

Een Multicenter, Open-Label Extensie (OLE) Studie om de Veiligheid, Farmacodynamiek en Klinische Effecten van WVE-004 te Evalueren bij Patiënten met C9orf72-geassocieerde Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) en/of Frontotemporale Dementie (FTD)

Gepubliceerd: 29-07-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelstelling: - De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren bij langdurige behandeling met het onderzoeksmiddel in patiënten met ALS of FTD met een gedocumenteerd C9orf72-genmutatie. Secundaire doelstelling: - De klinische en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WVE-004-002

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

ALS, dementie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wave Life Sciences UK Limited

Overige ondersteuning: Wave Life Sciences UK Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, amyotrofische laterale sclerose, C9orf72, frontotemporale dementie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Incidentie van patiënten met adverse events (AE's), ernstige AE's, serieuze ernstige AE's en patiënten die zich omwille van AE's terugtrekken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Klinische beoordelingen:

- Clinical Dementia Rating plus National Alzheimer*s Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration (CDR® plus NACC FTLD)
- ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)
- Handmatige dynamometrie (HDD, handheld dynamometry)
- Longfuctuntie test (forced vital capacity [FVC])
- Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ)-5

Farmacodynamische effecten:

- Verandering ten opzichte van baseline in concentratie van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofe laterale sclerose (ALS), in sommige regio's ook wel motorneuronziekte (MND) genoemd, is een progressieve, fatale, motorische neuropathie. Frontotemporale Dementie (FTD) is een degeneratieve aandoening van de frontale en anterieure temporale kwabben. ALS en FTD zijn beide geassocieerd met de G4C2 expansie in het C9orf72 gen. Op dit moment is er in de EU slechts 1 goedgekeurd geneesmiddel, Rilutek® (riluzole), voor ALS dat de overleving van de patiënt met 3 tot 6 maanden verlengt. Voor FTD is er geen ziektemodificerend medicijn, alleen de symptomen worden momenteel behandeld. Het studiemiddel, WVE-004, is een antisense oligonucleotide (ASO) dat RNase H-gemedieerde afbraak van C9orf72's pathogene mRNA-varianten bevordert. WVE-004 heeft het potentieel om ofwel RNA-gebaseerde ofwel eiwitgebaseerde toxiciteit te verminderen en de progressie van ALS of FTD te vertragen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren bij langdurige behandeling met het onderzoeksmiddel in patiënten met ALS of FTD met een gedocumenteerd C9orf72-genmutatie.

Secundaire doelstelling:

- De klinische en farmacodynamisch (PD) effecten van het onderzoeksmiddel in patiënten met ALS of FTD met een gedocumenteerd C9orf72-genmutatie.

Onderzoeksopzet

Vanaf week 0 ontvangen alle patiënten een intrathecale dosis van het onderzoeksmiddel. Patiënten zullen elke 12 weken de kliniek blijven bezoeken om veiligheidsmonitoring en beoordeling van klinische effecten te ondergaan tot en met week 96. Daarnaast zullen de patiënten maandelijkse telefoongesprekken ontvangen voor veiligheidsmonitoring. Patiënten zullen terugkeren naar de kliniek voor follow-upbezoeken in week 108 en week 120.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vanaf week 0 ontvangen alle patiënten een intrathecale dosis van het onderzoeksmiddel. De eerste dosis is naar verwachting 10 mg van het onderzoeksmiddel en wordt niet vaker dan

om de 12 weken toegediend. Aangezien het hoofdonderzoek echter aan de gang is en er steeds meer gegevens naar voren komen kan de verrichter beslissen om de dosis en frequentie, die in de studie geëvalueerd worden, aan te passen om ervoor te zorgen dat patiënten een dosis krijgen die geoptimaliseerd is. De dosis en de frequentie zullen niet de geëvalueerde dosis en de geassocieerde frequentie in de WVE-004-001 studie overschrijven. Deze zijn aanbevolen door de onafhankelijk Data Safety Monitoring Board (DSMB) voor dat onderzoek. Dosis aanpassingen zullen plaats vinden bij het volgende dosering bezoek. Als de dosering minder vaak dan om de 12 weken plaatsvindt, zal de dosering nog steeds overeenkomen met de momenteel geplande bezoeken (bijvoorbeeld dosering kan plaatsvinden op sommige, maar niet alle geplande bezoeken in week 12, 24, 36 etc.). Als er meer dan 1 dosisniveau of doseringsfrequentiecombinatie wordt geselecteerd, dan zullen de patiënten ook gerandomiseerd worden over de doseringscohorten met behulp van een vaste bloksgrootte. De sponsor verlengt de behandeling met dit amendement (Amendement 1.0) voor maximaal 2 jaar. Patiënten zullen niet worden gedoseerd na de 12-week duur gespecificeerd in het oorspronkelijke protocol tot deze protocolwijziging en bijbehorende niet-klinische gegevens zijn goedgekeurd.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel patiënten behandelingen kunnen krijgen die bedoeld zijn om specifieke symptomen van ALS en FTD te beheersen, is geen van deze geneesmiddelen bedoeld om de onderliggende oorzaak van deze ziekten aan te pakken. Als zodanig bestaat er een aanzienlijke on vervulde medische behoefte aan effectieve behandelingen voor ALS en FTD, met name ziektemodificerende middelen die het verloop van de ziekte kunnen beïnvloeden.

Het onderzoeksmiddel heeft het potentieel om een ziektemodificerend behandeling te kunnen zijn die de gemeenschappelijke genetische oorzaak van C9orf72-geassocieerde ALS en FTD, wat leidt tot verwoestende manifestaties van beide aandoeningen, aan te pakken. De eerste klinische data, na een eerste dosis van het onderzoeksmiddel, laten zien dat er een significante reductie is van poly-GP, wat een potentieel voordeel voor patiënten ondersteunt. Tot op heden hebben niet-klinische data geen potentieel risico geïdentificeerd dat evaluatie van het onderzoeksmiddel in patiënten met ALS of FTD zou voorkomen.

In niet-klinische toxiciteit studies van het onderzoeksmiddel, zijn invloeden op motor functie en neuroreflexen geïdentificeerd als een potentieel risico, in aanvulling op, en ataxie resulteerde in vroege euthanasie in meerdere dieren bij toediening bij de hoogste dosis en frequentie. These potentiële risico dienen gemonitord te worden als beschreven in de studiebeoordelingen.

Gezien de aanzienlijke on vervulde behoefte aan behandelingen die de progressie van de ziekte bij ALS- en FTD-patiënten vertragen of voorkomen, lijkt het risico-batenprofiel van het onderzoeksgeneesmiddel gunstig voor verdere ontwikkeling.

Contactpersonen

Publiek

Wave Life Sciences UK Limited

Chamberlain Square CS 1
Birmingham B3 3AX
GB

Wetenschappelijk

Wave Life Sciences UK Limited

Chamberlain Square CS 1
Birmingham B3 3AX
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)

1. De patiënt moet in staat zijn en is bereid om geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan onderzoeksprocedures. In gevallen waar ondertekend schriftelijk geïnformeerde toestemming niet kan worden verkregen, is het acceptabel dat de patiënt toestemming geeft met begulp van een wettelijk bevoegd vertegenwoordiger die namens de patiënt tekent.
2. Patiënt heeft de fase 1b/2a studie succesvol afgerond met WVE-004,

3. Naar de mening van de onderzoeker is de patiënt in staat om alle studieprocedures te tolereren, is bereid om te voldoen aan alle andere protocolvereisten en verdraagt **het onderzoeksgeneesmiddel in de hoofdstudie.

4. De patiënt is bereid om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken voor de duur van het onderzoek en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel als de patiënt of zijn partner in de vruchtbare leeftijd is. Niet-vruchtbaar en zeer effectieve anticonceptiemethoden worden gedefinieerd in het protocol. Daarnaast is er bereidheid om af te zien van sperma- of eiceldonatie voor de duur van het onderzoek en 5 maanden na voltooiing van het onderzoek.

5. Patiënt heeft een onderzoekspartner(s) geïdentificeerd voor de duur van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten heeft een klinisch significante medische bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek, dan C9orf72-gerelateerde ALS of FTD, waardoor de patiënt volgens de onderzoeker

niet geschikt is voor deelname aan en/of voltooiing van de onderzoeksprocedures, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

- a. Eerdere of bestaande medische aandoeningen, waaronder acute ziekte in de 28 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- b. Klinisch significante afwijkingen in de laboratoriumtests bij screening, inclusief maar niet beperkt tot nierinsufficiëntie, wat gedefinieerd is als een kreatinine klaring van <40 mL/min

2. Patiënten die positieve getest zijn op hepatitis B-oppervlakteantigeen of hepatitis C-antilichamen test.

3. Patiënten die zwanger zijn (na bepaling van een serumzwangerschapstest) of borstvoeding geven ten tijde van het screeningsbezoek of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek.

4. Patiënten waarvan wordt aangenomen dat ze een significant risico lopen op suïcidaal gedrag op basis van de beoordeling door de onderzoeker en/of actieve suïcidale gedachten.

5. Patiënt heeft een aandoening aan het skelet of ruggengraat,

bloedingsstoornis (bijvoorbeeld hemofilie, Von Willenbrand ziekte, lever ziekte) of andere aandoening waardoor patiënten een risico op letsel of een niet geslaagde lumbaalpunctie lopen.

6. Patiënt is eerder behandeld met gentherapieën op basis van een virus of cellen.

7. Patiënt heeft een ander onderzoeksgeneesmiddel, -biological of -hulpmiddel gekregen in de maand ervoor of in de 5 halfwaardetijden van dat onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat het langst is. Patiënt heeft een experimentele oligonucleotide gekregen in de 6 maanden ervoor of in de 5 halfwaardetijden ervan, afhankelijk van wat het langst is.

8. Patiënt anticipeert op het gebruik van bloedplaatjes- of antistollingstherapie in de loop van het onderzoek. Patiënten die bloedplaatjes- of antistollingsmiddel therapie kregen moet een van de volgende uitwasperiodes voltooien vóór het screeningsbezoek:

- a. Een uitwasperiode van 7 dagen voor antiplatelettherapie,
- b. Een uitwasperiode van 1 dag voor anticoagulantia (met uitzondering van warfarine), of
- c. Een uitwasperiode van 5 dagen voor warfarine

9. Patiënt voldeed niet aan de voorschriften bij deelname aan de WVE-004-001-studie naar de mening van de onderzoeker of sponsor.

10. Patiënt is direct of indirect betrokken bij de uitvoering en toediening van dit onderzoek als onderzoeker, assistent-onderzoeker, onderzoekscoördinator of andere onderzoeksmedewerker, of de patiënt is een eerstegraads familielid, partner of een familielid dat in huis woont bij een van de bovengenoemde personen die direct of indirect bij het onderzoek betrokken zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-11-2022
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2023
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	EUCTR2022-002267-29-NL
CCMO	NL81832.000.22