

Een multicenter, open-label, fase 1/2-onderzoek voor het bepalen van de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van DNL310 bij kinderen met het syndroom van Hunter

Gepubliceerd: 09-11-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508619-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van het onderzoek is de volgende: • Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van DNL310...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54074

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Denali 002_DNL310 bij kinderen met het syndroom van Hunter

Aandoening

- Overige aandoening
- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

mucopolysaccharidose type II (MPS II), syndroom van Hunter

Aandoening

Lysosomal Storage Diseases, Neurologic Manifestations, Nervous System Diseases

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Denali Therapeutics Inc.
Overige ondersteuning: Denali Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mucopolysaccharidose II (MPS II), nMPS II, Syndroom van Hunter

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie en ernst van de therapiegebonden ongewenste voorvallen (TEAE*s)
(Treatment-emergent adverse events) gedurende 24 weken, 104 weken, 261 weken en gedurende de hele studie
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de laboratoriumwaarden voor veiligheid, metingen van vitale functies, elektrocardiogram (ECG), totaal glycosaminoglycaan (GAG)-concentraties in de urine, en lichamelijke en neurologische evaluaties gedurende 24 weken, 104 weken, 261 weken en gedurende de hele studie
- Incidentie en ernst van infusiegerelateerde reacties (IRR*s) gedurende 24 weken, 104 weken, 261 weken en gedurende de hele studie
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in concomiterende medicatie gedurende 24 weken, 104 weken, 261 weken en gedurende de hele studie

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage verandering in cerebrospinale vloeistof (CSF) van heparansulfaat ten opzichte van baseline [Tijds kader: 24 weken]
- Deelnemers met verbetering in individuele ziekteprogressie in de Vineland

Adaptive Behaviour Scale Adaptive Behaviour Composite (ABC)

score [Tijdsspanne: 49 weken]

- Deelnemers met verbetering in individuele ziekteprogressie in de Vineland

Adaptive Behavior Scale-subdomeinscores in week 49 [Tijd

Frame: 49 weken]

- Om de CZS-effecten van DNL310 op adaptief gedrag te karakteriseren, zoals

beoordeeld door de Vineland Adaptive Behaviour Scale [Time Frame: 49

weken]

- PK-parameter: Maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) van DNL310 in serum

[Tijdsbestek: 24 weken]

- PK-parameter: Dalconcentratie (C_{min}) van DNL310 in serum [Tijdsbestek: 24

weken]

- PK-parameter: tijd tot maximaal waargenomen concentratie (t_{max}) van DNL310 in

serum [Tijdsbestek: 24 weken]

- PK-parameter: gebied onder de concentratie-tijdcurve van het tijdstip nul tot

het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie (AUC_{last}) van DNL310

in

serum [Tijdsbestek: 24 weken]

- PK-parameter: gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd nul tot

oneindig (AUC^*) van DNL310 in serum [tijdsbestek: 24 weken]

- PK-parameter: gebied onder de concentratie-tijdcurve over een

doseringsinterval (AUC^*) van DNL310 in serum [Tijdsbestek: 24 weken]

- PK-parameter: schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd (t^*) van DNL310

in serum [Tijdsbestek: 24 weken]

- Karakterisering van de immunogeniciteit van DNL310 in serum, gemeten aan de hand van de incidentie van anti-drug antilichamen (ADA's) ten opzichte van baseline

[Tijdsbestek: 24 weken]

- Procentuele verandering vanaf baseline in urineconcentratie van heparansulfaat (HS) [Tijdsbestek: 24 weken]

- Deelnemers met een levervolume in het normale bereik [Tijdsbestek: 24 weken en 49 weken]

- Percentage verandering t.o.v. baseline in levervolume [Tijdsbestek: 24 weken en 49 weken]

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

"Mucopolysaccharidose type II (MPS II of Hunter-syndroom), is een zeldzame genetische aandoening die bijna uitsluitend bij jongens voorkomt. MPS II wordt veroorzaakt door een gebrek aan een enzym dat resulteert in ophoping van bepaalde suikers in het lichaam, waardoor afwijkingen in veel organen, waaronder het skelet, het hart en de luchtwegen. In ernstige gevallen leidt dit tot vroegtijdige dood.

Er is geen remedie voor MPS II. Goedgekeurde enzymvervangende therapieën (ERT) kunnen sommige symptomen van MPS II verbeteren, vooral als ze vroeg in de ziekte worden gestart. Aangezien standaardbehandeling ERT de bloed-hersenbarrière niet kan passeren, behandelt het echter niet de cognitieve stoornis bij patiënten met symptomen van het centrale zenuwstelsel (CZS). Er is nog steeds een grote, on vervulde medische behoefte aan een betere behandeling van MPS II."

Dit fase 1/2 onderzoek bij pediatrische patiënten met het syndroom van Hunter is het eerste klinische onderzoek van DNL310. DNL310 is een intraveneuze (IV) enzymsubstitutie therapie (ERT) ontwikkeld om het IDS-enzym aan zowel het CZS als aan de perifere weefsels toe te dienen. In dit onderzoek zullen de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van DNL310 worden

geëvalueerd en zal ook de potentiële klinische werkzaamheid worden onderzocht.

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de algemeen veilige en goed verdraagbare doses van DNL310 die farmacologische werking vertonen in het CZS en in de perifere weefsels. Deze resultaten worden dan gebruikt om een dosis te bepalen die zal worden onderzocht in een afzonderlijk werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508619-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van het onderzoek is de volgende:

- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van DNL310 bij kinderen met MPS II (alle cohorten)

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn de volgende:

- Het karakteriseren van de CZS-effecten van DNL310 op de heparansulfaat (HS)-concentraties in cerebrospinale vloeistof (CSV) (alle cohorten)
- Het karakteriseren van de CZS-effecten van DNL310 op adaptief gedrag zoals beoordeeld met behulp van de Vineland Adaptive Behavior Scale (alle cohorten)
- Het karakteriseren van de PK van eenmaal per week toegediende intraveneuze (IV) infusies van DNL310 in serum (alle cohorten)
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van DNL310 in serum (alle cohorten)
- Het karakteriseren van de perifere effecten van DNL310 op de HS-concentraties in urine (alle cohorten)
- Het karakteriseren van de perifere effecten van DNL310 op het levervolume zoals gemeten met behulp van MRI (alle cohorten C, D en E)

Onderzoeksopzet

"Dit is een multicenter, multiregionaal, open-label onderzoek om de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van DNL310, een onderzoek naar het centraal zenuwstelsel (CNS)-penetrante enzymvervangingstherapie (ERT), ontworpen voor de behandeling van zowel de perifere als CZS-manifestaties van mucopolysacharidose type II (MPS II; Hunter-syndroom).

Deelnemers van wie de artsen vinden dat ze er baat bij hebben, krijgen de kans om opnieuw toestemming te krijgen voor een veiligheidsuitbreiding en vervolgens voor een open-labeluitbreiding voor verdere evaluatie."

Onderzoeksproduct en/of interventie

DNL310 (ETV:IDS) wordt wekelijks intraveneus toegediend"

Inschatting van belasting en risico

DNL310 wordt in dit onderzoek voor het eerst aan mensen gegeven. Tot nu toe hebben deelnemers die wekelijks DNL310 ontvingen de onderzoeksinterventie goed verdragen. De meest frequent waargenomen behandelingsgerelateerde voorvallen waren infusiegerelateerde reacties (IRR's), wat consistent is met andere goedgekeurde ERT's.

Mogelijke risico's (op basis van bekende klasse-effecten en niet-klinische gegevens) zijn:

- Vorming van anti-drug antilichaam (ADA)
- Bloedarmoede (afname van rode bloedcellen)

Raadpleeg ICF Bijlage D voor alle studiegerelateerde risico's en ongemakken.

Contactpersonen

Publiek

Denali Therapeutics Inc.

Denali Therapeutics Inc. Oyster Point Blvdr 161
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Denali Therapeutics Inc.

Denali Therapeutics Inc. Oyster Point Blvdr 161
South San Francisco CA 94080
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde diagnose van MPS II
- Cohort A: deelnemers van ≥ 5 tot ≤ 10 jaar met neuronopathische MPS II
- Cohort B: deelnemers van ≥ 1 tot ≤ 18 jaar met niet-neuronopathische MPS II, neuronopathische MPS II of onbekend fenotype
- Cohort C: Deelnemers < 4 jaar met neuronopathische MPS II (dit cohort kan deelnemers van ≥ 4 jaar omvatten indien de deelnemer een bloedverwant is met dezelfde genetische mutatie als de deelnemer van ≥ 4 tot ≤ 18 jaar die in het onderzoek zal worden opgenomen)
- Cohort D: Deelnemers van ≤ 18 jaar met nMPS II en nnMPS II en eerder bestaande hepatomegalie die nog nooit een standaard ERT hebben gebruikt
- Cohort E: Neuronopathische MPS II-deelnemers ≥ 6 jaar bij screening, nnMPS II-deelnemers < 6 of ≥ 17 jaar bij screening en nMPS II-deelnemers ≥ 1 tot ≤ 18 jaar bij screening die een deelname van minstens 48 weken in onderzoek DNLI-E-0001 hebben voltooid
- Voor deelnemers die intraveneus iduronaat 2-sulfatase (IDS) ERT kregen, tolereerden minimaal 4 maanden therapie in de periode direct voorafgaand aan de screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Instabiele of slecht gecontroleerde medische aandoening(en) of significante medische of psychologische comorbiditeit of comorbiditeiten die, naar de mening van de onderzoeker, een veilige deelname aan het onderzoek of de interpretatie van onderzoeksbeoordelingen zouden verstoren

- Gebruik van een op het CZS gerichte MPS II ERT binnen 3 maanden vóór de start van de studie voor deelnemers van ≥ 5 jaar en binnen 6 maanden voor de start van de studie voor deelnemers van < 5 jaar.
- Gebruik van IDS-gentherapie of stamceltherapie op elk moment
- Klinisch significante trombocytopenie, andere klinisch significante

stollingsafwijking, of significante actieve bloeding, of vereiste behandeling met een antistollingsmiddel of meer dan twee plaatjesaggregatieremmers

- Contra-indicatie voor lumbaalpunctie
- een klinisch significante voorgeschiedenis hebben van een beroerte, status epilepticus, hoofdtrauma met bewustzijnsverlies of een ziekte van het CZS die geen MPS is
- II-gerelateerd binnen 1 jaar na screening
- Een ventriculoperitoneale (VP) shunt heeft ondergaan, of een andere hersenoperatie heeft ondergaan, of een klinisch significante storing in de VP-shunt heeft gehad binnen 30 dagen na screening
- een klinisch significant CZS-trauma of stoornis hebben die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van onderzoekseindpunten kan verstoren of deelname aan het onderzoek onveilig kan maken
- Klinisch significante bloedarmoede hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2021

Aantal proefpersonen: 2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: DNL310

Generieke naam: Iduronate-2- sulfatase verbonden aan een fc polypeptide dat bindt aan de menselijk transferrine-rece

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2024
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-508619-22-00

EUCTR2019-004909-27-NL

NCT04251026

NL74319.000.20