

Een fase 1b, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie, gevolgd door een open-label extensie, om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van DNL343 te bepalen bij deelnemers met amyotrofische laterale sclerose

Gepubliceerd: 15-06-2021 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Primair • Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere orale doses DNL343 bij deelnemers met ALS
Secundair • Om de farmacokinetiek van DNL343 in plasma te karakteriseren na enkelvoudige en meervoudige orale doses • Om de concentratie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56265

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DNL343 in proefpersonen met ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 1b, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde ... 24-05-2025

ALS, Amyotrofische Laterale Sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Denali Therapeutics Inc

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, DNL343, PD, PK

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)

gedurende de dubbelblinde periode

Secundaire uitkomstmaten

- DNL343 PK-parameters, waaronder, maar niet beperkt tot, maximale concentratie (C_{max}), tijd om maximale concentratie te bereiken (t_{max}), dalconcentratie (C_{dal}) en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van tijd nul tot 24 uur (AUC₀₋₂₄)
- CSF-tot-plasmaconcentratieverhouding

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase 1b-studie bij minimaal 30 en maximaal 45 deelnemers met ALS om de verdere ontwikkeling van DNL343 bij ALS mogelijk te maken. Het belangrijkste doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van DNL343 te onderzoeken wanneer het oraal als meerdere doses wordt toegediend aan deelnemers met ALS. De studie zal ook de PK en PD van DNL343 onderzoeken, om te bepalen of DNL343 invloed heeft op biomarkers gerelateerd aan neurodegeneratie en ALS pathofysiologie (inclusief ISR-genen en eiwitten). De gegevens van deze

studie zullen bijdragen aan de dosiskeuze en het ontwerp van toekomstige klinische studies voor deelnemers met ALS.

Doel van het onderzoek

Primair

- Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere orale doses DNL343 bij deelnemers met ALS

Secundair

- Om de farmacokinetiek van DNL343 in plasma te karakteriseren na enkelvoudige en meervoudige orale doses
- Om de concentratie van DNL343 in cerebrospinale vloeistof (CSF) te karakteriseren na meerdere orale doses

Onderzoeksopzet

Maximaal 45 deelnemers met ALS worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1:1 om DNL343 100 mg, DNL343 200 mg of placebo eenmaal daags (QD) (poeder-in-capsuleformulering en wanneer beschikbaar granulaat-in-capsuleformulering) gedurende 28 dagen te ontvangen naast de standaard -of-care behandelingen tijdens de dubbelblinde periode van het onderzoek. Er zijn minimaal ongeveer 30 deelnemers nodig om de dubbelblinde periode te voltooien. Na de dubbelblinde periode hebben in aanmerking komende deelnemers de mogelijkheid om door te gaan naar een open label extensie (OLE)-periode, waarin ze DNL343 200 mg QD ontvangen gedurende ≤ 18 maanden. De dosis DNL343 van 200 mg QD in de OLE-periode kan worden verlaagd op basis van de veiligheid en verdraagbaarheid van DNL343 in de dubbelblinde periode of OLE-periode van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Onderzoeksinterventies: DNL343 en bijpassende placebo (als poeder-in-capsule en wanneer beschikbaar als granulaat-in-capsules of granulaat ofwel gereconstitueerd in water voor orale of voedingssonde of gelijktijdig toegediend met zacht voedsel)
- Voorgestelde doses: 100 en 200 mg QD voor een dubbelblinde behandelingsperiode; 200 mg QD voor OLE-behandelingsperiode
- Toedieningsweg: oraal of voedingssonde

Inschatting van belasting en risico

De voordelen en risico's van behandeling met DNL343 bij deelnemers met ALS zijn niet vastgesteld. Op basis van het werkingsmechanisme van DNL343 kan remming van de ISR therapeutisch voordeel bieden aan deelnemers met ALS. De risico's van behandeling met DNL343 zijn gebaseerd op uitgebreide evaluatie in niet-klinische onderzoeken en evaluatie in klinische onderzoeken bij ongeveer 85 tot 87 gezonde deelnemers om het veiligheidsprofiel te karakteriseren. De

potentiële risico's van deelname aan het huidige onderzoek zijn voornamelijk die welke verband houden met bijwerkingen van de studie-interventie en studieprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Denali Therapeutics Inc

Oyster Point Blvd. 161
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Denali Therapeutics Inc

Oyster Point Blvd. 161
South San Francisco CA 94080
US

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 moeten voldoen aan alle volgende criteria voor toelating tot de studie:

4 - Een fase 1b, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde ... 24-05-2025

1. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen en mannen van 18 tot 80 jaar, inclusief
2. BMI van 18 t/m 35 kg/m²
3. Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven (via wettelijk bevoegde vertegenwoordiger is aanvaardbaar) voor deelname aan het onderzoek
4. In staat om te communiceren met de onderzoeker en het personeel
5. Bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek, inclusief geplande bezoeken, studiebeperkingen, laboratoriumtests en alle andere studie procedures
6. Vrouwen moeten operatief zijn gesteriliseerd (hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale afbinding van de eileiders; juiste documentatie vereist) ≥ 3 maanden voorafgaand aan de dosering (plaatsing van de Essure-eileidersspiraal wordt niet geaccepteerd als chirurgische sterilisatie vanwege het hoge percentage failure rates), of postmenopauzaal zijn (amenorroe gedurende ≥ 12 opeenvolgende maanden vóór toediening, met een follikelstimulerend hormoon [FSH]-niveau van > 40 IE/L bij screening).
7. Voor mannen: bij seks met een vrouw die zwanger kan worden (WOCBP), moeten zowel de mannelijke deelnemer als zijn vrouwelijke partner zeer effectieve anticonceptie gebruiken, bestaande uit twee vormen van anticonceptie, waarvan er één een mannelijke barrièremethode moet zijn, zoals als latex- of polyurethaancondoom, vanaf het begin van de dosering, gedurende de hele onderzoeksperiode en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksinterventie. Zie rubriek 10.6 van het protocol voor anticonceptierichtlijnen voor vrouwelijke partners.
8. Voor mannen: De deelnemer mag op geen enkel moment vanaf het begin van de dosering, tijdens de onderzoeksperiode en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksinterventie spermadoneren.
9. Diagnose van door het laboratorium ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve (sporadische offamiliale) ALS volgens de herziene diagnostische onderzoekscriteria van El Escorial World Federation of Neurology (Ludolph et al. 2015)
10. Volgens aantal jaren sinds het begin van de symptomen:
 - a. ≤ 3 jaar (ongeveer 80% of meer van de deelnemers)
 - b. > 3 tot ≤ 4 jaar (gemaximeerd op ongeveer 20% van de deelnemers)
11. SVC $> 50\%$ voorspeld, gemeten binnen 28 dagen na screening (geforceerde vitale capaciteit bij screening ook acceptabel)
12. Als de deelnemer lokaal goedgekeurde ALS-behandelingen ondergaat, moet aan de volgende richtlijnen worden voldaan:
 - a. Als de deelnemer riluzol gebruikt, moeten de doses stabiel zijn gedurende ≥ 42 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie; Van de deelnemer wordt verwacht dat hij gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek op een stabiel regime blijft. Deelnemers die binnen 42 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis van de onderzoeksinterventie begonnen of veranderden van medicatiedoses, kunnen opnieuw worden gescreend na dosisstabilisatie.
 - b. Als de deelnemer een andere lokaal goedgekeurde ALS-behandeling gebruikt naast riluzol (bijv. edaravone), moeten de doses stabiel zijn gedurende ≥ 21

dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie; van de deelnemer wordt verwacht dat hij gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek op een stabiel regime blijft. Voor edaravone betekent een stabiel behandelingsschema voltooiing van ten minste de eerste 14 dagen van de behandeling tijdens de eerste behandelingscyclus met de bedoeling om de behandelingscycli voort te zetten tijdens de dubbelblinde periode. Deelnemers die binnen 21 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis van de onderzoeksinterventie begonnen of veranderden van medicatiedosering, kunnen opnieuw worden gescreend na dosisstabilisatie.

13. Doses van andere chronisch voorgeschreven medicijnen moeten 14 dagen voorafgaand aan de eerstedosering van het onderzoeksmiddel stabiel zijn; Van de deelnemer wordt verwacht dat hij gedurende het dubbelblinde deel van het onderzoek op een stabiel regime blijft. Deelnemers die binnen 14 dagen voorafgaand aan de geplande eerstedosering van het onderzoeksmiddel medicatiedoses hebben gestart of gewijzigd, kunnen na dosisstabilisatie opnieuw worden gescreend.

14. Voor de dubbelblinde periode van het onderzoek moet de deelnemer in staat zijn de interventie capsules van het onderzoek door te slikken.

15. Voor de OLE-periode van het onderzoek mogen deelnemers alleen deelnemen als ze de dubbelblinde behandelingsperiode tot dag 28 en de laatste onderzoeksbehandeling (dag 28) procedures hebben voltooid, geen onopgeloste TEAE's van klinisch belang hebben en doorgaan om te voldoen aan de criteria om in aanmerking te komen voor het onderzoek (behalve de eis van het begin van de symptomen < 3 jaar en het kunnen slikken van studie-interventie capsules) op het moment van binnenkomst in de OLE-periode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van deelname aan de studie:

1. Elke voorgeschiedenis van onstabiele of slecht gecontroleerde psychiatrische, endocriene, pulmonale, cardiovasculaire, gastro-intestinale, lever-, pancreas-, nier-, metabolische, hematologische, immunologische of allergische aandoeningen of andere ernstige aandoeningen. Goed gecontroleerde aandoeningen zijn toegestaan als de onderzoeker en de sponsor hiermee instemmen.
2. Positieve serum zwangerschapstest of momenteel zogen of borstvoeding geven.
3. Geschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar, behalve volledig gereseceerd basaalcelcarcinoom of andere maligniteiten met een laag risico op herhaling, afhankelijk van de overeenkomst tussen de onderzoeker en de Medical Monitor
4. Geschiedenis van klinisch significante neurologische aandoeningen anders dan ALS, waaronder beroerte, significante cognitieve stoornissen of toevallen binnen 5 jaar na de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, of hoofdtrauma met bewustzijnsverlies, beoordeeld door een arts, binnen 1 jaar voor de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.

5. Voorgeschiedenis van ernstige bijwerking of ernstige overgevoeligheid voor twee of meer geneesmiddelklassen of klinisch significante voorgeschiedenis van eerdere allergie of overgevoeligheid voor DNL343 of een van de hulpstoffen in het DNL343-geneesmiddel
6. Geschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid voor lokale anesthetica die kunnen worden gebruikt voor LP (bijv. lidocaïne)
7. Criteria hebben die een LP zouden uitsluiten, zoals een lokale infectie op de plaats van de LP, $< 100 \text{ GI/L}(100.000/\text{mm}^3)$ bloedplaatjes of klinisch significante stollingsafwijkingen of significante actieve bloeding, of behandeling met een antistollingsmiddel of meer dan twee plaatjesaggregatieremmers
8. Geschiedenis van klinisch significante rugpathologie en/of rugletsel (bijv. degeneratieve ziekte, spinalemisvorming of spinale chirurgie) of ernstige ademhalingsproblemen die tot complicaties of technische problemen met de LP kunnen leiden. Deelnemers met ALS die vanwege ademhalingsmoeilijkheden geen lumbaal punctie inbuikligging of zijligging kunnen verdragen, kunnen de procedure in rechtop zittende positie ondergaan als deze positie ademhalingsproblemen verminderd.
9. Huidige significante psychiatrische stoornis, zelfmoordgedachten in de afgelopen 6 maanden zoals beoordeeld door de Baseline/Screening-versie van de C-SSRS (een "ja" antwoord op vraag 1 of 2 in de sectie Suïcidalegedachten kan aanvaardbaar zijn in afwachting van de onderzoeker en sponsor overeenstemming met de medische monitor en de Intensity of Ideation-scores zijn 2 of lager), of een levenslange zelfmoordpoging (een "ja" antwoord op vraag 4 of 5 in het gedeelte Suïcidale ideatie of een Intensity of Ideation-score van 4 of 5) bij screening. Een levenslange zelfmoordpoging of een score van 4 of 5 op de Intensiteit van Ideatie > 5 jaar kan worden toegestaan in afwachting van beoordeling door de onderzoeker en de Sponsor.
10. Geschiedenis van alcoholisme, drugsmisbruik of drugsverslaving in de afgelopen 12 maanden Opmerking: deelnemers die positief testen op drugs die zijn opgenomen in het urinegeneesmiddelscherm (zie paragraaf 10.2), kunnen naar goeddunken van de onderzoeker deelnemen.
11. Bewijs van leverfunctiestoornis, waaronder alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine $> 1,5 \times$ ULN bij screening of baseline. Patiënten met het syndroom van Gilbert zonder bewijs van leverinsufficiëntie kunnen worden ingeschreven.
12. Geschiedenis van klinisch significante nierinsufficiëntie of een geschatte glomerulaire filtratie snelheid (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bij screening, zoals geschat met de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-vergelijking
13. Andere klinische laboratoriumtestwaarden buiten het normale bereik bij screening of baseline, tenzij beoordeeld door de onderzoeker als klinisch niet-significante waarden
14. Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) (positief hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc] met negatief hepatitis B-DNA is acceptabel), of hepatitis C-virus (HCV) (behandelde/opgeloste hepatitis C met negatieve polymerase kettingreactie [PCR] RNA is toegestaan

(zie sectie 10.2 van het protocol)

15. SBP in rugligging < 90 of > 160 mm Hg, diastolische bloeddruk in rugligging (DBP) < 40 of > 95 mm Hg, HR < 40 of > 110 slagen per minuut (bpm), of verhoogde lichaamstemperatuur ($^{\circ}$ 100,4 $^{\circ}$ F [38 $^{\circ}$ C]) bij screening of baseline. BP- en HR-metingen mogen één keer worden herhaald als de initiële metingen als atypisch worden beschouwd voor de deelnemer. Deelnemers met gecontroleerde hypertensie op een stabiel medisch regime gedurende > 30 dagen kunnen worden ingeschreven in afwachting van het oordeel van de onderzoeker.

16. Geschiedenis of aanwezigheid van een klinisch significante ECG-afwijking, inclusief, maar niet beperkt tot, volledig linker bundeltakblok, tweede- of derdegraads hartblok, klinisch significant T-topafwijkingen of andere afwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, de deelnemer in gevaar brengen en/of een nauwkeurige interpretatie van hartintervallen uitsluiten (bijv. PR, QT, QRS)

17. QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met de methode van Fridericia (QTcF) > 450 ms bij mannelijke deelnemers, > 470 ms bij vrouwelijke deelnemers, of QRS > 120 ms aangetoond in ≥ 2 ECG's die > 30 minuten na elkaar zijn opgenomen. ECG-afwijkingen als gevolg van rechterbundeltakblok en afwezigheid van andere significante hartziekte of als gevolg van een pacemaker kunnen acceptabel zijn in afwachting van overeenstemming van de onderzoeker en de Sponsor Medical Monitor.

18. Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek of gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek (binnen 42 dagen [of 6 maanden voor biologische geneesmiddelen] vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddelen daarna). Deelnemers die hebben deelgenomen aan een ander onderzoek of onderzoeksgeneesmiddelen hebben gebruikt binnen 42 dagen (of 6 maanden voor biologische geneesmiddelen) vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, kunnen opnieuw worden gescreend nadat dit tijdvak is verstreken. Deelnemers die op enig moment hebben deelgenomen aan experimentele gentherapie of celtherapie zijn uitgesloten van deze studie.

19. Gebruik van geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare medicijnen (inclusief kruidengeneesmiddelen zoals sint-janskruid) die matige of sterke CYP3A4/5-inductoren of -remmers zijn binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) van de eerste toediening van de dosis of het verwachte gebruik tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode (zie rubriek 6.5.1 van het protocol)

Opmerking: niet-systemische medicatie (bijv. lokale medicatie die waarschijnlijk geen betekenisvolle plasmablootstelling oplevert), subcutane lidocaïne, paracetamol/acetaminofen, cafeïne voor de behandeling van post-LP-hoofdpijn en medicatie die nodig is om AE's en medische noodgevallen te behandelen, zijn toegestaan. Andere medicijnen kunnen worden toegestaan met de gezamenlijke instemming van de onderzoeker en de sponsor.

20. Gebruik van voorgeschreven of OTC-medicatie die gevoelige CYP3A4/5-substraten zijn met een smalle therapeutische index binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) na de eerste toediening van de dosis of verwacht gebruik tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode (zie rubriek 6.5.1 van het protocol)

21. Gebruik van voorgeschreven of vrij verkrijgbare medicijnen die substraten zijn voor BCRP, OATP1B1, of OAT3 transporters en een smalle therapeutische index hebben binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (welke van de tweelanger is) van de eerste toediening van de dosis of verwacht gebruik tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode (zie rubriek 6.5.1)

2

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-08-2021
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DNL343
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2024
Soort:	Amendement

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	EUCTR2021-001766-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05006352
CCMO	NL77969.056.21