwit genaamd UBE3A vooral in de hersenen. In proefdieronderzoek kon RO7248824 het UBE3A eiwit verhogen. Er wordt gehoopt dat behandeling met RO7248824 ook de hoeveelheid UBE3A eiwit in mensen met AS kan verhogen, wat zou kunnen helpen om

de symptomen van AS te verminderen. De enige manier waarop RO7248824 de hersenen kan bereiken is door een injectie in de vloeistof rond de wervelkolom die hersenvocht of cerebrospinale vloeistof (CSF) wordt genoemd.

Doel van het onderzoek

Het nieuwe middel RO7248824 wordt ontwikkeld voor de behandeling van het syndroom van Angelman (AS). Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe RO7248824 zich verspreidt in de hersenen en de wervelkolom na injectie in het wervelkanaal (intrathecale injectie). Deze informatie is belangrijk voor het opzetten van klinische onderzoeken voor mensen met AS en om meer te leren over hoe andere soortgelijke middelen naar de hersenen en het ruggenmerg bewegen. Ook wordt onderzocht hoe veilig het nieuwe middel RO7248824 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt toegediend.

Onderzoeksopzet

Deelname vanaf de keuring tot en met de nakeuring duurt maximaal 12 weken (3 maanden).

De vrijwilliger krijgt een enkele dosis van 10 mg RO7248824 gemixt met maximaal 100 µg van de gelabelde vorm van RO7248824 als een intrathecale injectie. De dosis van de tracer kan aangepast worden tijdens het onderzoek. Als dit gebeurt zal de vrijwilliger hierover worden geïnformeerd voordat hij de dosering krijgt.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, Deel 1 en Deel 2. De vrijwilliger kan maar aan 1 deel deelnemen.

- In Deel 1 wordt RO7248824 toegediend op een vergelijkbare manier met een ander onderzoek dat in parallel wordt uitgevoerd. De doses van de gelabelde vorm van RO7248824 (die de hoeveelheid radioactiviteit die de vrijwilliger ontvangt bepaalt) is geselecteerd om goede kwaliteit PET beelden te verkrijgen en om de hoeveelheid radioactiviteit tot aanvaardbare grenzen te beperken en kan aangepast worden als dat nodig is.
- Afhankelijk van de resultaten in Deel 1 kunnen in Deel 2 verschillende procedures voor injectie van RO7248824 en/of verschillende variaties van de PET/CT scans worden getest. Voor elke nieuwe procedure voor injectie kan de doses van de gelabelde vorm van RO7248824 worden aangepast als dat nodig is om goede kwaliteit PET/CT beelden te krijgen. Aan welk deel van het onderzoek de vrijwilliger deelneemt hangt af van wanneer hij is ingeschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt een enkele dosis van 10 mg RO7248824 gemixt met maximaal 100 µg van de gelabelde vorm van RO7248824 als een intrathecale injectie. De dosis van de tracer kan aangepast worden tijdens het onderzoek. Tijdens een intrathecale injectie wordt een

dunne naald geplaatst in een ruimte tussen twee wervels in de onderrug en wordt het onderzoeksmiddel geïnjecteerd in het hersenvocht van de ruggemergzak. Dit hersenvocht noemen we ook wel cerebrospinale vloeistof (CSF). Deze intrathecale injectie wordt in de volksmond ook wel ruggenprik genoemd. De procedure zal worden uitgevoerd door een specialist in het UMCG.

Inschatting van belasting en risico

Intrathecale injectie

- In dit onderzoek ondergaat de vrijwilliger een ruggenprik, ook wel intrathecale injectie genoemd. De anesthesioloog vraagt de vrijwilliger te gaan zitten en de rug goed bol te maken. Met een heel dun naaldje prikt de anesthesioloog net door de ruggemergvliezen en wordt een hoeveelheid hersenvocht afgenomen. Ook wordt via dit dunne naaldje het onderzoeksmiddel toegediend.
 - De huid waar de ruggenprik wordt geplaatst wordt van te voren verdoofd. In principe zal men dan ook weinig pijn ervaren tijdens de ruggenprik. Sommige mensen ervaren een gevoel van flauwte wanneer ze een prikje krijgen.
 - De plek waar de vrijwilliger de ruggenprik heeft gekregen kan soms wat gevoelig zijn. Dit gaat na een tijdje vanzelf over. Heeft de vrijwilliger op een andere plek rugpijn, dan kan dit komen doordat hij/zij tijdens het onderzoek langere tijd in dezelfde houding heeft gelegen. Deze pijn verdwijnt meestal binnen enkele dagen.
 - Tijdens het uitvoeren van de ruggenprik kan de naald soms een ruggemergszenuw aanraken. Dit kan een schokje geven in het been.
 - Soms krijgt iemand vervelende hoofdpijn na een ruggenprik. De hoofdpijn kan meteen na het onderzoek beginnen, maar ook pas na 24 uur. Meestal verdwijnt deze hoofdpijn binnen een week vanzelf.
- * Indien de vrijwilliger niet reageert op de standaard *behandeling* van bedrust, drinken en tijd of pijnstillers en medicijnen tegen braken en misselijkheid volgens het advies van de verantwoordelijke arts, dan kan de verantwoordelijke arts besluiten tot het uitvoeren van een *epidurale blood patch*. Tijdens deze procedure wordt een beetje van het eigen bloed (ongeveer 15-20 milliliter dat afgenomen wordt uit een ader in de arm) via een ruggenpriknaald langzaam ingespoten in de epidurale ruimte van het ruggenmerg (ruimte net buiten de hersenvliezen rondom het ruggenmerg). Dit wordt uitgevoerd door een anesthesioloog onder steriele omstandigheden en met plaatselijke verdoving. De vrijwilliger dient hierbij een zittende houding aan te nemen met de benen tegen elkaar. Verlichting van de hoofdpijn vindt na deze procedure over het algemeen snel plaats, soms al direct na toediening van de blood patch, hoewel een voorbijgaand gevoel van "volheid" in de rug gebruikelijk is. Soms is er meer dan 1 poging nodig om verlichting van de hoofdpijn te bewerkstelligen. Na de procedure moet de vrijwilliger 1,5 tot 2 uur op de rug blijven liggen, dit om het risico op lekkend hersenvocht te verkleinen.
- * Mogelijk wordt de vrijwilliger gevraagd om tot 3 dagen na de procedure

bedrust te houden om het risico op hoofdpijn na een ruggenprik te verminderen. Als de vrijwilliger pijnstillers gebruikt voor de hoofdpijn, kan de arts de vrijwilliger opdragen deze af te bouwen om de mogelijkheid van een rebound hoofdpijn door plotseling stoppen met medicatie te voorkomen.

- In zeldzame gevallen kan een ruggenprik een infectie of bloeding veroorzaken in de rug. Deze complicaties kunnen leiden tot een beschadiging van de ruggemergszenuwen. Beschadiging van zenuwen geven vaak pijnklachten maar ook bewegings- en gevoelsstoornissen. Gelukkig komen deze complicaties zelden voor.

PET scan / CT scan / MRI scan

- PET/CT en MRI scans zijn behoorlijk *gesloten* en kunnen onaangenaam zijn voor mensen die bang zijn voor (of grote afkeer hebben van) besloten ruimtes. Omdat een MRI-scanner sterke magneten gebruikt kan de vrijwilliger geen metalen implantaten in het lichaam hebben bij het maken van een MRI-scan. Mensen met een pacemaker, Implanterbare Cardioverter Defibrillator (ICD) of met metaalsplinters, metalen plaat, pin of ander metalen voorwerp in hun lichaam komen mogelijk niet in aanmerking voor dit onderzoek. Als de vrijwilliger bepaalde tatoeages heeft voelt het misschien een beetje ongemakkelijk tijdens de MRI-scan. De MRI scan zelf maakt harde geluiden. De vrijwilliger ontvangt daarom oordopjes en een koptelefoon. Dat dempt het geluid en beschermt het gehoor. Soms kan de vrijwilliger naar muziek luisteren. Onderzoekspersoneel stelt de vrijwilliger vragen om ervoor te zorgen dat hij/zij veilig de MRI en PET/CT scans kunt ondergaan.

Stralingsbelasting

- Bij dit onderzoek maken we gebruik van röntgenstraling (PET/CT scan) en een radioactieve tracer. De extra hoeveelheid aan straling (stralingsbelasting) waaraan de vrijwilliger in dit onderzoek wordt blootgesteld is iets minder dan 10 millisieverts. Dit is gelijk aan ongeveer 4 jaar natuurlijke achtergrondstraling in Nederland (~2.5 mSv per jaar). Achtergrondstraling is de straling waaraan iedereen is blootgesteld van bronnen zoals de lucht die we ademen, voedsel dat we eten, kosmische stralen van de zon en de ruimte, en ook de grond en gebouwen om ons heen.
- Wetenschappers zijn het oneens over de vraag of stralingsdoses bij deze lage niveaus schadelijk zijn. Een mogelijk effect dat zou kunnen optreden bij doses die verband houden met dit onderzoek is een lichte verhoging van het risico op het ontwikkelen van kanker op latere leeftijd.

Bloedafname

- Alles bij elkaar nemen we minder dan 500 milliliter (mL) bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer afgenomen.

Coronavirus test

- Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de neus

en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen.

- Deelname aan dit onderzoek kan de vrijwilliger blootstellen aan virussen (inclusief, maar niet beperkt tot de seizoensgriep, SARS-CoV-2 en verkoudheid) en bacteriën die in de omgeving voorkomen. Hoewel PRA al de mogelijke stappen zal ondernemen om veilige en schone faciliteiten te bieden, kan PRA niet garanderen dat de vrijwilliger tijdens het onderzoek niet wordt blootgesteld aan deze virussen en bacteriën. Noch PRA, noch de sponsor zijn verantwoordelijk voor enige diagnose of behandeling die daarmee verband houdt. We verwachten niet dat deelname aan dit onderzoek het risico om blootgesteld te worden aan virussen verhoogt.

Contactpersonen

Publiek

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan het studieprotocol volgens ICH en lokale voorschriften
2. Op het moment van toediening 25 tot 55 jaar oud
3. Overdreven gezond (gedefinieerd door het ontbreken van bewijs van enige actieve of chronische ziekte) zoals bepaald door medische evaluatie, waaronder:
 - Een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis
 - Een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek
 - Vitale functies
 - 12-afleidingen ECG
 - Hematologie
 - Coagulatie
 - Bloed samenstelling
 - Serologie en urineonderzoek
4. Spreekt vloeiend de taal van de onderzoeker en het studiepersoneel, en in staat om te communiceren met het studiepersoneel
5. Body mass index van 18 tot 30 kg / m² bij screening
6. Alleen mannelijke deelnemers die, gedurende 3 maanden na de dosering van RO7248824, akkoord gaan met:
 - Algehele onthouding of gebruik barrière-anticonceptie maatregelen zoals een condoom, met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, of een zwangere vrouwelijke partner, om te voorkomen dat het embryo wordt blootgesteld
 - Geen sperma doneren

De betrouwbaarheid van seksuele onthouding voor het in aanmerking komen voor mannelijke inschrijving moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van de klinische studie en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (bijv. Kalender-, ovulatie-, symptothermische of post-ovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare methoden om blootstelling aan geneesmiddelen te voorkomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke aandoening of ziekte die tijdens het medisch interview / lichamelijk onderzoek wordt ontdekt en die de deelnemer ongeschikt zou maken voor het onderzoek, de deelnemer een onnodig risico zou opleveren of het vermogen van de

deelnemer om het onderzoek te voltooien zou verstoren, zoals bepaald door de onderzoeker

2. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van cardiovasculaire, respiratoire, hepatische, renale, gastro-intestinale, endocriene, hematologische of neurologische aandoeningen die de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van geneesmiddelen aanzienlijk kunnen veranderen; een risico vormen bij het nemen van de studiebehandeling; of interfereren met de interpretatie van gegevens

3. Voorgeschiedenis van of aanwezigheid van klinisch significante cardiovasculaire ziekte naar de mening van de onderzoeker, inclusief, maar niet beperkt tot: linkerventrieklejectiefractie <40%, (beoordeeld door echocardiogram / multiple-gated acquisitie-scan [ECHO / MUGA]) congestief hartfalen Klasse IV New York Heart Association (NYHA), linker ventrikel uitstroomobstructie (aortastenose, idiopathische hypertrofische subaortale stenose), symptomatische coronaire hartziekte, eerder myocardinfarct, congestief hartfalen waarvoor ziekenhuisopname nodig is, voorafgaand cerebrovasculair accident

4. Geschiedenis van of aanwezigheid van een abnormaal ECG dat klinisch significant is naar de mening van de onderzoeker (bijv. PQ / PR-interval > 220 ms, QTcF > 450 ms)

5. Ongecontroleerde aritmieën of voorgeschiedenis van klinisch significante aritmieën, waaronder: ventriculaire aritmieën of risicofactoren voor ventriculaire aritmieën (zoals klinisch significante elektrolytafwijkingen (bijv. Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie); tweede- of derdegraads atrioventriculair blok; familiegeschiedenis van plotselinge onverklaarbare dood of lang QT-syndroom; congenitale hypertrofische of verwijde cardiomyopathie

Voor het complete overzicht zie het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 29-03-2021
Aantal proefpersonen: 26
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
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	EUCTR2019-003786-18-NL
CCMO	NL74259.000.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-08-2022
Datum resultaten gemeld:	27-10-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

26-05-2023

URL result

URL
Type
int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File

File