

Een open-label extensie studie naar de lange termijn veiligheid en verdraagzaamheid van intrathecaal toegediende R07234292 (RG6042) bij mensen met de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 04-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Deze studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van R07234292 bij patiënten met de ZvH evalueren. Daarnaast zal de studie langetermijngegevens opleveren over de werkzaamheid, immunogeniciteit, blootstelling en biomarkers van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55276

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BN40955 - GEN-EXTEND

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Huntingtons chorea, Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antisense oligonucleotide, ASO, Manifest, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het veiligheidsdoel voor dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van RO7234292 op basis van de volgende eindpunten:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst is bepaald volgens de ernstschaal voor bijwerkingen (zie tabel 3)
- Verandering van baseline in gerichte vitale functies
- Verandering ten opzichte van baseline in fysieke bevindingen
- Verandering ten opzichte van baseline in neurologische bevindingen
- Verandering ten opzichte van baseline in gedragsbevindingen, zoals beoordeeld door de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Verandering ten opzichte van baseline in cognitie
- Verandering ten opzichte van baseline in gerichte ECG-resultaten
- Verandering ten opzichte van baseline in gerichte klinische laboratoriumtestresultaten
- Verband tussen wijziging van laboratoriumparameters en op veiligheid gerichte eindpunten
- Verband tussen wijziging in magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) parameters en op veiligheid gerichte eindpunten

Secundaire uitkomstmaten

werkzaamheid:

- Verandering ten opzichte van baseline in de samengestelde Unified

Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS) -score zoals elke 16 weken beoordeeld

- Verandering van baseline in scores voor de volgende individuele schalen zoals

elke 16 weken beoordeeld:

- Total Functional Capacity Scale (TFC)

- Totale motorscore (TMS)

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

- Stroop Word Reading (SWR) -test

- Verandering ten opzichte van baseline in de Clinical Global Impression,

Severity Scale (CGI-S) -score zoals elke 16 weken beoordeeld

- Aandeel patiënten met een ongewijzigde of verbeterde score op de Clinical

Global Impression, Change Scale (CGI-C) -score vanaf de uitgangswaarde, zoals

elke 16 weken beoordeeld

- Verandering ten opzichte van baseline in de Huntington's Disease Daily

Activities Scale (HD-DAS) -score zoals elke 16 weken beoordeeld

- Verandering van baseline in de sensorgebaseerde metingen verzameld door de

Roche HD mobiele applicatie (app; smartphone en draagbaar aan de pols) zoals

elke 16 weken beoordeeld

Zie protocol sectie 2.2 - 2.6 voor details over de verkennende
farmacokinetische, immunogeniciteit, biomarker en gezondheidsstatus
doelstellingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington (HD) is een autosomale dominante neurodegeneratieve ziekte, veroorzaakt door een expansie van CAG-herhalingen in exon 1 van het Huntingtin HTT-gen op chromosoom 4, dat codeert voor een mutant huntingtine (mHTT) -eiwit. Op basis van niet-klinisch en klinisch bewijs wordt mHTT beschouwd als de primaire driver van HD-pathofysiologie. Personen die minstens 40 CAG-herhalingen hebben, ervaren onvermijdelijk progressieve motorische, cognitieve en functionele achteruitgang in het volwassen leven, met een gemiddelde leeftijd of een motorische onset van 45 jaar. Het gemiddelde ziekteverloop daarna is ongeveer 10-20 jaar, waarbij longontsteking, hartfalen of andere complicaties vaak worden gezien als de doodsoorzaak. Personen met een terminale ziekte hebben een volledige lichamelijke beperking en een vergaand gewichtsverlies. Tot op heden zijn er geen goedgekeurde behandelingen die de klinische progressie van de ZvH kunnen vertragen of stoppen. Zie sectie 1 van het protocol voor meer informatie

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van RO7234292 bij patiënten met de ZvH evalueren. Daarnaast zal de studie langetermijngegevens opleveren over de werkzaamheid, immunogeniciteit, blootstelling en biomarkers van RO7234292. Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor de studie worden hieronder uiteengezet. Zie sectie 2 van het protocol

Onderzoeksopzet

Alleen patiënten die hebben deelgenomen aan een door Roche gesponsord of door Genentech gesponsord onderzoek bij de ZvH voor het RO7234292-ontwikkelingsprogramma dat voorzag in deelname aan een OLE-onderzoek, komen in aanmerking voor dit OLE-onderzoek. De deelname aan het onderzoek moet plaatsvinden op het moment dat de patiënt de deelname aan een van de voorgaande

onderzoeken voltooit. Na voltooiing van het inclusiebezoek ontvangen in aanmerking komende patiënten 120 mg RO7234292 Q8W (RO7234292 Q8W-arm) of 120 mg RO7234292 Q16W (RO7234292 Q16W-arm) door bolus-IT-injectie. Zie sectie 3 van het protocol

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten in dit onderzoek worden behandeld met 120 mg RO7234292 Q8W of 120 mg RO7234292 Q16W en worden toegewezen aan de behandeling zoals beschreven in tabel 1 van het protocol NB: Met ingang van 22 maart is de onderzoeksbehandeling voor patiënten tot nader bericht stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

RO7234292 is in beperkte mate onderzocht bij mensen; 15 maanden bij 46 proefpersonen (situatie op 18 juli 2019). Proefpersonen ontvingen een behandelregime van ofwel elke 4 weken (Q4W, 23 proefpersonen) ofwel elke 8 weken (Q8W, 23 proefpersonen). De bijwerkingen en afwijkingen van bloedwaarden die hieronder genoemd worden, zijn gebaseerd op onderzoek bij mensen en laboratoriumonderzoek met RO7234292, kennis over vergelijkbare middelen of theoretische risico's. Er kunnen ook bijwerkingen optreden die op dit moment nog niet bekend zijn.

- * Vallen, tenminste eenmaal gedurende het onderzoek (werd bij 18 Q4W proefpersonen en 10 Q8W proefpersonen gezien).
- * Pijn na een ruggenprik (werd bij 7 Q4W proefpersonen en 12 Q8W proefpersonen gezien) en andere klachten na een ruggenprik (bijvoorbeeld hoofdpijn en misselijkheid (post-lumbaalpunctie syndroom); werd bij 13 Q4W proefpersonen en 12 Q8W proefpersonen gezien).
- * Toename van het aantal witte bloedcellen in de vloeistof rondom het ruggenmerg en de hersenen, die kan duiden op een ontsteking door de ruggenprik of het onderzoeksmiddel (gezien bij 15 Q4W proefpersonen en 8 Q8W proefpersonen).
- * Toename van het aantal eiwitten in de vloeistof rondom het ruggenmerg en de hersenen, wat kan wijzen op een ontsteking door de ruggenprik of het onderzoeksmiddel (gezien bij 17 Q4W proefpersonen en 6 Q8W proefpersonen).
- * Waargenomen veranderingen in looppatroon of lopen (bij 6 Q4W proefpersonen).
- * Ontsteking van de spinale zenuwwortels (radiculopathie/radiculitis), wat kan leiden tot veranderde reflexen, motorische of sensorische symptomen (lumbale radiculopathie gezien bij 2 proefpersonen in de Q4W groep die reflexverlies van de enkel hadden, zonder motorische of sensorische symptomen).
- * Veranderingen waargenomen in spierkracht, veranderingen in enkelreflexen, moeite met het houden van balans, en enkele tijdelijke veranderingen in sensorische functie (1 proefpersoon in de Q4W groep).
- * Moeilijkheden met spraak en coördinatie (1 proefpersoon in de Q4W groep) waarvan de onderzoeker het beschouwd als niet gerelateerd aan RO7234292

* Overmatige ophoping van vloeistof rond de hersenen (ventriculaire vergroting), wat mogelijk kan leiden tot veranderingen in denken, lopen (1 Q4W proefpersoon) en/of urine-incontinentie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a 2a
Woerden 3446 GR
NL

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)

- Getekend ICF
- Eerdere inschrijving in een door Roche gesponsord of door Genentech

gesponsord onderzoek in HD voor het R07234292-ontwikkelingsprogramma dat voorzag in deelname aan een OLE-onderzoek

- In staat zijn en bereidheid om te voldoen aan het studieprotocol inclusief het bezoekschema en alle beoordelingen, naar het oordeel van de onderzoeker
- Mogelijkheid om MRI-scans te ondergaan en te tolereren (bijv. Geen claustrofobie, geen ernstige chorea of **andere aandoening die MRI-scans uitsluit of het scannen ondraaglijk maakt voor de patiënt, geen MRI-incompatibele spiraaltjes, metalen beugels of andere metalen implantaten)
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: instemmen met onthouding (afzien van heteroseksuele gemeenschap) of anticonceptie te gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- Voor mannen: instemmen met onthouding (afzien van heteroseksuele gemeenschap) of een condoom te gebruiken, en ermee instemmen om geen sperma te doneren tijdens de behandelingsperiode en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel om blootstelling van het embryo te voorkomen

De volgende inclusiescriteria zijn alleen van toepassing op patiënten die in aanmerking kwamen voor onderzoek BN40423 (GENERATION HD1), maar niet gerandomiseerd waren vanwege logistieke uitdagingen als gevolg van de COVID-19-pandemie:

- Leeftijd 25 t/m 65 jaar, op het moment van ondertekening van ICF en op het moment van toediening van de eerste dosis
- Manifeste ZvH-diagnose, gedefinieerd als een diagnostisch betrouwbaarheidsniveau (DCL) -score van 4
- Onafhankelijkheidsschaal (IS) -score ≥ 70
- Genetisch bevestigde ziekte door directe DNA-testen met een CAG-Age product (CAP) -score ≥ 400
- Mogelijkheid om de woorden rood, blauw en groen in de moedertaal te lezen
- Mogelijkheid om zelfstandig zonder stok of rollator te lopen en dagelijks zonder rolstoel te bewegen, zoals bepaald bij screening en baseline bezoek
- Body mass index 16-32 kg / m²; totaal lichaamsgewicht ≥ 40 kg
- Mogelijkheid om MRI-scans te ondergaan en te tolereren
- In staat zijn om bloedafnames en LP's te verdragen.
- Creatinineklaring (CrCl) ≥ 60 ml / min
- Vermogen en bereidheid, naar het oordeel van de onderzoeker, om alle aspecten van het protocol na te leven, inclusief het invullen van interviews en vragenlijsten voor de duur van het onderzoek
- Stabiele medische, psychiatrische en neurologische status gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan screening en op het moment van inschrijving

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Intrekking van toestemming uit het voorgaande onderzoek

- Permanente stopzetting van RO7234292 vanwege veiligheidsproblemen gerelateerd aan het onderzoeksmiddel tijdens het voorgaande onderzoek of het voldoen aan de criteria voor stopzetting van de onderzoeksbehandeling die in het vorige onderzoek zijn gespecificeerd op het moment van inschrijving in dit onderzoek
- Een lopend, onopgelost, klinisch significant medisch probleem dat naar het oordeel van de onderzoeker het voor de patiënt onveilig zou maken om deel te nemen aan dit onderzoek
- Antiplatelet- of anticoagulantia binnen 14 dagen voorafgaand aan opname of verwacht gebruik tijdens de studie, inclusief, maar niet beperkt tot, aspirine (tenzij & lt; = 81 mg / dag), clopidogrel, dipyridamol, warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban
- Geschiedenis van bloedingdiathese of coagulopathie
- Minder bloedplaatjes dan de ondergrens van normaal
- Gelijktijdige deelname aan een therapeutisch klinisch onderzoek (behalve het voorgaande onderzoek)
- Studiebehandeling (RO7234292) is commercieel beschikbaar in het land van de patiënt voor de patiëntspecifieke ziekte en is toegankelijk voor de patiënt
- Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel

De volgende exclusiecriteria zijn alleen van toepassing op patiënten die in aanmerking kwamen voor onderzoek BN40423 (GENERATION HD1) maar niet gerandomiseerd waren vanwege logistieke uitdagingen als gevolg van de COVID-19-pandemie:

- Geschiedenis van poging tot zelfmoord of zelfmoordgedachten met plan (d.w.z. actieve zelfmoordgedachten) waarvoor ziekenhuisbezoek en / of verandering in zorgniveau binnen 12 maanden voorafgaand aan screening vereist was
- Huidige actieve psychose, verwarde toestand of gewelddadig gedrag
- Elke ernstige medische aandoening of klinisch significant afwijkende laboratoriumuitslagen, of afwijking van de vitale functies of claustrofobie bij screening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veilige deelname van de patiënt aan en voltooiing van het onderzoek onmogelijk maakt
- Voorgeschiedenis bekend bij de onderzoeker of aanwezigheid van een abnormaal ECG dat naar de mening van de onderzoeker klinisch significant is, inclusief volledige linkerbundeltakblok, tweede- of derdegraads atrioventriculair hartblok of bewijs van eerder myocardinfarct
- Levenslange klinische diagnose van chronische migraine
- Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van CSF of een geïmplanteerde CNS-katheter
- Positief voor hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) bij screening
- Bekende HIV-infectie
- Huidig **of eerder gebruik van een ASO (inclusief small interfering RNA)
- Huidig **of eerder gebruik van antipsychotica die zijn voorgeschreven voor een primaire onafhankelijke psychotische stoornis (bijv. Schizofrenie,

schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis type I, ernstig met psychotische kenmerken), cholinesteraseremmers, memantine, amantadine of riluzol binnen 12 weken na de start van studiebehandeling

- Behandeling met onderzoekstherapie binnen 4 weken of 5 eliminatiehalfwaardetijden van het geneesmiddel voorafgaand aan screening, afhankelijk van welke langer is
- Geschiedenis van gentherapie, celtransplantatie of elke experimentele hersenoperatie
- Drugs (d.w.z. cannabis, opioïde, stimulerend middel, hallucinogeen, designer) en / of alcoholmisbruik of psychologische of fysiologische afhankelijkheid binnen 12 maanden voorafgaand aan screening, volgens het oordeel van de onderzoeker
- Slechte perifere veneuze toegang
- Scoliose of spinale misvorming of een operatie waardoor IT-injectie niet haalbaar is in een poliklinische setting en mogelijk de distributie van RO7234292 naar de neuraxis verstoort
- Een infectie waarvoor orale of intraveneuze antibiotica nodig zijn binnen 14 dagen voorafgaand aan screening en voorafgaand aan randomisatie
- Antiretrovirale medicatie, inclusief antiretrovirale medicatie die als profylaxe wordt ingenomen binnen 12 maanden na inschrijving voor het onderzoek
- Maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, behalve basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals dat met succes is behandeld
- Bestaande intra-axiale of extra-axiale laesies (bijv. Tumor, arterioveneuze malformatie, meningeomen, hydrocefalus, subduraal hematoom) zoals beoordeeld door een centraal gelezen MRI-scan tijdens de screeningperiode

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-02-2021
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
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)

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	EUCTR2018-003898-94-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03842969
CCMO	NL73989.000.20

Resultaten