

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 1b/2a-onderzoek in meerdere centra naar WVE-003, intrathecaal toegediend bij patiënten met de ziekte van Huntington.

Gepubliceerd: 08-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van WVE-003 bij patiënten met de ziekte van Huntington (HD) Secundaire doelstellingen: • Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van WVE-003 in plasma • Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53854

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1b/2a study met WVE-003 in patiënten met de ziekte van Huntington

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wave Life Sciences UK Limited

Overige ondersteuning: betaald door de verrichter Wave Life Science

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1b/2a, WVE-003, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Bijwerkingen, gelijktijdige medicatie, lichamelijke onderzoeken waaronder

gedetailleerd neurologisch onderzoek, vitale functies, gewicht,

12-afleidingen-ecg*s, klinische laboratoriumbeoordelingen (waaronder klinische

chemie, hematologie en urineanalyse), veiligheidsbeoordelingen van CSF, MRI van

de hersenen en C-SSRS

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek:

- Farmacokinetische parameters van WVE-003 in plasma
- Concentratie WVE-003 in CSF

Farmacodynamiek:

- Verandering ten opzichte van de baseline in het niveau van mHTT-eiwit in CSF
- Verandering ten opzichte van de baseline in het niveau van wtHTT-eiwit in CSF
- Verandering ten opzichte van de baseline in het niveau van tHTT-eiwit in CSF
- Verandering ten opzichte van de baseline in het niveau van NfL in CSF
- Verandering ten opzichte van de baseline in het niveau van exploratory

biomarkers in CSF, plasma, oPBMC's

Eindpunt(en) klinische effecten:

- Verandering ten opzichte van de baseline in de UHDRS TFC
- Verandering ten opzichte van de baseline in totale motorische score volgens

UHDRS

- Verandering ten opzichte van de baseline op de UHDRS-onafhankelijkheidsschaal
- Verandering ten opzichte van de baseline in de Symbol Digit Modalities Test
- Verandering ten opzichte van de baseline in de Stroop-woordleestest
- Verandering ten opzichte van de baseline in de samengestelde UHDRS
- Verandering ten opzichte van de baseline in de PBA-s
- Veranderingen ten opzichte van de baseline in MRI van de hersenen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 1b/2a-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van WVE-003 bij volwassen patiënten met vroeg manifeste HD die drager zijn van het beoogde single nucleotide polymorfisme (SNP) rs362273 (SNP3).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van WVE-003 bij patiënten met de ziekte van Huntington (HD)

Secundaire doelstellingen:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van WVE-003 in plasma
- Het karakteriseren van de concentratie van WVE-003 in cerebrospinaal vocht (CSF)

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van het farmacodynamische (PD) effect van WVE-003 op de niveaus van mutant huntingtine (mHTT)-eiwit in CSF
- Het beoordelen van het effect van WVE-003 op klinische ziektemetingen, waaronder de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) en de Short

Problem Behaviors Assessment (PBA-s)

- Het beoordelen van het PD-effect van WVE-003 op andere metingen van PD-activiteit, bijv. niveaus van wildtype-huntingtine (wtHTT)-eiwit, totaal-huntingtine (tHTT)-eiwit en neurofilament licht (NfL) in CSF
- Het beoordelen van veranderingen ten opzichte van de baseline in magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van de hersenen

Onderzoeksopzet

Om aan het onderzoek deel te nemen, moeten patiënten prescreening ondergaan om te bevestigen dat ze heterozygoot zijn voor SNP3 met de A-variant op hetzelfde allel als de cytosine-adenine-guanine (CAG) tripletuitbreiding. Prescreening kan op elk moment vóór de screening plaatsvinden. Het prescreeningtestproces om de aanwezigheid van SNP3 te bevestigen zal naar verwachting tot 6 weken duren. Als patiënten aan deze criteria voldoen, gaan ze door naar het screeningsbezoek. De prescreeningbeoordeling heeft een afzonderlijk informatie- en toestemmingsformulier (ICF).

Het onderzoek omvat 2 afzonderlijke perioden: Periode 1 voor het beoordelen van cohorten met één oplopende dosis (SAD) en periode 2 voor het beoordelen van cohorten met meervoudige oplopende dosis (MAD) van WVE-003. Periode 2 zal niet worden gestart totdat niet-klinische gegevens die dosering met meerdere doses ondersteunen zijn goedgekeurd door de lokale regelgevende autoriteiten. Na deze goedkeuring is de opdrachtgever van plan om periode 2 te starten. Patiënten kunnen deelnemen aan periode 1 (SAD) en periode 2 (MAD) of alleen periode 2 (MAD). Alle patiënten die zijn ingeschreven in cohorten van periode 1 krijgen de mogelijkheid om in periode 2 meerdere doses te ontvangen.

Cohorten in zowel periode 1 als periode 2 worden ingeschreven, gerandomiseerd en op opeenvolgende wijze gedoseerd. Daaropvolgende cohorten zullen niet beginnen totdat aan de vereisten voor dosisverhoging is voldaan (zoals hieronder gedefinieerd). Dit onderzoek zal gebruik maken van zowel een commissie voor dosisverhoging (DEC) en een commissie voor veiligheidscontrole (SMC). De DEC is verantwoordelijk voor het doen van aanbevelingen met betrekking tot dosisverhoging in periode 1, het starten van meervoudige dosering in periode 2 en daaropvolgende dosisverhoging in periode 2. Beslissingen genomen door de DEC worden beoordeeld door de SMC.

WVE-003 wordt intrathecaal toegediend in een volume van 20 ml kunstmatig CSF (aCSF).

Periode 1: Deze periode zal bestaan uit één dosis en minimaal 12 weken opvolging na de dosis.

Periode 2: Deze periode zal bestaan uit maximaal 12 weken behandeling en 12 weken opvolging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het momenteel geplande aanvangsdosisniveau in periode 1 is 30 mg. De dosisniveaus in daaropvolgende cohorten van periode 1 en periode 2 worden bepaald op basis van de bevindingen in periode 1 en in afwachting van toxiciteitsgegevens met herhaling van doses uit de GLP-onderzoeken. De dosisniveaus zullen een maximale dosis van 168 mg in periode 1 of de HED van het NOAEL uit het 13 weken durende GLP-onderzoek bij cynomolgusapen in periode 2 niet overschrijden, tenzij dit wordt behandeld door een protocolwijziging. In periode 2 worden doses toegediend in week 0, 2 en 4 en daarna maandelijks (in totaal 5 doses). WVE-003 wordt geleverd als gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie en verdunning voor IT-injectie. WVE-003 voor injectie wordt bereid door het gelyofiliseerde poeder te reconstitueren en te verdunnen met door de opdrachtgever geleverd aCSF. Placebo wordt aCSF verstrekt door de opdrachtgever. Het zal een steriele, conserveermiddelvrije oplossing zijn. De placebo ziet er visueel identiek uit als de WVE-003 injectieoplossing en wordt intrathecaal toegediend om de blinding te behouden. Placebo wordt toegediend in een volume van 20 ml.

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan het onderzoek vergt onder andere het volgende van de proefpersoon:

- Bezoeken: Prescreening, screening visite, periode 1 (5 bezoeken, waarvan 1 overnachting) en periode 2 (8 bezoeken)
- Mogelijk last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van het onderzoeksmiddel, zoals beschreven in E9. WVE-003 is nog nooit eerder bij mensen gebruikt.
- Mogelijk last hebben van de metingen tijdens het onderzoek, zoals beschreven in E9, zoals de ruggenprik om CSF op te vangen en het onderzoeksmiddel toe te dienen
- Vrouwen mogen ook niet zwanger worden tijdens het onderzoek of binnen 6 maanden na de laatste dosis WVE-003. Mannen mogen geen kinderen verwekken.

De ziekte van Huntington (HD) is een zeldzame, progressieve neurologische ziekte. De momenteel beschikbare behandelingen voor HD verminderen alleen de symptomen en hebben geen invloed op de onderliggende HD-pathologie, het ziekteverloop of de levensverwachting na HD diagnose. Er bestaan geen goedgekeurde behandelingen die het verloop van de HD kunnen genezen, vertragen of omkeren. Op basis van de resultaten van de niet-klinische studies heeft WVE-003 de potentie een ziekte-modificerend middel te zijn in de behandeling van patiënten met HD.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gedocumenteerd vermogen om het/de schriftelijke onderzoeks-ICF(*s) en toestemming te begrijpen en heeft voorafgaand aan enige onderzoeksprocedure ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven
2. Ambulante man of vrouw
3. Leeftijd ≥ 25 tot ≤ 60 jaar oud
4. Body mass index (BMI) ≤ 32 kg/m²
5. Gedocumenteerde CAG-triplet herhaalt ≥ 36 maal in het HTT-gen
6. Gedocumenteerde heterozygositeit op SNP3
7. Gedocumenteerde aanwezigheid van de A-variant van SNP3 op hetzelfde allel als de pathogene CAG-tripletuitbreiding
8. Klinische diagnostische motorische kenmerken van HD, gedefinieerd als UHDRS Diagnostic Confidence Score = 4

9. UHDRS Total Functional Capacity (TFC)-scores ≥ 9 en ≤ 13
10. Naar het oordeel van de onderzoeker is de patiënt in staat om alle onderzoeksprocedures te verdragen en is hij/zij bereid om alle andere protocolvereisten na te leven.
11. Bereidheid om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende het onderzoek en gedurende 5 maanden (d.w.z. 5 eliminatiehalfwaardetijden) na de laatste dosis onderzoeksmiddel, als patiënten of hun partners van vruchtbare leeftijd zijn. Niet-vruchtbaar zijn en zeer effectieve anticonceptiemethoden worden in het protocol gedefinieerd. Daarnaast is men bereid om gedurende het onderzoek en 5 maanden na afloop van het onderzoek af te zien van het doneren van sperma of ova (eicellen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Maligniteit of kreeg behandeling voor maligniteit, anders dan behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in de afgelopen 5 jaar
2. Positief zijn voor het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV).
3. Bekend positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
4. Andere klinisch significante medische bevinding bij het lichamelijke onderzoek dan HD die de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, ongeschikt maakt voor deelname aan de onderzoeksprocedures en/of niet in staat de onderzoeksprocedures te voltooien
5. Eerder tominersen gekregen
6. Eerdere behandeling gekregen met virale of cellulaire gentherapie
7. Ontvangst van een ander onderzoeksmiddel, waaronder een experimentele oligonucleotide, in het afgelopen 1 jaar of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van wat langer is, met uitzondering van het volgende:
 - a. kreeg WVE-120101 in de afgelopen 3 maanden (d.w.z. 5 halfwaardetijden); of
 - b. kreeg WVE-120102 in de afgelopen 3 maanden (d.w.z. 5 halfwaardetijden).
8. Implanterbaar centraal zenuwstelselapparaat dat de mogelijkheid om het onderzoeksmiddel toe te dienen via een lumbaalpunctie of het ondergaan van een MRI-scan kan verstoren
9. Voorgeschiedenis van drugsmisbruik (behalve nicotine) binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
10. Positief voor opioïden (niet voorgeschreven), cocaïne, amfetaminen, methadon, barbituraten, methamfetamine of fencyclidine bij het screeningsbezoek
11. Begonnen met of gewijzigde dosis voor gelijktijdige medicatie voor de behandeling van HD-symptomen of psychische stoornissen binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek (gelijktijdige medicatie die gedurende ≥ 30 dagen met een stabiel regime is toegediend is toegestaan)
12. Zwanger (zoals bepaald door een zwangerschapstest op serum) of borstvoeding

geven bij het screeningsbezoek, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het verloop van het onderzoek

13. Klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening

14. Klinisch significante afwijking in het elektrocardiogram (ecg) bij de screening, inclusief maar niet noodzakelijk beperkt tot een bevestigd QT-interval gecorrigeerd voor hartslag (QTc) ≥ 450 msec voor mannen of ≥ 470 msec voor vrouwen

15. Klinisch significante cardiovasculaire, endocriene, hepatische, renale, pulmonale, gastro-intestinale, neurologische, maligne, metabolische, psychiatrische of andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veilige deelname van de patiënt aan het onderzoek uitsluit of de onderzoeksbeoordelingen zou verstoren. Mentale toestand, psychiatrische medische voorgeschiedenis en geschiktheid voor het onderzoek moeten worden gedocumenteerd in de screeningvragenlijst.

16. Aandoening van het bot, de wervelkolom, bloeding of andere aandoening die de patiënt blootstelt aan het risico op letsel of niet-succesvolle lumbaalpunctie

17. Niet in staat om een MRI van de hersenen te ondergaan (met of zonder sedatie)

18. Geacht een significant risico te hebben op suïcidaal gedrag op basis van de volgende criteria:

a. De mening van de onderzoeker

b. Antwoordt *ja* op Werkelijke zelfmoordpogingen of suïcidaal gedrag in de sectie Suïcidaal gedrag van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) met verwijzing naar een periode van 2 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek

c. Antwoordt *ja* op gelijk welk item in het gedeelte Suïcidale ideatie van de C-SSRS met verwijzing naar een periode van 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

d. Antwoordt *ja* op gelijk welk item in het gedeelte Suïcidale ideatie van de C-SSRS bij het baselinebezoek sinds het laatste bezoek (screeningsbezoek)

19. Is direct of indirect betrokken bij de uitvoering en administratie van dit onderzoek als onderzoeker, assistent-onderzoeker, onderzoekscoördinator of ander lid van het onderzoekspersoneel, of de patiënt is een eerstegraads familielid, partner of verwant die woont bij een van de bovengenoemde personen die direct of indirect bij het onderzoek betrokken zijn.

20. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere antisense oligonucleotiden en elk ander geneesmiddel dat naar het oordeel van de onderzoeker deelname aan het onderzoek kan uitsluiten.

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:	15-07-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2023
Soort:	Amendement

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	EUCTR2020-004556-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05032196
CCMO	NL79700.000.22