

# Een fase 1-studie met meervoudig oplopende dosis om de veiligheid, verdraagbaarheid, en farmacokinetiek te beoordelen van BIIB078, intrathecaal toegediend aan volwassenen met aan C9ORF72 gelinkte amyotrofische laterale sclerose

Gepubliceerd: 05-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling: bestuderen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB078 bij volwassenen met C9ORF72-ALS. Secundaire doelstelling: Bestuderen van het farmacokinetisch profiel (PK-profiel) van BIIB078 en het evalueren van de effecten van...

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt              |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55647

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

245AS101 - ALS

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose, Neurodegeneratieve ziekte

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Biogen

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ALS, Fase 1, MAD

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Aantal deelnemers met bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.

### Secundaire uitkomstmaten

- Serumconcentratie BIIB078
- PK-parameters serum:
- Gebied onder de concentratietijdcurve (AUC) van tijd 0 tot oneindig
- AUC van tijd 0 tot tijd van de laatst meetbare concentratie
- Maximaal waargenomen concentratie (C<sub>max</sub>)
- Tijd tot bereiken C<sub>max</sub>
- Terminale eliminatiehalfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>)

Een bijkomend secundair doel is het evalueren van de effecten van BIIB078 op de klinische functie.

De aanvullende secundaire eindpunten die betrekking hebben op deze doelstelling zijn de volgende:

- \* Verandering van basislijn in ALSFRS R-scores
- \* Verandering van de uitgangswaarde in procent van de voorspelde trage vitale

capaciteit

\* Verandering van basislijn in spierkracht, zoals gemeten met draagbare

dynamometrie

\* Verandering van basislijn in bulbsterkte, zoals gemeten door het Iowa orale

drukinstrument

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose is een ziekte die ervoor zorgt dat motorische zenuwcellen geleidelijk worden vernietigd en sterven.

Bij de meeste patiënten is de oorzaak van ALS niet bekend en artsen beschrijven patiënten in deze groep als patiënten met 'sporadische ALS'. Bij een kleine, afzonderlijke groep ALS-patiënten (patiënten met C9ORF72-ALS) wordt de ziekte veroorzaakt door een genetische mutatie in het C9ORF72-gen. De mutatie van het C9ORF72-gen leidt tot de productie van abnormale C9ORF72-genproducten die waarschijnlijk toxisch zijn voor cellen en die kunnen leiden tot zenuwcelsterfte.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: bestuderen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB078 bij volwassenen met C9ORF72-ALS.

Secundaire doelstelling: Bestuderen van het farmacokinetisch profiel (PK-profiel) van BIIB078 en het evalueren van de effecten van BIIB078 op de klinische functie.

### Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meervoudig oplopende dosis om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK te beoordelen van BIIB078, toegediend via een lumbaalpunctie aan 72 onderzoeksdeelnemers met C9ORF72-ALS. Er worden maximaal 5 dosisniveaus BIIB078 in 5 keer toegediend in een periode van ongeveer 3 maanden voor cohorten 1 tot en met 3, en tot 8 keer gedurende ongeveer 6 maanden voor cohorten 4, 5 en 6.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Het eerste dosisniveau werd toegediend aan 8 proefpersonen (6 actieve en 2 placebo).

Dosisniveaus 2 en 3 werden elk toegediend aan 12 proefpersonen (9 actieve en 3 placebo). De vierde en vijfde dosisniveaus zullen elk worden toegediend ongeveer 20 proefpersonen (15 actieve en 5 placebo). Onderzoeksdeelnemers zich terugtrekken kunnen naar goeddunken van de sponsor in een cohort worden vervangen. De volgende doses BIIB078 zijn gepland: Cohort 1: 5 mg Cohort 2: 10 mg Cohort 3: 20 mg Cohort 4: 35 mg Cohort 5: 60 mg Cohort 6: 90 mg

## **Inschatting van belasting en risico**

Gezien de ernst van de ziekte en de hoge on vervulde medische behoefte bij ALS, zal deze studie een evaluatie van BIIB078 zijn bij personen met C9ORF72-ALS.

Het voorgestelde MAD-onderzo eksopzet zal het aantal patiënten dat wordt blootgesteld aan doses en / of dosisduren tot een minimum beperken. Voor elk onderwerp zal een beoordeling van alle beschikbare veiligheids- en verdraagbaarheidgegevens worden uitgevoerd nadat de eerste dosis is toegediend, en zullen de deelnemers slechts aan meerdere doseringsschema's worden onderworpen als er geen zorgen over de veiligheid worden opgemerkt.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Biogen

Innovation House, Norden Road 70  
Maidenhead Berkshire SL6 4AY  
GB

### **Wetenschappelijk**

Biogen

Innovation House, Norden Road 70  
Maidenhead Berkshire SL6 4AY  
GB

## **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)

- Vermogen van de deelnemer om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen, om ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en autorisatie voor gebruik te geven, zodat vertrouwelijke gezondheidsinformatie gebruikt kan worden in overeenstemming met landelijke en lokale privacyregulering voor onderzoeksdeelnemers. of, in geval van fysiek onvermogen van de persoon om te tekenen, om het begrijpen en toestemming mondeling te bevestigen aan een wettelijk bevoegde vertegenwoordiger (LAR) voor het uitdrukkelijke doel van de ondertekening van de geïnformeerde toestemming en machtiging die namens hem/haar is ondertekend.
- Alle onderzoeksdeelnemers die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen om tijdens het onderzoek zeer effectieve anticonceptie te gebruiken en bereid en in staat zijn deze anticonceptie te blijven gebruiken gedurende 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Daarnaast mogen onderzoeksdeelnemers geen sperma of eitjes doneren gedurende het gehele onderzoek en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- Moet voldoen aan de mogelijke, door het laboratorium ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve criteria voor het diagnosticeren van ALS volgens de World Federation of Neurology El Escorial criteria en documentatie hebben van een klinisch genetische test waarin de aanwezigheid van een pathogene mutatie in C9ORF72 wordt aangetoond.
- Langzame vitale capaciteit (SVC) \* 50% van de voorspelde waarde zoals aangepast voor geslacht, leeftijd en lichaamslengte (vanuit de zithouding).
- Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig riluzol gebruiken bij aanvang van het onderzoek, moeten gedurende \* 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis krijgen.
- Onderzoeksdeelnemers die gelijktijdig edaravone gebruiken bij aanvang van het onderzoek, moeten gedurende
  - \* 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis krijgen.
- De score van het ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS) is \* 11 voor het

cognitieve gedeelte; \* 33 voor het gedragsgedeelte.

- Medisch in staat zijn de onderzoeksprocedures te ondergaan en het bezoekschema na te leven op het moment dat het onderzoek wordt gestart, zoals bepaald door de onderzoeker.
- Screeningwaarden van stollingsparameters waaronder het aantal bloedplaatjes, internationaal genormaliseerde verhouding (INR), protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) moeten binnen het normale bereik liggen.
- Heeft een informant/verzorger die, naar het oordeel van de onderzoeker, frequent en voldoende contact heeft met de onderzoeksdeelnemer om zo accurate informatie te kunnen verstrekken over het cognitief vermogen en functioneren van de onderzoeksdeelnemer bij screening.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik \* 6 maanden voor screening die de deelname aan het onderzoek zou beperken, vastgesteld door de onderzoeker.
- Tracheostomie.
- Prescreening ALSFRS-R helling minder dan 0,4 punt per maand, waarbij prescreening ALSFRS-R helling als volgt gedefinieerd is: (48-ALSFRS-R score bij screening) / (maanden vanaf datum van het starten van de symptomen tot de datum van screening).
- Medische voorgeschiedenis van of positief testresultaat bij screening op humaan immunodeficiëntievirus.
- Medische voorgeschiedenis van, of positief testresultaat bij screening van hepatitis C-virus antilichaam.
- Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel of biologisch middel binnen 1 maand voor screening of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat het langst is.
- Behandeling met een antiplatelet of antistollingstherapie dat niet veilig kan worden onderbroken voor lumbale punctie (LP) volgens lokale zorgstandaard en / of institutionele richtlijnen, naar de mening van de Onderzoeker of Voorschrijver.
- Actuele of verwachte behoefte aan een 'Diaphragm pacing system' (DPS, ook wel 'diafragma-pacing' genoemd) tijdens de onderzoeksperiode, naar de mening van de onderzoeker.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven.

## **Onderzoekopzet**

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-07-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 05-03-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 18-07-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-08-2019                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 14-01-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 27-01-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-07-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 05-08-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 04-03-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 08-03-2021                                                 |
| 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:              | 09-08-2021                                                 |
| 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  | EUCTR2017-000294-36-NL |
| CCMO     | NL69083.000.19         |