

Een fase 1-3 studie ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van intrathecaal toegediend ION363 bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose met 'fused in sarcoma*-mutaties (FUS-ALS)

Gepubliceerd: 20-05-2022 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512163-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Beoordelen van de klinische werkzaamheid van ION363 bij het klinisch functioneren en de overleving bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54223

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ION363-CS1

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose (ALS); neurologische ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofe laterale sclerose, 'Fused in sarcoma' mutatie, ION363

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelen van de effecten van ION363 vs. placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de baseline tot studiedag 505 in Cohort A en B van deel 1 inzake functiebeperking, gemeten door gezamenlijke rankanalyse van de gecombineerde evaluatie van de onderstaande:

- Totale ALSFRS-R-score in het ziekenhuis
- Tijd van rescue. Rescue gebeurt als er een verslechtering is tot een ALSFRS-R score van < 15 punten EN een vermindering van ≥ 10 punten vanaf baseline op studiedag 253, of later, die wordt bevestigd na een interval van ten minste 4 weken. Rescue betekent dat de patiënt kan stoppen met Deel 1 en doorgaan naar Deel 2 van de studie.
- Overleving zonder beademing (Ventilation assistance-free survival, VAFS), gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van één van de volgende gebeurtenissen:
 - o Overlijden
 - o Permanente beademing (> 22 uur mechanische beademing [invasief of niet-invasief] per dag gedurende > 21 opeenvolgende dagen in afwezigheid van

een acuut omkeerbaar voorval)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

De effecten van ION363 vs. placebo evalueren betreffende de verandering (of de geometrisch gemiddelde ratio, indien van toepassing), vanaf baseline tot studiedag 505 in cohort A en B van deel 1 inzake klinische evaluaties en biomarkers van de ernst van de ziekte, in het bijzonder voor de volgende eindpunten:

- Geometrisch gemiddelde ratio vanaf baseline in neurofilamentlicht (NfL) in serum
- Verandering vanaf baseline in de ALSFRS-R in het ziekenhuis
- Verandering vanaf baseline in de SVC in het ziekenhuis
- Verandering vanaf baseline in manuele dynamometrie (Handheld Dynamometry, HHD)
- Verandering vanaf baseline in Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of Life - Revised (ALSSQOL-R)
- Totale overleving
- VAFS
- Geometrisch gemiddelde ratio vanaf baseline in NfL in CSV
- Geometrisch gemiddelde ratio vanaf baseline in FUS-eiwit in CSV

Verkennde eindpunten:

De effecten van ION363 vs. placebo evalueren met betrekking tot de verandering vanaf baseline tot studiedag 505 in Cohort A en B van Deel 1 in de volgende eindpunten:

- Totale score ALSFRS-R thuis
- Vitale capaciteit thuis
- King*s ALS Clinical Staging (King*s)
- Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) and Severity (CGI-S)
- Patient Global Impression-Improvement (PGI-I) and Severity (PGI-S)
- Center for Neurologic Study-Bulbar Function Scale (CNS-BFS)
- Op spraak gebaseerde analyse (Auditieve analyse)
- Beademingsgebruik deelnemer
- Percentage 'rescue' in Deel 1
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) zoals gemeten door:
 - o Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS)
 - o ALS Assessment Questionnaire, 5-item (ALSAQ-5)
 - o Fatigue Severity Scale (FSS)
 - o Zarit Burden Interview - 12 Item (ZBI-12)
 - o EuroQol-5 Dimensie 5 Level (EQ-5D-5L)
 - o Amyotrophic Lateral Sclerosis Health Index (ALS-HI)
- Cognitief en gedragsfunctioneren
 - o Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)
- Afsluitend interview van de patient
- Ziektebiomarkers kunnen omvatten maar zijn niet beperkt tot:
 - o CSV en Serum Neurofilament Heavy (NfH)
 - o CSV YKL40 (ook wel Chitinase-3-like protein 1 [CHI3L1] genoemd tau, neurogranine, gliaal fibrillair zuur proteïne (glial fibrillary acidic protein, GFAP) en pentraxinen

o Plasma C-reactieve proteïne

- Volumetrische MRI, inclusief volledige hersenen en ventrikels

Veiligheidseindpunten:

De veiligheid en verdraagbaarheid van ION363 zullen worden geëvalueerd door de incidentie en ernst van de volgende parameters te bepalen:

- Behandelingsgerelateerde AE's, ernstige AE*s en veranderingen in gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen
- Lichamelijk onderzoek en neurologische evaluatie
- Vitale functies (lichaamstemperatuur, hartslag [heart rate, HR], bloeddruk [BP], gewicht, ademhaling)
- Elektrocardiogrammen (ecg's)
- CSV veiligheidslaboratoriumtesten (celtellingen, eiwit, albumine, glucose)
- Laboratoriumtesten (klinische chemie, hematologie, stolling, urineonderzoek)
- Columbia - Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Plasma anti-ION363-antilichamen
- • Verergering van ziektebiomarkers en klinische werkzaamheidsevaluaties die de verwachtingen overschrijden van verergering van de onderliggende ziekte
- CSV en oligoklonale banden in serum of vrije Kappa-index en immunoglobuline G (IgG) verzameld bij baseline (en tijdens de studie zoals aangewezen)

Klinische en CSV-maten zullen worden gebruikt om te controleren op onverwachte verslechtering

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een fatale neurodegeneratieve ziekte, die pathologisch gekarakteriseerd wordt door een aggresieve verslechtering van de frontotemporale neuroneen, corticospinale kanalen, neuronen van de hersenstam en voorste hoornneuronen (Statland et al. 2015). Patiënten leiden aan een verlies van spiermassa, kracht en functie van bulbaire, respiratoire en willekeurige spieren. Achteruitgang is onvermijdelijk, met dood door respiratoir falen na 2 tot 5 jaar na diagnose voor de meeste patiënten. ALS geassocieerd met een mutatie in het FUS gen hangt vaak samen met een ernstiger verloop van de ziekte in vergelijking met ALS patiënten die andere genmutaties hebben.

Helaas is er momenteel nog geen effectieve behandeling beschikbaar voor deze vorm van ALS. Deze studie omvat het geven van een experimenteel geneesmiddel genaamd ION363. ION363 is ontwikkeld om de lichaamsproductie van het FUS eiwit te verminderen, welke kan bijdragen aan ALS veroorzaakt door een mutatie in het FUS gen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512163-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Beoordelen van de klinische werkzaamheid van ION363 bij het klinisch functioneren en de overleving bij patiënten met FUS-ALS.

Secundaire doelstelling: Verder beoordelen van de effecten van ION363 bij het stoppen, omkeren of vertragen van de verslechtering van het klinisch functioneren en biomarkers van de ernst van de ziekte bij FUS-ALS-patiënten.

Verkenkende doelstelling: Verder beoordelen van de effecten van ION363 bij het stoppen, omkeren of vertragen van de verslechtering van het klinisch functioneren en algemene gezondheid bij FUS-ALS-patiënten.

Veiligheidsdoelstelling: Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ION363 bij FUS-ALS-patiënten.

Onderzoekopzet

ION363-CS1 is een wereldwijde, multicenter studie naar ION363 toegediend door intrathecale (IT) bolusinjectie bij adolescente en volwassen patiënten die FUS-ALS hebben of ontwikkelen.

De studie bestaat uit 3 delen: Deel 1, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode; deel 2, een behandelingsverlengingsperiode; en deel 3, een bijkomende open-label behandelingsperiode

Deel 1, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode:

Deel 1 is een multicenter, dubbelblinde studie met parallelle groepen met een schema van 100 mg ION363 vs. placebo (gerandomiseerd in een 2:1 ratio) toegediend via lumbale IT-bolusinjectie bij adolescente en volwassen dragers van een FUS-mutatie met tekenen of symptomen van ALS die ≥ 10 jaar oud zijn. Deel 1 bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 4 weken, een behandelingsperiode van 60 weken, en een opvolgingsperiode na de behandeling van 12 of 40 weken. Na voltooiing van de behandelingsperiode en een 12 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling in deel 1, kunnen patiënten doorgaan naar deel 2. Patiënten die niet deelnemen aan deel 2 zullen een 40 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling in deel 1 voltooien.

In deel 1 worden patiënten die in aanmerking komen toegewezen aan cohort A, cohort B of cohort C, afhankelijk van hun trage vitale capaciteit (slow vital capacity, SVC), leeftijd en de hellingswaarde van de herziene beoordelingsschaal voor functioneren met ALS (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) vóór de studie.

- In cohort A zullen FUS-ALS-patiënten worden toegelaten die een SVC $\geq 50\%$ van de voorspelde waarde hebben en 10 tot en met 65 jaar oud zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming. Alle in aanmerking komende patiënten van 10 tot en met 29 jaar zullen worden toegelaten tot cohort A zonder rekening te houden met de ALSFRS-R-hellingswaarde vóór de studie. Patiënten in cohort A van 30 tot en met 65 jaar moeten een ALSFRS-R-hellingswaarde vóór de studie $\geq 0,4$ punten per maand hebben. Cohort A zal worden gestratificeerd volgens de leeftijd waarop de eerste symptomen van de ALS-symptomen zich voordoen: < 25 jaar (stratum 1; juveniele amyotrofe laterale sclerose [JALS]) en ≥ 25 jaar (stratum 2; niet-JALS).
- In cohort B zullen FUS-ALS-patiënten worden toegelaten die een SVC $\geq 50\%$ van de voorspelde waarde hebben en ≥ 30 jaar oud zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming. Alle in aanmerking komende patiënten > 65 jaar zullen worden toegelaten tot cohort B zonder rekening te houden met de ALSFRS-R-hellingswaarde vóór de studie. Patiënten in cohort B van 30 tot en met 65 jaar moeten een ALSFRS-R-hellingswaarde vóór de studie $< 0,4$ punten per maand hebben.
- In cohort C zullen maximaal 12 FUS-ALS-patiënten worden toegelaten die een SVC $< 50\%$ van de voorspelde waarde hebben, 10 tot en met 30 jaar oud zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming en ALS-symptomen hadden beginnend binnen 12 maanden voor het moment van de geïnformeerde toestemming. Patiënten in cohort C hebben geen criterium voor de ALSFRS-R-hellingswaarde vóór de studie.

De inschrijvingen voor deel 1 worden afgerond wanneer het totale aantal patiënten in cohort A en B 73 bedraagt, ongeacht of het aantal inschrijvingen in cohort C 12 patiënten bedraagt. De drempelwaarden voor de geschiktheidscriteria worden hieronder specificiseerd voor ademhalingsfunctie en symptoomlast van cognitieve stoornis. Patiënten die op een stabiele dosis riluzol, edavoron en/of Relyvrio gebruiken (combinatie van natriumfenylbutyraat/taurursodiol, bekend onder de naam Albriosa in Canada) mogen aan de studie deelnemen.

Patiënten die deelnemen aan deel 1 zullen 7 dosissen van het studiegeneesmiddel (ION363 of placebo) ontvangen. Het studiegeneesmiddel wordt elke 12 weken toegediend gedurende de 60 weken durende behandelingsperiode met een extra oplaaddosis die 4 weken na de eerste dosis wordt toegediend. Dosissen zullen worden toegediend via lumbale IT-bolus op studiedag 1, 29, 85, 169, 253, 337 en 421.

Patiënten in deel 1 die een verslechtering ondervinden in de totale ALSFRS-R-score van < 15 punten EN een vermindering van ≥ 10 vanaf baseline op studiedag 253, of later, die wordt bevestigd, na een interval van ten minste 4 weken kunnen deel 1 beëindigen en doorgaan naar deel 2 van de studie (zie paragraaf 3.8). Na de 60 weken durende behandelingsperiode is er een 12 of 40 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling, afhankelijk van of de patiënt al dan niet deelneemt aan deel 2.

Deel 2: Behandelingsverlengingsperiode

Deel 2 is een multicenter, 96 of 124 weken durende periode voor patiënten uit deel 1 en patiënten uit de door de onderzoeker begonnen studie (Investigator-initiated study, IIS) dat bestaat uit een 84 weken durende behandelingsperiode en een 12 of 40 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling. Alle patiënten die deelnemen aan deel 2 krijgen open-label ION363 op dag 1 van deel 2.

Patiënten uit deel 1 kunnen ofwel ION363 ofwel de placebo hebben gekregen in deel 1; degenen die de placebo hebben gekregen in deel 1 zouden dus een oplaaddosis ION363 moeten krijgen 4 weken na hun initiële dosis in deel 2. Om de blindering van de toewijzing van het studiegeneesmiddel in deel 1 te handhaven, zullen patiënten uit deel 1 eerst beginnen met een 4 weken durende oplaadperiode waarin zij hun tweede dosis in deel 2 als volgt ontvangen, op een dubbelblinde manier: patiënten die de placebo hebben gekregen in deel 1 zullen ION363 krijgen op studiedag 29 van deel 2 en patiënten die ION363 hebben gekregen in deel 1 zullen de placebo krijgen op studiedag 29 van deel 2. Met uitzondering van de oplaaddosis op studiedag 29 zal ION363 elke 12 weken open-label worden toegediend tijdens de 84 weken durende behandelingsperiode (voor een totaal van 9 dosissen studiegeneesmiddel tijdens deel 2 voor patiënten uit deel 1).

Voor patiënten die de 12 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling van deel 1 voltooien, zal hun eerste bezoek van deel 2 samenvallen met studiedag 505 van deel 1 om een dosisinterval van 12 weken aan te houden.

Rescue-patiënten (zie paragraaf 3.8) in deel 1 kunnen na bevestiging van hun "rescue"-status beginnen met deel 2, waarbij hun eerste toediening van studiegeneesmiddel in de behandelingsperiode van deel 2, 12 weken na hun laatste toediening van studiegeneesmiddel in deel 1 plaatsvindt.

Patiënten die uit de IIS komen, hebben allemaal ION363 gekregen in de IIS en gaan dus direct over naar de 84 weken durende open-label behandelingsperiode in deel 2 en krijgen elke 12 weken open-label ION363 zonder oplaaddosis (voor een totaal van 8 dosissen ION363 tijdens deel 2 voor patiënten die uit de IIS komen).

Na de 84 weken durende behandelingsperiode van deel 2 zullen patiënten die doorgaan naar deel 3 een 12 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling voltooien, waarbij het bezoek op dag 1 van deel 3 samenvalt met het bezoek op dag 673 van deel 2, en patiënten die niet doorgaan naar deel 3 zullen een 40 weken durende opvolgingsperiode na de behandeling voltooien (ongeveer 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel).

Deel 3 :Bijkomende open-label vervolgperiode

Patiënten die de behandelingsperiode van deel 2 voltooien komen in aanmerking voor deelname aan deel 3 als ION363 op dat moment in het land van de patiënt niet in de handel verkrijgbaar is. Patiënten kunnen open-label behandeling blijven krijgen in deel 3 gedurende maximaal 3 jaar extra of totdat ION363 in de handel verkrijgbaar wordt in het land van de patiënt of totdat de opdrachtgever het ontwikkelingsprogramma beëindigt, naargelang wat zich het eerst voordoet. De toediening van ION363 in deel 3 zal doorgaan bij bezoeken aan het ziekenhuis met tussenpozen van 12 weken. Voor patiënten die deel 3 voortijdig beëindigen, is er een 40 weken durende opvolgingsperiode na de behan

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de studie zal elke dosis ION363 of placebo worden toegediend als een enkele IT-bolusinjectie van 20 ml. Het studiegeneesmiddel zal worden toegediend als een trage IT-bolusinjectie (dit duurt 1-3 minuten) met behulp van een naald en spuit voor epidurale anesthesie. De doellocatie om de naald in te brengen is de L3/L4-ruimte maar kan 1 ruimte boven of 1 tot 2 ruimten onder dit niveau zijn, indien nodig. Voorafgaand aan de injectie wordt een gelijk volume CSV afgenomen voor analyses. Een spinale echo (of een andere beeldvormingstechniek) kan worden gebruikt voor de LP-procedure, als dit nodig wordt geacht, maar is niet vereist. Lokale anesthesie kan worden gebruikt voor de LP-procedure, in overeenstemming met procedures van de instelling. Deel 1: Patiënten zullen in totaal 7 doses van het studiegeneesmiddel (ION363 of placebo) krijgen. Het studiegeneesmiddel wordt in de behandelingsperiode elke 12 weken toegediend, met uitzondering van de oplaaddosis die 4 weken na de eerste dosis wordt toegediend. Deel 2: Patiënten die aan Deel 2 beginnen nadat ze Deel 1 hebben voltooid of gered zijn, krijgen elke 12 weken open-label ION363 en een extra geblindeerde oplaaddosis van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 29 (ION363 voor patiënten die placebo hadden gekregen in Deel 1, placebo voor patiënten die ION363 hadden gekregen in Deel 1). Patiënten die vanuit het IIS naar Deel 2 gaan, krijgen elke 12 weken

open-label ION363 zonder de extra oplaaddosis. Deel 3: Alle patiënten voor wie ION363 na voltooiing van deel 2 niet in de handel verkrijgbaar is, krijgen ION363 met doseringsintervallen van 12 weken gedurende maximaal 3 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op preklinische data zijn er momenteel geen vastgestelde risico's geassocieerd met ION363. The risico's die verband houden met de lumbaalpunctie (LP) procedure zullen zo klein mogelijk gehouden worden door het gebruik van atraumatische naalden, aseptische procedures, exclusie van patiënten met een verhoogd risico op infectie, herniatio en verlies van stolling, en nauwlettende controle op de patiënt na de toediening van het onderzoeksmedicijn. Patiënten zullen nauwlettend in de gaten gehouden worden voor tekenen en symptomen van neurologische effecten.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor deel 1:

1. Moet geïnformeerde toestemming en instemming geven, indien aangegeven volgens de leeftijd van de patiënt en richtlijnen van het ziekenhuis (ondertekend en gedateerd), en machtigingen vereist door plaatselijke wetgeving.
2. Op het moment van de geïnformeerde toestemming, moet een patiënt >10 jaar oud zijn, en dient tekenen of symptomen in overeenstemming met een ALS-ziekteverloop (naar de mening van de onderzoeker) te hebben.
3. Genetische mutatie in FUS bevestigd door een testlaboratorium dat CLIA-gecertificeerd en CE-gemarkeerd is of equivalent. Mutaties moeten worden beoordeeld en goedgekeurd door een variantclassificatiecommissie.
4. Rechtop (zithouding) SVC is $\geq 50\%$ van de voorspelde waarde (zoals aangepast voor geslacht, leeftijd en lengte) OF als een SVC $< 50\%$ is van de voorspelde waarde, dient de patiënt tussen 10 en 30 jaar (inclusief) oud te zijn op het moment van geïnformeerde toestemming EN heeft een begin van ALS symptomen binnen 12 maanden voorafgaand aan het moment van geïnformeerde toestemming.
5. In staat en bereid om te voldoen aan alle studievereisten (naar de mening van de onderzoeker), inclusief reizen naar het studiecentrum, procedures, beoordelingen en bezoeken
6. Een patiënt die edaravon, riluzol, Relyvrio (natriumfenylbutyraat/taurursodiol combinatie, Albrioza genoemd in Canada), natriumfenylbutyraat of tauroursodeoxycholzuur (TUDCA, ook bekend als taurursodiol of urosodiol) gebruikt moet op een stabiele dosis zijn gedurende ≥ 28 dagen voorafgaand aan de dag 1 en bereid zijn om die dosis aan te houden zolang de studie duurt, tenzij de onderzoeker bepaalt dat de medicatie moet worden stopgezet om medische redenen, in welk geval de medicatie niet kan worden hervat tijdens de studie.
7. Voldoen aan het onderstaande:
 - a. Een vrouw mag niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en moet aan een van het volgende voldoen:
 - i. is chirurgisch steriel (bv. hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie, of mannelijke partner met vasectomie)
 - ii. is postmenopauzaal (gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder andere medische oorzaak). Een hoge concentratie follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een

postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken. Bij 12 maanden afwezigheid van amenorroe is één enkele FSH-meting echter onvoldoende.)

iii. onthouding* of

iv. als seksuele betrekkingen worden aangegaan waaruit kinderen kunnen worden geboren, ermee akkoord gaan om zeer doeltreffende anticonceptiemiddelen te gebruiken vanaf het moment dat het toestemmingsformulier werd ondertekend tot ten minste 40 weken na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.

b. Een man moet zich onthouden*, chirurgisch steriel zijn (heeft een vasectomie gehad met negatieve sperma-analyse bij opvolging, of heeft een chirurgisch steriele niet-zwangere vrouwelijke partner) of als seksuele betrekkingen worden aangegaan met een vrouw die zwanger kan worden (woman of childbearing potential, WOCBP), instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffend anticonceptiemiddel vanaf het moment dat het toestemmingsformulier werd ondertekend tot ten minste 40 weken na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.

* Alleen werkelijke onthouding (d.w.z. wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de patiënt) is aanvaardbaar.

Periodieke onthouding (bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en postovulatiemethode), verklaring van onthouding zolang de studie duurt en coïtus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethodes.

8. Stabiele gelijktijdig gebruikte medicatie en nutritionele ondersteuning gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan studiedag 1. Gelijktijdig gebruikte medicatie of nutritionele ondersteuning die mogelijk niet stabiel was gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan studiedag 1 kan worden toegestaan, ter beoordeling van de onderzoeker

9. Heeft een informant/verzorger die, naar oordeel van de onderzoeker, frequent en voldoende contact heeft met de patiënt om nauwkeurige informatie te kunnen verstrekken over de cognitieve en functionele vaardigheden van de patiënt tijdens de studie. Daarnaast dient een patiënt < 18 jaar oud een studiepartner te hebben (ouder, verzorger of andere persoon) die betrouwbaar, competent en ten minste 18 jaar oud is, bereid is om de patiënt te begeleiden naar studiebezoeken.

Inclusiecriteria voor deel 2:

1. Voltooid, of rescue van, deel 1, of toegelaten en ten minste 1 dosis ION363 gekregen in de door de onderzoeker gestarte studie (IIS). Patiënten die uit de IIS komen dienen geschreven geïnformeerde toestemming te geven (en instemming, indien aangegeven per leeftijd van de patiënt en institutionele richtlijnen) (getekend en gedateerd) en alle vergunningen vereist door de lokale wetgeving.

2. Voldoen aan het onderstaande:

a. Een vrouw mag niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en moet aan een van het volgende voldoen:

i. is chirurgisch steriel (bv. hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie, of mannelijke partner met vasectomie)

ii. is postmenopauzaal (gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden

zonder andere medische oorzaak). Een hoge concentratie follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken. Bij 12 maanden afwezigheid van amenorroe is één enkele FSH-meting echter onvoldoende.)

iii. onthouding* of

iv. als seksuele betrekkingen worden aangegaan waaruit kinderen kunnen worden geboren, ermee akkoord gaan om zeer doeltreffende anticonceptiemiddelen te gebruiken vanaf het moment dat het toestemmingsformulier werd ondertekend tot ten minste 40 weken na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.

b. Een man moet zich onthouden*, chirurgisch steriel zijn (heeft een vasectomie gehad met negatieve sperma-analyse bij opvolging, of heeft een chirurgisch steriele niet-zwangere vrouwelijke partner) of als seksuele betrekkingen worden aangegaan met een vrouw die zwanger kan worden (woman of childbearing potential, WOCBP), instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffend anticonceptiemiddel vanaf het moment dat het toestemmingsformulier werd ondertekend tot ten minste 40 weken na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.

* Alleen werkelijke onthouding (d.w.z. wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de patiënt) is aanvaardbaar.

Periodieke onthouding (bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en postovulatiemethode), verklaring van onthouding zolang de studie duurt en coïtus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethodes.

3. Is geschikt voor studiedeelname, naar het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor deel 1:

1. Vereist permanente beademing (> 22 uur mechanische beademing [invasief of niet-invasief] per dag gedurende > 21 opeenvolgende dagen) of tracheotomie
2. Alle bekende genetische varianten (anders dan die in het FUS gen) dat pathogeen is of waarschijnlijk pathogeen is voor het ALS-frontotemporale dementie (FTD) ziektespectrum.
3. Positief testresultaat voor:
 - a. humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
 - b. hepatitis C (HCV), tenzij eerder behandeld en serum-/plasma-HCV-RNA-negatief gedurende ten minste 6 maanden na het einde van de behandeling
 - c. hepatitis B (HBV) met behulp van HBV-oppervlakteantigeentest, tenzij momenteel behandeld met nucleoside- of nucleotidanaloga
4. Klinisch significante afwijkingen in de medische voorgeschiedenis (bv. ernstig acuut coronair syndroom binnen 3 maanden voorafgaand aan screening, grote chirurgische ingreep binnen 2 maanden voorafgaand aan screening) of lichamelijk onderzoek
5. Actieve infectie waarvoor systemische antivirale of antibacteriële

- behandeling nodig is, die niet afgerond zal zijn voorafgaand aan studiedag 1
6. Ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk > 160/100 mmHg)
 7. Maligniteit binnen 1 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of cervixcarcinoom in situ dat succesvol behandeld werd. Patiënten met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten die werden behandeld met curatieve behandeling en die niet teruggekomen zijn binnen 6 maanden kunnen ook in aanmerking komen, ter beoordeling van de onderzoeker.
 8. Obstructieve hydrocefalie.
 9. Aanwezigheid van een functionele ventriculoperitoneale shunt voor de afvoer van cerebrospinale vloeistof (CSV) of een geïmplanteerde centraal zenuwstelsel (czs)-katheter.
 10. Bekende significante aandoening van de hersenen of ruggengraat die het LP-proces, de CSV-circulatie of de veiligheidsbeoordeling zou verstoren, inclusief tumors of afwijkingen aan de hand van beeldvorming met magnetische resonantie (magnetic resonance imaging; MRI) of computertomografie (CT), subarachnoidale bloeding, suggestie van verhoogde hersendruk, op MRI of bij oogheelkundig onderzoek, wervelkanaalvernauwing of -kromming, chiari malformatie, obstructieve hydrocefalie, syringomyelie, 'tethered spinal cord'-syndroom en aandoeningen van het bindweefsel zoals het Ehlers-Danlos-syndroom en Marfan-syndroom
 11. Aanwezigheid van significante cognitieve stoornis, niet veroorzaakt door een ontwikkelingsstoornis gebaseerd op de Mini-Mental State Examination (MMSE) (score van < 20) of een gelijkwaardige beoordeling, klinische dementie, of onstabiele psychiatrische ziekte, met inbegrip van psychose, suïcidale gedachten, zelfmoordpoging, of onbehandelde ernstige depressie, zoals bepaald door de onderzoeker
 12. Gelijktijdige deelname aan een andere interventionele klinische studie
 13. Eerdere of huidige behandeling met een oligonucleotide (inclusief small interfering RNA [siRNA], tofersen). Dit exclusie criterium is niet van toepassing op COVID-19-vaccinaties, welke zijn toegestaan.
 14. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of hulpmiddel, binnen 1 maand voorafgaand aan screening of 5 halfwaardetijden van het experimentele middel, naargelang welke periode het langst duurt
 15. Voorgeschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of andere experimentele hersenchirurgie
 16. Verwachte noodzaak, naar de mening van de onderzoeker, voor toediening van bloedplaatjesaggregatieremmers of antistollingsmedicijnen die niet veilig kunnen worden stopgezet vóór en/of na een LP-procedure volgens lokale of institutionele richtlijnen en/of de vaststelling van de onderzoeker na overleg met de betreffende behandelende arts. Een lage dosis aspirine (≤ 100 mg/dag, toegediend als monotherapie) is toegestaan en kan worden voortgezet tijdens de LP-procedure.
 17. Klinisch significant laag aantal bloedplaatjes (gedefinieerd als < 100.000/mm³), stollingstests, of laboratoriumafwijkingen die een patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie
 18. Niet bereid om zich aan de studieprocedures te houden, met inbegrip van

opvolging, zoals aangegeven door dit protocol, of niet bereid om volledig mee te werken met de onderzoeker

19. Elke andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inclusie of die kan verhinderen dat de patiënt aan de studie deelneemt of deze voltooid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-10-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2022
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:	13-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-512163-31-00
EudraCT	EUCTR2020-005522-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04768972
CCMO	NL78827.000.22