

Een gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd, fase 1-onderzoek met enkelvoudige oplopende doses bij gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers en een open-label onderzoek met meervoudige oplopende doses bij pediatrische deelnemers met SMA die eerder met onasemnogene abeparvovec (Zolgensma*) zijn behandeld om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van BII115 te evalueren.

Gepubliceerd: 14-06-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505643-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A: Primair Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende doses van BII115, toegediend via...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

SMA, Spinale musculaire atrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ASM, BIIIB115, PK, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van AE's/SAE's

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- CSF BIIIB115 concentratie
- CSF PK Parameters: t^*
- Serum BIIIB115 concentratie
- Serum PK Parameters: t^* , AUC_{0-last}, AUC*, C_{max}, T_{max}

Deel B:

1. Concentratie van BIIIB115 in cerebrale spinale vloeistof (CSF)
2. Concentratie van BIIIB115 in serum

3. Terminale eliminatiewaardetijd (t^*) van BIIB115 in serum

4. Gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot laatste

Meetbare concentratie (AUC_{0-last}) van BIIB115 in serum

5. Gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot oneindig

(AUC_{inf}) van BIIB115 in Serum

6. Maximale waargenomen concentratie (C_{max}) van BIIB115 in serum

7. Tijd om de maximale waargenomen concentratie (T_{max}) van BIIB115 te bereiken
in serum

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een autosomaal recessieve neuromusculaire aandoening die wordt gekenmerkt door degeneratie van de motorneuronen in de voorhoorn van het ruggenmerg, wat leidt tot atrofie van de willekeurige spieren van de ledematen en de romp. Met een incidentie van 1 op 10.000 levendgeborenen wereldwijd was het de meest voorkomende monogene oorzaak van kindersterfte en een belangrijke oorzaak van morbiditeit bij kinderen, voordat behandelingen werden goedgekeurd.

SMA heeft 4 belangrijke fenotypen die afhankelijk zijn van de leeftijd van het ontstaan en de bereikte motorische vaardigheden. Type I SMA begint binnen de eerste paar maanden van het leven; deze kinderen zijn nooit in staat om te zitten of te lopen en sterven meestal aan ademhalingsfalen tegen de leeftijd van 2 jaar. Patiënten met SMA type II kunnen wel zitten maar nooit zelfstandig lopen, waarbij de symptomen zich tussen de 6 en 18 maanden voordoen. Patiënten met Type III SMA kunnen zitten en lopen, maar hebben een beperkte mobiliteit als ze groeien en kunnen gehandicapt raken. Bij patiënten met Type IV SMA begint de ziekte meestal na de leeftijd van 18 jaar met een lichte motorische stoornis.

SMA wordt veroorzaakt door een homozygote deletie of, in zeldzame gevallen, door mutaties binnen het SMN1-gen die leiden tot verlaagde niveaus van het SMN-eiwit. Het SMN1-gen ligt in een regio van het chromosoom die een bijna identieke kopie van het SMN1-gen bevat, het SMN2-gen. In het merendeel van de transcripten van het SMN2 gen ontbreekt exon 7 ($\Delta 7$ transcript), wat resulteert

in een afgekapt eiwitproduct dat defect en onstabiel is. Het verhogen van de hoeveelheid full-length transcript van het SMN2 gen zal naar verwachting resulteren in een toename van het SMN eiwit bij patiënten met SMA. Mensen hebben een variabel aantal kopieën van het SMN2 gen (0 tot 8 kopieën). Het aantal kopieën van SMN2 is een belangrijke voorspeller van de ernst van SMA, en patiënten met minder kopieën hebben over het algemeen een ernstiger vorm van de ziekte.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505643-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A:

Primair

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende doses van BIIIB115, toegediend via intrathecale bolusinjectie aan gezonde vrijwilligers

Secundair

Evaluatie van de PK van eenmalige doses BIIIB115 toegediend via intrathecal bolusinjectie in gezonde vrijwilligers

Deel B:

Primair

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van meerdere oplopende doses BIIIB115 toegediend via IT-bolusinjectie aan deelnemers met SMA die eerder onasemnogene abeparvovec kregen.

Secundair

Om de PK te evalueren van meerdere oplopende doses BIIIB115 toegediend via IT-bolusinjectie aan pediatrische SMA-deelnemers die eerder onasemnogene abeparvovec kregen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK te evalueren van BIIIB115 toegediend via IT-bolusinjectie aan gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers en pediatrische SMA-deelnemers die eerder werden behandeld met onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: 38 deelnemers zullen een eenmalige dosis van BIIIB115 (10 mg, 20 mg, 40 mg of 80 mg) of placebo (6:2 ratio voor cohort 1; 8:2 ratio voor cohorten 2 tot 4) krijgen. Deel B: Ongeveer 24 kinderen zullen worden toegewezen aan twee doses BIIIB115 (tot 40 mg of tot

80 mg)

Inschatting van belasting en risico

Deel A:

Deelnemers zijn gezonde volwassen vrijwilligers en zullen geen gezondheidsvoordeel (buiten dat van een beoordeling van hun medische gezondheid) ontvangen van deelname aan het onderzoek. Andere voordelen zijn de bijdrage aan de wetenschap en de mogelijkheid dat de resultaten van dit onderzoek kunnen bijdragen aan de klinische ontwikkeling van een therapie voor SMA. De risico's van deelname zijn voornamelijk die welke verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel, de lumbaalpunctieprocedure, bloedafnames en andere studieprocedures. De studie is opgezet met passende veiligheidsbewaking en -stopzetting. De resultaten van deze studie zullen vooral belangrijke inzichten bieden in de veiligheid/verdraagbaarheid en PK van BIIIB115 en kunnen bijdragen tot de klinische ontwikkeling van een ziektemodificerend geneesmiddel voor SMA.

Deel B:

Voor SMA-deelnemers aan deel B van de studie is er het potentieel voor direct klinisch voordeel van behandeling met BIIIB115. Studies tonen aan dat intraveneuze (IV) onasemnogene abeparvovec bij autopsie slechts een subpopulatie van motorneuronen in neonatale muizen en het ruggenmergweefsel van de patiënt transducert. BIIIB115 heeft het potentieel om het SMN-eiwit in niet-getransduceerde motorneuronen te verhogen en deze motorneuronen te redden, wat een extra klinisch voordeel kan opleveren.

Klinisch gezien hebben kinderen met SMA die zijn behandeld met onasemnogene abeparvovec resterende motorische stoornissen (bijv. noodzaak van voedings- en beademingsondersteuning, onvermogen om zonder hulp te lopen). Nusinersen en onasemnogene abeparvovec zijn in bepaalde gevallen na elkaar gebruikt. De hypothese dat nusinersen na onasemnogene abeparvovec tot verbeterde klinische resultaten leidt, wordt momenteel bestudeerd in de RESPOND-studie (NCT04488133). Omdat BIIIB115 een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft als nusinersen met een hogere potentie, kan het aanvullende voordeel bij SMA-patiënten die onasemnogene abeparvovec hebben gekregen.

Samen met de verwachte hogere dosis (ondersteund door niet-klinische gegevens), wordt voorspeld dat BIIIB115 minder vaak zal worden toegediend dan nusinersen, met een doeldoseringsregime van eenmaal per 12 maanden. Dit doseringsregime zal naar verwachting leiden tot een significante vermindering van de belasting van de patiënt. Bovendien kan een grotere werkzaamheid worden waargenomen met BIIIB115 gezien de mogelijkheid dat voor potentie genormaliseerde blootstellingen hoger zijn dan met nusinersen en de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid. Op basis van de niet-klinische gegevens ondersteunt de risico-batenanalyse de verdere ontwikkeling van BIIIB115 voor de

behandeling van SMA.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel A:

6 - Een gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd, fase 1-onderzoek met enke ... 2-05-2025

1. In staat zijn om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en in staat zijn om ondertekend en gedateerd geïnformeerde toestemming te verlenen en in staat zijn om toestemming te geven om vertrouwelijke gezondheidsinformatie te gebruiken in overeenstemming met de privacyregelgeving.
2. Mannen van 18 tot en met 55 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming.
3. Een body mass index hebben van 18 tot en met 30 kg/m².
4. Alle deelnemers moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zoals beschreven in paragraaf 12.5 van het protocol.
5. Ze moeten in goede gezondheid verkeren, zoals bepaald door de onderzoeker, op basis van de medische voorgeschiedenis en de medische keuring.

Deel B:

- Leeftijd van 0,5 tot en met 12 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming
 - Gewicht ≥ 7 kg op het moment van geïnformeerde toestemming
 - Genetische diagnose van SMA (5q SMA homozygoot overlevingsmotorneuron 1 (SMN1)gen deletie of mutatie of verbinding heterozygoot mutatie)- Overleving motorneuron 2 (SMN2) kopie aantal ≥ 1
 - Moet IV onasemnogene abeparvovec hebben gekregen volgens de goedgekeurde label of volgens richtlijnen inclusief het steroïdenregime en monitoring daarin gespecificeerd
 - Behandeling met onasemnogene abeparvovec = 180 dagen voor de eerste behandeling
- BIIB115 dosis
- Potentieel voor verbetering door suboptimale klinische status secundair aan SMA, zoals bepaald door de Onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A: 1. Elke reden, anatomisch of anderszins (inclusief abnormale hematologie/coagulatie), die een verhoogd risico op complicaties geeft als gevolg van meerdere LP-procedures die nodig zijn voor dosering en CSF-verzameling, naar oordeel van de onderzoeker. 2. Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiale, endocriene, gastro-intestinale, hematologische, lever-, immunologische, metabole, urologische, pulmonale, neurologische, dermatologische, psychiatrische of renale aandoeningen, of andere belangrijke aandoeningen, zoals bepaald door de onderzoeker. 3. Voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties, of van allergische reacties die naar de mening van de onderzoeker waarschijnlijk zullen worden verergerd door een onderdeel van de studiebehandeling, inclusief LP-procedures. 4. Voorgeschiedenis van, of voortdurende maligniteit, carcinoma in situ, of dysplasie van hoge graad (met uitzondering van niet meer dan 1 basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom dat ten minste 12 maanden

voorafgaand aan de randomisatie volledig geneesd en genezen was).

Deelnemers met kanker in remissie gedurende meer dan 5 jaar voorafgaand aan Dag -1 kunnen worden geïncludeerd na bespreking met de Sponsor.

5. Systolische bloeddruk > 150 mmHg of < 90 mmHg na rust in zittende houding gedurende ten minste 5 minuten bij screening of voorafgaand aan de dosering. Indien buiten dit bereik, kan de test eenmaal worden herhaald bij de screening en eenmaal voorafgaand aan de dosering.

6. Klinisch significante (zoals bepaald door de onderzoeker) 12-afleidingen ECG-afwijkingen.

7. Een gecorrigeerde QT-interval, met gebruik van Fridericia's correctiemethode, van > 450 ms.

8. Plannen om electieve procedures of operaties te ondergaan op enig moment na ondertekening van de ICF tot aan het follow-up bezoek.

9. Voorgeschiedenis van een suïcidepoging binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening of suïcidale ideatie in de afgelopen 6 maanden, zoals aangegeven door een positief antwoord ("Ja") op vraag 4 of vraag 5 van de Screening/Baseline-versie van de C-SSRS tijdens de screening.

Deelnemers met een geschiedenis van een suïcidepoging die langer dan 5 jaar geleden heeft plaatsgevonden, moeten voor de deelname aan het onderzoek worden geëvalueerd door een arts uit de geestelijke gezondheidszorg.

10. Voorgeschiedenis van, of positief testresultaat bij screening op, HIV.

11. Voorgeschiedenis van hepatitis C-infectie of positieve testuitslag bij screening op HCV-antilichaam.

12. Huidige hepatitis B-infectie (gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg] en/of totaal hepatitis B core antilichaam [anti-HBc]). Deelnemers met immuniteit tegen hepatitis B als gevolg van eerdere natuurlijke infectie (gedefinieerd als negatief HBsAg, positief anti-HBc, en positief hepatitis B-oppervlakte-antilichaam [anti-HBs]) of vaccinatie (gedefinieerd als negatief HBsAg, negatief anti-HBc, en positief anti-HBs) komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

13. Chronische, recidiverende of ernstige infectie (bijv. longontsteking, sepsis), zoals bepaald door de onderzoeker, binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening of tussen de screening en dag -1.

14. Voor de volgende parameters geldt dat als een deelnemer een resultaat buiten het meetbereik heeft dat niet klinisch significant is (zoals bepaald door de onderzoeker), de test een keer mag worden herhaald tijdens de Screeningperiode. De deelnemer kan deelnemen als het herhaalde resultaat binnen het referentiebereik ligt.

- Elke waarde voor ALT, AST, bilirubine of serumcreatinine die hoger is dan de ULN bij de screening of baseline.
- Elke waarde van hemoglobine die < 7,45 mmol/L (ca. < 12 g/dL) is bij de screening of uitgangswaarde.
- Elke waarde voor bloedplaatjes die lager is dan de ondergrens van normaal bij screening of baseline.
- Elke waarde buiten het normale bereik voor absolute of differentieële WBC-tellingen bij screening of uitgangswaarde.

Deelnemers met absolute WBC-tellingen binnen het normale maar met afwijkingen van de normale waarden voor differentieële WBC-tellingen die niet klinisch significant zijn (zoals bepaald door de onderzoeker) kunnen worden opgenomen in de studie.

15. Huidige deelname of een plan om deel te nemen aan een klinische interventiestudie van een geneesmiddel, biologisch geneesmiddel of hulpmiddel, waarbij een experimentele behandeling of goedgekeurde therapie voor onderzoeksdoeleinden wordt toegediend binnen 3 maanden (of 5 halfwaardetijden van het middel afhankelijk van welke van de twee

het langst is) voorafgaand aan de randomisatie. 16. Gebruik van geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare orale geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hepatische of renale klaring kan veranderen (met uitzondering van acetaminophen/paracetamol), of natuurgeneesmiddelen (bijv. sint-janskruid, ginseng, ginkgo biloba) in de 28 dagen voorafgaand aan Dag -1; gebruik van andere vrij verkrijgbare orale medicatie, vitaminen, voedingssupplementen of maagzuurremmers binnen 14 dagen voorafgaand aan Dag -1; en de onwil of het onvermogen om zich van dit gebruik te onthouden gedurende deelname aan de studie, tenzij dit elders in dit protocol specifiek is toegestaan. 17.

Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik (zoals bepaald door de onderzoeker), een positieve drugs-/alcoholtest bij de screening of op dag 1, of alcoholgebruik binnen 48 uur voorafgaand aan randomisatie, of onwil om zich te onthouden van alcohol 3 maanden na dosering, en dan voor de rest van het onderzoek met een limiet van 6 eenheden per week met niet meer dan 2 eenheden per dag. De onwil om zich tijdens het onderzoek te onthouden van illegale of recreatieve drugs. Deelnemers die positief testen op cannabinoïden als gevolg van incidenteel marihuana-gebruik, zoals bepaald door de onderzoeker, en die ermee instemmen geen marihuana te gebruiken gedurende van het gebruik van marihuana voor de duur van het onderzoek, kunnen deelnemen naar goeddunken van de onderzoeker, na overleg met Biogen. 18. Voorgeschiedenis of bewijs van gebruik van tabak- of nicotinehoudende producten binnen 90 dagen voor de screening en onwil om 3 maanden na de toediening te stoppen. 19. Buitengewone, overmatige inspanning (zoals bepaald door de onderzoeker) binnen 48 uur na dag -1, naar goeddunken van de onderzoeker. 20. Drie of meer kopieën van SMN1 of SMN2. Deelnemers met nul SMN2 kopieën kunnen worden ingeschreven naar goeddunken van de sponsor. 21. Bloeddonatie (1 eenheid of meer) binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening, plasmadonatie vanaf 1 week voorafgaand aan de screening, en donatie van bloedplaatjes vanaf 6 weken voorafgaand aan de screening. Deel B: - Ernstige of ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met onasemnogene abeparvovec die gaande zijn tijdens de Screening - Interval van <180 dagen tussen de behandeling met onasemnogene abeparvovec en eerste dosis B115 - Doorlopende behandeling met steroïden na onasemnogene abeparvovec bij tijd van screening - Voorgeschiedenis van door geneesmiddelen veroorzaakte leverbeschadiging of leverfalen volgens de wet van Hy definitie - Geschiedenis van trombotische microangiopathie - Behandeling met elke SMN2-splitsingsmodifier (nusinersen of risdiplam) na ontvangst van onasemnogene abeparvovec. Behandeling met nusinersen <12 maanden vanaf de eerste dosis B115. - Om het even welke reden, anatomisch of anderszins (inclusief abnormaal hematologie/coagulatie), die een verhoogd risico op complicaties met zich meebrengt van de LP-procedures, CSF-circulatie of veiligheidsbeoordelingen, inclusief een geschiedenis van hydrocephalus of geïmplanterde shunt voor CSF-drainage - Permanente beademing, gedefinieerd als tracheostomie of ≥16 uur beademing/dag continu gedurende ≥21 dagen bij afwezigheid van een acuut omkeerbare gebeurtenis OPMERKING: Andere i

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-08-2022
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2023
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
CTIS	CTIS2023-505643-39-00
EudraCT	EUCTR2022-000956-12-NL
CCMO	NL81625.000.22