

Een fase 1 studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van UBITH® PD Immunotherapeutic Vaccine (UB-312) te onderzoeken in gezonde vrijwilligers en deelnemers met de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 11-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelen: 1. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van UB-312 te evalueren. 2. Om de immunogeniciteit van UB-312, zoals bepaald door anti-alfa-synucleïne (anti-aSyn) antilichamen in bloed en cerebrospinale vloeistof (CSF), te evalueren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van UB-312 bij HV en PD

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: United Neuroscience (Subsidiary of Vaxxinity)

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunogeniciteit, UB-312, Vaccin, Zieke van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden beoordeeld door bijwerkingen

(events), klinische laboratoriumbeoordelingen, vitale functies, neurologisch en

lichamelijk onderzoek, elektrocardiogrammen (ECG) en veiligheids-MRI indien van toepassing.

Immunogeniciteit aan de hand van bloed en CSF anti-aSyn antilichaam titers

Secundaire uitkomstmaten

N.A. Alleen primaire en verkennende eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naar schatting leven wereldwijd 7 tot 10 miljoen mensen met de ziekte van Parkinson (PD) (Parkinson's News Today 2018). PD ontwikkelt gedurende vele jaren met verslechtering van motorische, cognitieve, gedrags- en autonome functies als gevolg van het progressieve verlies van synaptische functie en neuropathologie. De langzame achteruitgang van dopaminerge, cholinerge, adrenerge, serotonerge en andere synapsen draagt **bij aan het spectrum van tekenen en symptomen bij PD (Buddhala 2015). Hoewel de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het dopaminerge celverlies in PD niet volledig zijn opgehelderd, is één histologisch kenmerk het Lewy-lichaam dat wordt gevormd uit de fibrillaire aggregatie van alfa-synucleïne (aSyn) (Baba 1998).

Een belangrijk doelwit voor de behandeling van ziektemodificatie bij PD is de geaggregeerde vorm van aSyn, waarvan wordt aangenomen dat deze PD neuropathologie initieert en propageert. Fibrillaire aggregaten van aSyn worden gezien in de kenmerkende Lewy-lichaamslaesies en in synapsen en dendriten van PD-hersenen bij autopsie. ASyn oligomeer aggregaten worden ook extracellulair aangetroffen in hersenen van PD-patienten en experimentele modellen hebben aangetoond dat deze zich in het zenuwstelsel op een "prion-achtige" manier kunnen verspreiden en beschadiging kunnen veroorzaken in PD-relevante hersencircuits (Marques, 2012). Verschillende bedrijven streven de cascade van aSyn-aggregatie voor neuronale schade na via therapeutische modaliteiten zoals monoklonale antilichamen (mAbs), antisense-oligonucleotiden en gentherapie. Echter, zelfs als aangetoond is dat het effectief is, is een groot probleem met dergelijke therapieën hun enorme kosten voor het gezondheidszorgsysteem en de ontoegankelijkheid voor de meeste PD-patiënten over de hele wereld. Een pragmatische oplossing voor de volksgezondheid voor PD blijft dus ongrijpbaar. Toepassing van een actieve immunotherapeutische benadering, zoals UB-312, zou deze oplossing echter kunnen bieden vanwege lagere productiekosten en intermitterende toediening.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

1. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van UB-312 te evalueren.
2. Om de immunogeniciteit van UB-312, zoals bepaald door anti-alfa-synucleïne (anti-aSyn) antilichamen in bloed en cerebrospinale vloeistof (CSF), te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelinge, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie. Deel A van de studie met gezonde deelnemers zal bestaan **uit dosisverhoging en cohortspreiding voor maximaal 7 geplande dosisniveaus of placebo. Deel B van de studie met PD-deelnemers zal beginnen na een tussentijdse analyse van de gegevens verzameld tijdens deel A, zodra alle deel A-deelnemers de beoordelingen hebben voltooid in week 21 en de optimale dosis(en) is geselecteerd op basis van veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van UB- 312. Alle in aanmerking komende deelnemers worden ingeschreven in een 44 weken durende studie bestaande uit 20 weken behandeling en 24 weken follow-up en ondergaan testen zoals beschreven in de Schedule of Assessments.

Onderzoeksproduct en/of interventie

UBIth® PD Immunotherapeutisch Vaccin (UB-312)

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen studies met UB-312 bij mensen uitgevoerd. Om mogelijke gevolgen voor de veiligheid te beoordelen, verwijst de onderzoeker naar de Investigator's Brochure voor gedetailleerde informatie over waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen, contra-indicaties, bijwerkingen (adverse events, AEs) en andere belangrijke gegevens met betrekking tot het onderzoeksproduct (IP) uit deze studie.

Risico's samenhangend met procedures zoals afname van bloed en hersenvocht en MRI en DaTscan-beeldvorming worden beschreven in de patienteninformatie.

Er zijn geen verwachte voordelen voor gezonde deelnemers. De verwachte farmacologische werking van UB-312 is het opwekken van een antilichaamrespons tegen de pathologische vormen van aSyn, blokkeert de cel-naar-cel verspreiding, vermindert aggregaatvorming en vergemakkelijkt de klaring van aSyn-aggregaten, resulterend in een langdurig beschermend effect tegen de neurotoxiciteit van aSyn. Verwacht wordt dat UB-312 de ziekte progressie in alfa-synucleinopathieën, waaronder PD, zal verminderen.

Contactpersonen

Publiek

United Neuroscience (Subsidiary of Vaxxinity)

70 Sir John Rogerson's Quay8 .
Dublin D02 R296
IE

Wetenschappelijk

United Neuroscience (Subsidiary of Vaxxinity)

70 Sir John Rogerson's Quay8 .
Dublin D02 R296
IE

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)

Deelnemers mogen alleen aan de klinische studie deelnemen als ze aan alle van de volgende criteria voldoen:

1. Schriftelijke toestemming wordt door de deelnemer ondertekend en gedateerd
2. Man of vrouw van 40 tot 85 jaar oud, inclusief bij keuring
3. Deelnemers moeten een body mass index tussen 18 en 32 kg/m² hebben, inclusief bij screening, en een minimaal gewicht van 50 kg
4. Verwacht alle onderzoeksprocedures te kunnen ondergaan
5. Vrouwen die niet vruchtbaar zijn (postmenopauzaal gedurende ten minste 12 maanden voorafgaand aan keuring of chirurgisch steriel) of als ze mogelijk zwanger kunnen worden, moeten ze tijdens de gehele duur van het onderzoek en op zijn minst 56 weken na hun laatste dosis onderzoeksmedicatie medisch aanvaardbare anticonceptie gebruiken.
6. Mannelijke deelnemers en hun partners die zwanger kunnen worden, moeten zich verplichten tot het gebruik van medisch aanvaardbare anticonceptie voor de duur van het onderzoek en ten minste 90 dagen na de laatste dosering. Mannen moeten in dezelfde periode afzien van het doneren van sperma. De vrouwelijke partners moet worden gevraagd een anticonceptiemethode te gebruiken die medisch aanvaardbaar is, en deze anticonceptiemaatregelen moeten worden gebruikt gedurende de gehele duur van het onderzoek en ten minste 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.

Alleen voor deel B:

7. Een diagnose met de ziekte van Parkinson, bevestigd door een neuroloog
8. Hoehn & Yahr Stage $\leq$ III bij screening
9. Stabiele behandeling van toegestane anti-parkinson medicijnen vanaf 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het studiegeneesmiddel of 60 dagen voor MAO-B-remmers, en naar verwachting stabiel gedurende het onderzoek, tenzij een aanpassing of initiatie vereist is volgens de onderzoeker, behalve voor kortwerkende noodmedicatie, die zijn toegestaan ^{**}(zie paragraaf 7.1.1 voor de lijst met toegestane medicijnen).
10. Deelnemers die een DaTscan nodig hebben: moeten bereid en in staat zijn vanuit een medisch perspectief om medicatie die interfereren met de dopamine transporter SPECT-beeldvorming (Neuroleptics, metoclopramide, alfamethyldopa, methylfenidaat, reserpine of amfetaminederivaat) te stoppen ten minste 5 halfwaardetijden voorafgaand aan keuring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van de klinische studie om een **van de volgende redenen:

1. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in testresultaten (waaronder lever- en nier testen, compleet bloedbeeld, chemie testen, urine-analyse en beeldvorming). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die worden uitgevoerd tijdens de keuring worden herhaald vóór randomisatie om geschiktheid te bevestigen of kunnen ze beoordeeld worden als klinisch irrelevant.
2. Voorgeschiedenis van medische, neurologische of psychiatrische aandoeningen, die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer of de wetenschappelijke waarde van de studie in gevaar kunnen brengen, een onaanvaardbaar risico voor de deelnemer vormen of het vermogen van de deelnemer om zich aan de onderzoeksprocedures of studie restricties te houden.
3. Voorgeschiedenis van middelmisbruik in de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan keuring (Diagnostisch en Statistisch Handboek voor Psychische Aandoeningen-5 [DSM-V] criteria) of bevestigd misbruik van drugs of alcohol bij keuring. Een positieve urine-drug screen voor voorgeschreven medicatie is toegestaan **als goedgekeurd door de PI.
4. Acute of chronische infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) bij screening, of een bevestigde of vermoede immunosuppressieve of immunodeficiënte aandoening, waaronder HIV-1, HIV-2-infectie, cytotoxische therapie in de afgelopen 5 jaar.
5. Voorgeschiedenis of bewijs van een auto-immuunziekte (bijv. Syndroom van Sjögren, systemische lupus erythematosus, reumatische artritis, multiple sclerose enz.), die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt of de wetenschappelijke waarde van de studie in gevaar kan brengen, en een onaanvaardbaar risico is voor de deelnemer
6. Niveau van anticyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP) boven de bovengrens van normaal bij screening.
7. Positieve antinucleaire antilichamen (ANA), behalve als klinisch irrelevant beoordeeld door de onderzoeker.
8. Geschiedenis van anergie.
9. Elke bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel of vaccin, of allergieën voor meerdere geneesmiddelen (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).
10. Voorgeschiedenis van kanker (behalve basaalcelcarcinomen en in situ plaveiselcelcarcinomen van de huid die zijn weggesneden en verdwenen) die gedurende ten minste 5 jaar voorafgaand aan screening niet in remissie is geweest.
11. Klinisch significante abnormale ECG- of bloeddrukmeting bij screening of vóór de eerste dosering, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
12. Contra-indicatie voor MRI, inclusief maar niet beperkt tot de aanwezigheid van metalen hulpmiddelen of implantaten (bijv. pacemaker, hartkleppen, stents,

clips), metaal in het lichaam (bijv. kogels of schelpen) of metaalkorrels in de ogen.

13. Ontvangst van een onderzoeksproduct of hulpmiddel, of deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen een periode van 90 dagen vóór baseline op V1.

14. Deelname/deelname aan een klinische proef met monoklonale antilichamen of vaccins gericht tegen aSyn.

15. Procedures/onderzoeken hebben ondergaan met betrekking tot intracranieële chirurgie, implantatie van een apparaat in de hersenen of stamcelonderzoek.

16. Zwangerschap bevestigd door een positieve zwangerschapstest.

17. Deelnemers die momenteel borstvoeding geven, van plan zijn borstvoeding te geven tijdens het onderzoek of van plan zijn zwanger te worden en borstvoeding geven binnen 56 weken na de laatste injectie.

18. Gebruik van verboden medicijnen binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke groter is) voorafgaand aan screening tot het einde van de behandelingsperiode; toediening van chronische (gedefinieerd als meer dan 14 dagen) immunosuppressiva of andere immuunmodificerende geneesmiddelen binnen 6 maanden na screening (inclusief prednison of equivalent, groter dan of gelijk aan 0,5 mg/kg/dag; behalve intranasale, inhalatie- en topische steroïden, deze zijn toegestaan).

19. Vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan screening tot het einde van de behandelingsperiode, tenzij goedgekeurd door de sponsor of diens aangewezen personen.

20. Elke contra-indicatie voor het ondergaan van een lumbaalpunctie (bijv. anatomische variaties of lokale huidinfectie), zoals beoordeeld door de onderzoeker.

21. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening of het voornemen om bloed of bloedproducten voor transfusie te doneren tijdens het onderzoek en gedurende 13 maanden na de laatste dosis.

22. Behandeling met bloed en/of bloedderivaten gekregen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.

Alleen voor deel B:

23. Positieve test op SARS-CoV-2-infectie (indien test uitgevoerd volgens lokale richtlijnen) binnen 2 weken voorafgaand aan eerste dosering.

24. Andere bekende of vermoedelijke oorzaak van parkinsonisme anders dan idiopathische PD, inclusief maar niet beperkt tot progressieve supranucleaire blikverlamming, door drugs of toxine geïnduceerd parkinsonisme, essentiële tremor, primaire dystonie, vasculair parkinsonisme.

25. Klinisch significante neurologische ziekte anders dan PD, zoals multi-infarctdementie, de ziekte van Huntington, hydrocephalus onder normale druk, hersentumor, progressieve supranucleaire verlamming, multiple sclerose of een voorgeschiedenis van significant hoofdtrauma gevolgd door aanhoudende neurologische stoornissen.

26. Geschiedenis of bewijs bij Screening van PD-gerelateerde bevriezingsepisodes, vallen of klinisch significante orthostatische hypotensie, die de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen verstoren of waarvoor de

behandeling zou kunnen interfereren, of die een onaanvaardbaar risico zouden vormen voor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker.

27. Dopamine transporter single-photon emissie computertomografie scan (DaTscan) inconsistent met dopamine transporter tekort.

28. Voor deelnemers die een DaTscan nodig hebben: huidige of recente (< 12 maanden) deelname aan onderzoeken of procedures met blootstelling aan ioniserende straling of radioactief gelabelde medicijnen/stoffen.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-08-2019
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-000688-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04075318
CCMO	NL69891.056.19