

Een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd medisch-wetenschappelijk fase III-onderzoek voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van intrathecaal toegediende R07234292 (RG6042) bij mensen met duidelijke symptomen van de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 04-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel (werkzaamheid) voor deze studie is om de werkzaamheid van R07234292 te evalueren in vergelijking met placebo. Veiligheid: de veiligheid en verdraagbaarheid van R07234292 evalueren in vergelijking met placebo. PK: het karakteriseren...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55873

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BN40423 - GENERATION HD1

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

Werkzaamheid: verandering van baseline in de composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS) score in week 101.

Biomarker: verandering van baseline op CSF-mHTT-eiwitniveau in week 101.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Verandering t.o.v. baseline in scores voor de volgende individuele schalen in week 101:

- TFC
- Total Motor Score (TMS)
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
- Stroop Word Reading Test (SWR)

Verandering t.o.v. baseline in de Clinical Global Impression, Severity Scale (CGI-S) score in week 101:

- Percentage patiënten met een daling ten opzichte van de uitgangswaarde van > 1 punt op de TFC in week 101
- Percentage patiënten met een daling ten opzichte van de uitgangswaarde van > 1,2 punten op de cUHDRS in week 101
- Percentage patiënten met een onveranderde of verbeterde score op de Clinical Global Impression, Change Scale (CGI-C) -score vanaf baseline in week 101

Biomarker:

- Verandering van baseline in volledige en regionale hersenvolumes (caudate, hele hersenen en ventriculaire), zoals bepaald door structurele MRI, in week 101
- Verandering van baseline in CSF neurofilament lichte keten (NfL) eiwitniveau in week 101

Zie protocol sectie 2 voor verkennende eindpunten en secundaire eindpunten m.b.t. veiligheid, PK en immunogeniciteit

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.

Momenteel goedgekeurde behandelingen zijn gericht op het verminderen van de last van symptomen, het maximaliseren van de motorische functies en het verbeteren van de kwaliteit van leven van de patiënt. Tot op heden zijn er geen goedgekeurde behandelingen die de klinische progressie van de HD vertragen of stoppen. De ASO RO7234292 is ontworpen om de oorzaak van de HD aan te pakken en biedt de mogelijkheid om te voldoen aan deze on vervulde medische behoefte.

Deze studie evalueert de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek (PK) en biomarkereffecten of RO7234292 in vergelijking met placebo bij patiënten met manifeste HD.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel (werkzaamheid) voor deze studie is om de werkzaamheid van RO7234292 te evalueren in vergelijking met placebo.

Veiligheid: de veiligheid en verdraagbaarheid van RO7234292 evalueren in vergelijking met placebo.

PK: het karakteriseren van het RO7234292 PK-profiel in plasma en via CSF.

Immunogeniciteit: de immuunrespons op RO7234292 evalueren.

Biomarkers: effecten van RO7234292 evalueren in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Studie BN40423 is een fase III, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, klinische studie met meerdere centra om de werkzaamheid, veiligheid, PK en biomarkereffecten van intrathecaal toegediend RO7234292 te evalueren bij patiënten met manifeste HD. Ongeveer 660 patiënten zullen worden opgenomen in het onderzoek.

Na voltooiing van de screeningperiode worden patiënten willekeurig toegewezen in een verhouding van 1: 1: 1 om onderzoekstherapie te ontvangen door middel van IT-injectie, zoals beschreven in Tabel 1 van het protocol.

Om de studie geblindeerd en intact te houden, zullen patiënten in de RO7234292 Q16W-arm ook placebo krijgen (d.w.z. afwisselende doses van het actieve medicijn en placebo).

Patiënten ondergaan veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties, waaronder neurologische onderzoeken, vitale functies, ECG's, klinische laboratoriumtests, MoCA, C-SSRS, neuroimaging-beoordelingen (neurologische veiligheidssequenties)

en bijwerkingen, inclusief gelijktijdige medicatie, zoals beschreven in appendix 1 van het protocol.

Patiënten die de behandelingsperiode hebben voltooid, zullen terugkeren naar de kliniek voor een bezoek aan het einde van de behandeling in week 101. Patiënten zullen dan op individuele basis de optie krijgen om RO7234292 te ontvangen in een OLE-studie (BN40955) na voltooiing van de studie BN40423, op voorwaarde dat ze voldoen aan de criteria en dat de gegevens van het lopende RO7234292-programma de verdere ontwikkeling van het middel ondersteunt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden in een 1:1:1 ratio gerandomiseerd in één van de volgende drie armen: - RO7234292 om de 8 weken (Q8W) - RO7234292 om de 16 weken (Q16W) - placebo-arm. Patiënten in de RO7234292 Q16W-arm zullen ook placebo krijgen (d.w.z. afwisselende doses van het actieve medicijn en placebo). NB: Met ingang van 22 maart is de onderzoeksbehandeling voor patiënten definitief stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

RO7234292 is in beperkte mate onderzocht bij mensen; maximaal 9 maanden bij 46 proefpersonen (situatie op 30 januari 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.

Bijwerkingen of afwijkende laboratoriumuitslagen die gezien zijn na behandeling met RO7234292

- * Pijn na een ruggenprik (bij 17 proefpersonen) en andere klachten na een ruggenprik (bijvoorbeeld hoofdpijn en misselijkheid) (bij 7 proefpersonen). (dit werd bij de Q4W en Q8W behandelregimes beide evenveel gezien).
- * Vallen, tenminste eenmaal gedurende het onderzoek (werd bij 12 Q4W proefpersonen en 8 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 14 Q4W proefpersonen en 6 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 15 Q4W proefpersonen en 5 Q8W proefpersonen).
- * Ontsteking van de spinale zenuwwortels in de onderrug

(radiculopathie/radiculitis), wat kan leiden tot veranderde reflexen, motorische of sensorische symptomen (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).

In de proefpersoneninformatie worden tevens theoretische risico's benoemd extra informatie over voorvallen die plaatsvonden bij 2 proefpersonen. Daarnaast worden de potentiële risico's beschreven voor het ongeboren kind, en voor het ondergaan van de onderzoeksprocedures.

Naast de genoemde risico's, kunnen het onderzoeksmiddel en de onderzoeksprocedures nog andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 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 informed consent-formulier
- * Leeftijd van 25 tot en met 65 jaar
- * Manifest HD-diagnose, gedefinieerd als een diagnostisch betrouwbaarheidsniveau (DCL) score van 4
- * Onafhankelijkheidsschaal (IS) score ≥ 70
- * Genetisch bevestigde ziekte door direct DNA-onderzoek met een CAP-score >400 , berekend als volgt: $CAP = \text{Leeftijd} \times (\text{CAG-herhalingslengte} - 33,66)$
- * In staat om de woorden "rood", "blauw" en "groen" in de moedertaal te lezen
- * In staat om zonder een stok of rollator zonder hulp te lopen, en in het dagelijks leven rond te lopen zonder rolstoel, zoals vastgesteld bij screening en het baseline bezoek
 - o Bij lange afstand (bijv. > 50 meter) is het gebruik van rolstoelen voor het gemak of voor transfer toegestaan.
- * Body mass index 16-32 kg/m²; totaal lichaamsgewicht > 40 kg
- * In staat om MRI-scans, bloedafnames en lumbaalpuncties te ondergaan en te verdragen
- * Creatineklaring (CrCl) ≥ 60 ml / min (Cockcroft-Gault-formule)
- * Vermogen en bereidheid, naar het oordeel van de onderzoeker, om te voldoen aan alle aspecten van het protocol, inclusief het invullen van interviews en vragenlijsten voor de duur van het onderzoek
- * Vermogen en bereidheid, naar het oordeel van de onderzoeker, om een smartphone te dragen, een digitaal meetapparaat te dragen en op smartphones taken uit te voeren
- * Stabiele medische, psychiatrische en neurologische status gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan screening en op het moment van inschrijving
- * Geïnformeerde toestemming van een studiebegeleider voor deelname die voldoet aan alle criteria zoals gespecificeerd in protocol sectie 4.1.1.
- * Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: afspraak om zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap of anticonceptie te gebruiken, zoals gedefinieerd in protocol sectie 4.1.1.
- * Voor mannen: afspraak om af te zien van heteroseksuele gemeenschap of een condoom te gebruiken, en toestemming om geen sperma te doneren, zoals gedefinieerd in protocol paragraaf 4.1.1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geschiedenis van zelfmoordpoging of suïcidale gedachten met plan, die ziekenhuisbezoek en/of verandering in zorgniveau vereiste binnen 12 maanden voorafgaand aan screening
- * De huidige zelfmoordgedachten worden door de onderzoeker aangetoond door de C-SSRS. Als suïcidale gedachten aanwezig zijn, moet een risicobeoordeling worden uitgevoerd door een gekwalificeerd persoon uit de geestelijke gezondheidszorg om te beoordelen of het veilig is voor de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen.
- * Huidige actieve psychose, verwardheid of gewelddadig gedrag
- * Elke ernstige medische aandoening of klinisch significante laboratoriumwaarde-, of vitale functieafwijking of claustrofobie bij screening die, naar het oordeel van de onderzoeker, een veilige deelname van de patiënt in en voltooiing van het onderzoek zou verhinderen
- * Bij de onderzoeker bekende geschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal ECG dat klinisch significant is naar de mening van de onderzoeker, inclusief volledig linkerbundeltakblok, tweedegraads of derdegraads atrioventriculair hartblok of bewijs van een voorafgaand myocardinfarct
- * Klinische diagnose van levenslange chronische migraine
- * Zwanger of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- * Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatief serumzwangerschapstestresultaat hebben bij baseline en vervolgens een bevestigende urine zwangerschapstest voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van CSF of een geïmplanteerde CNS-katheter
- * Positief voor hepatitis C-virus (HCV) antilichaam of hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) bij screening
- * Bekende hiv-infectie
- * Huidig of voorafgaand gebruik van een antisense oligonucleotide (inclusief klein interfererend RNA)
- * Huidig of eerder gebruik van antipsychotica voorgeschreven voor een primaire onafhankelijke psychosestoornis (d.w.z. schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis type I, ernstig met psychotische kenmerken), cholinesteraseremmers, memantine, amantadine of riluzol binnen 12 weken na aanvang van de onderzoeksbehandeling
- * Huidig gebruik van antipsychotica voor motorische symptomen of stemmingsstabilisatie (d.w.z. prikkelbaarheid of agressief gedrag) en/of tetrabenazine, valbenazine of deutetabenazine in een dosis die ten minste 12 weken voorafgaand aan de screening niet stabiel geweest is of naar verwachting zal veranderen tussen screening en start van de behandeling
- * Huidig gebruik van supplementen (bijv. Co-enzym Q10, vitamines, creatine) in

een dosis die niet heeft stabiel is geweest gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening of naar verwachting zal veranderen tijdens de studie

- * Huidig gebruik van een antidepressivum of benzodiazepine in een dosis die niet stabiel is geweest voor minstens 12 weken voorafgaand aan screening of waarvan verwacht wordt dat die zal veranderen tussen screening en aanvang van de behandeling

- * Behandeling met onderzoekstherapie binnen 4 weken of 5 geneesmiddel-eliminatiehalfwaardetijden voorafgaand aan screening, welke van beide het langst is

- * Antiplatelet of anticoagulante therapie binnen 14 dagen voorafgaand aan screening of verwacht gebruik tijdens het onderzoek, inclusief maar niet beperkt tot aspirine (tenzij * 81 mg/dag), clopidogrel, dipyridamol, warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban

- * Geschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie

- * Het aantal bloedplaatjes is minder dan de ondergrens van normaal

- * Bloedplaatjesaantallen tussen 125.000 en 150.000 mm³ zijn toegestaan zolang als de onderzoeker bevestigt dat er geen bewijs is van huidige bloedingsdiathese of coagulopathie.

- * Geschiedenis van gentherapie, celtransplantatie of een experimentele hersenoperatie

- * Gelijktijdige of geplande deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek, inclusief expliciete farmacologische en niet-farmacologische interventies (bijv. lumbale punctie). Observationele studies (bijv. ENROLL-HD prospectieve studie) zijn aanvaardbaar.

- * Drugs en/of alcoholmisbruik, pf psychologische of lichamelijke afhankelijkheid daarvan, binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening, volgens het oordeel van de onderzoeker

- * Slechte perifere veneuze toegang

- * Scoliose of spinale deformiteit of een operatie waarbij IT-injectie niet haalbaar is in een poliklinische setting die mogelijk interfereert met de distributie van RO7234292 naar de neuraxis.

- * Een infectie waarbij orale of IV-antibiotica nodig zijn binnen 14 dagen voorafgaand aan screening of voorafgaand aan de randomisatie

- * Antiretrovirale medicijnen, inclusief antiretrovirale medicatie die als profylaxe wordt genomen binnen 12 maanden na studie inclusie

- * Maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, behalve basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of het carcinoom in situ van de baarmoederhals die met succes is behandeld

- * Bestaande intra-axiale of extra-axiale hersenlaesie (bijv. Tumor, arterio-veneuze misvorming) zoals beoordeeld door een centraal leesbare MRI-scan tijdens de screeningperiode

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
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:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
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:	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:	26-04-2021
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	EUCTR2018-002987-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03761849
CCMO	NL68007.000.19

Resultaten