

Open-label eerste onderzoek bij de mens dat bestaat uit meerdere delen met LMI070 drank bij baby's met type 1 spinale spieratrofie

Gepubliceerd: 24-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK), farmacodynamiek (FD) en werkzaamheid te evalueren; en de maximaal getolereerde dosis (Maximum Tolerated Dose; MTD) en het optimale doseringsschema te schatten van...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLMI070X2201

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

motor neuron ziekte, ziekte van Werdnig-Hoffmann

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Effectiviteit, LMI070, Type 1 Spinale spieratrofie, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten Deel 1:

Lichamelijk onderzoek: Screening, D1 - D85 + EOS

Vital signs: Screening, D1 - D85 + EOS

ECG: Screening, D1, D8, D85 + EOS

Veiligheid: Screening, Baseline, D3, D8, D15, D29, D43, D57, D71, D85 + EOS

Bijwerkingen: Alle bezoeken

Primaire eindpunten Deel 2:

Lichamelijk onderzoek: Screening, Baseline, D1 - D88 + EOS

Vital signs: Screening, Baseline, D1 - D88 + EOS

ECG: Screening, D1, D8, D88 + EOS

Veiligheid: Screening, Baseline, D8, D15, D2, D29, D36, D43, D50, D57, D64,

D71, D88 + EOS

Bijwerkingen: Alle bezoeken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten Deel 1:

PK: D1 (Pre-dosis + 1, 2, 4, 8 en 24 uur na toediening), D2, D3, D5, D8, D29,

D43

Echografie: Baseline, D85 + EOS

Groei metingen: Screening, D1, D8-D85 + EOS

Ademhalingsfunctie: Baseline, D8-D85 + EOS

CHOP-PLAN: Baseline, D36, D85 + EOS

Secundaire eindpunten Deel 2:

PK: D1 (Dalconcentraties + 1, 2, 4, 8 en 24 uur na toediening), D2, D3, D5, D8, D29, D43, D57 (Dalconcentraties + 2, 4, 8 en 24 uur na -dose), D59, D62

Echografie: Baseline, D88 + EOS

Groei metingen: Screening, D1, D8-D57, D64, D71, D88 + EOS

Longfunctie: Baseline, D8-D57, D64, D71, D88 + EOS

CHOP-PLAN: Baseline, D15, D36, D57, D88 + EOS

CMAF: Baseline, D88 + EOS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale spieratrofie (SMA) type 1 is een dodelijke ziekte bij baby*s. Deze baby*s hebben een tekort aan het belangrijke survival eiwit SMN, dat betrokken is bij de ontwikkeling van motor neuronen in het ruggenmerg. In diermodellen is aangetoond dat orale toediening van LMI070 de productie van het eiwit SMN in het ruggenmerg verhoogd, en heeft geleid tot een verlenging van de overleving in een zeer ernstig muismodel met de SMA mutatie. Bovendien laat één enkele orale LMI070 dosis in preklinische modellen een verhoogde regulatie van het SMN eiwit in het ruggenmerg zien, tot 7 dagen na inname. Hoewel LMI070 bij hoge doseringen een potentiële toxiciteit heeft, wordt LMI070 ondanks de risico's geïntroduceerd bij baby*s met SMA type 1. Deze patiënten hebben mogelijk het meeste voordeel bij behandeling met orale LMI070. De bekende risico's (beenmergsuppressie en gastro-intestinale stoornissen) zijn controleerbaar, beheersbaar en omkeerbaar. Daarnaast, gebaseerd op preklinische studies, kan de toxiciteit van LMI070 worden gereguleerd of worden beperkt door de intermitterende toediening.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK), farmacodynamiek (FD) en werkzaamheid te evalueren; en de maximaal getolereerde dosis (Maximum Tolerated Dose; MTD) en het optimale doseringsschema te schatten van oraal toegediend LMI070 bij patiënten met type 1 SMA.

Primair:

Deel 1:

De veiligheid en verdraagbaarheid van toenemende wekelijkse doses te bepalen en de MTD van oraal/enteraal LMI070 bij baby's met type 1 SMA te schatten.

Deel 2:

De veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere dosisschema's van oraal/enteraal LMI070 te evalueren gedurende 12 weken bij patiënten met type 1 SMA.

Secundair:

Deel 1:

- De farmacokinetiek van LMI070 in het serum evalueren na één dosis en herhaalde doses van LMI070.
- Het effect van LMI070 op de spier evalueren op basis van echografie.
- Het effect van LMI070 op groeiparameters evalueren
- Het effect van LMI070 op de ademhalingsfunctie evalueren
- Het effect van LMI070 op de motorische ontwikkeling van de baby evalueren.

Deel 2:

- De werkzaamheid van LMI070 op mijlpalen van de motoriek en ontwikkeling evalueren
- De werkzaamheid van LMI070 op de samengestelde actiepotentiaal (compound muscle action potential; CMAP) van de nervus ulnaris evalueren (optioneel)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, open-label, first-in-human, proof-of-concept onderzoek met meerdere delen bij baby's met type 1 spinale spieratrofie, om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK), farmacodynamiek (FD) en werkzaamheid van oraal toegediend LMI070 te evalueren.

In dit onderzoek worden alleen patiënten ingeschreven met type 1 SMA met 2 kopieën van het SMN2-gen.

In deel 1 van het onderzoek krijgen de patiënten eenmaal per week LMI070 tot de MTD is bepaald. Er wordt een Bayesiaans logistisch regressiemodel (BLRM) met escalatie met overdosiscontrole (escalation with overdose control; EWOC) gebruikt om de dosisniveaus te bepalen (zal worden gebruikt voor elke dosisesescalatie). De beslissing om dosisesescalatie toe te passen in de volgende

cohort wordt genomen nadat er veertien dagen na de eerste dosis veiligheidsgegevens zijn verzameld (DLT-venster [dosis-limiterende toxiciteit; DLT] van 14 dagen). De FK wordt gebruikt om de wash-out van LMI070 te bevestigen, teneinde accumulatie van de stof te vermijden. De gegevens worden gebruikt om het FK model verder te ontwikkelen. Als uit de FK gegevens blijkt dat accumulatie mogelijk is, kan de doseringsfrequentie worden verlaagd; omgekeerd kan de doseringsfrequentie worden verhoogd als de blootstelling aan het geneesmiddel lager is dan verwacht.

Voor deel 1 wordt ervan uitgegaan dat patiënten die 13 weken behandeling afmaken het onderzoek hebben afgerond. Ze kunnen echter verder worden behandeld als Novartis, de onderzoeker en de onafhankelijke commissie (Data Monitoring Committee; DMC) het erover eens zijn dat dit in het belang is van de patiënt. In deel 2 van het onderzoek worden nieuwe patiënten ingesloten in één van maximaal 3 wekelijkse doseringsschema's (meerdere doses per week) gedurende 12 weken om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen. De patiënten kunnen verder worden behandeld als Novartis, de onderzoeker en de DMC het erover eens zijn dat dit in het belang is van de patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Meerdere doseringen oraal/enteraal LMI070.

Inschatting van belasting en risico

Nadelen van meedoen is de kans op bijwerkingen van LMI070 en ongemakken van onderzoeksprocedures.

Tot de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie behoren:

- Braken en diarree
- Vermoeidheid en lusteloosheid
- Verhoogd risico op infecties, vooral van de luchtwegen
- Bloeding van het maag-darmkanaal.

De volgende onderzoekstesten kunnen de genoemde risico's met zich meebrengen.

- Bloed prikken; lokale pijn, blauwe plek, korstje, infectie.
- Voor de toediening van de medicatie wordt een voedingssonde geplaatst; infectie, bloeding, onaangenaam gevoel in de mond, neus en maag, hoesten en niezen, terugstromen van maaginhoud, huidirritatie door de pleister of het plaksel en hinder bij het ademen door het inbrengen of langer laten zitten van de sonde
- Metingen polszenuw (optionele procedure); zenuwletsel, infectie, bloeding, pijn en een onaangenaam gevoel in het gebied rond de arm.

Interventie:

Lichamelijk onderzoek: 15x

Hoofd- en borstomvang en BSA: 15x

Lengte en gewicht: 15x

Bloeddruk, pols, lichaamstemperatuur en ademfrequentie: 19x

Urineonderzoek (algehele gezondheid en biomarker onderzoek): 10x
Haaronderzoek (biomarker onderzoek): 2x
Beoordelen spierfunctie: 4x
ECG: 5x
Longfunctie: 14x
Echografie: 3x
Bijhouden van dagboekje bijwerkingen: Gedurende behandelperiode.
Bloedonderzoek: 17x

Optioneel:
Metingen polszenuw: 3x
Extra bloedonderzoek afweer: 1x

Naast medicatie nodig voor de behandeling van bijwerkingen en de voortzetting van de standaard behandeling voor SMA, mag naast LMI070 geen andere medicatie worden genomen totdat de allerlaatste studie procedure is uitgevoerd. Er is wel sprake van verboden medicatie (chronische behandeling voor SMA) gespecificeerd in tabel 5.1 van het protocol (pagina 34). Deze medicatie kan namelijk interfereren met de studie resultaten (zie protocol pagina 34 voor details). Geen van deze medicatie wordt echter beschouwd als standaard behandeling voor SMA aangezien deze medicatie niet is geregistreerd voor behandeling van SMA.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Schriftelijke toestemming van de ouders/voogd voordat er onderzoeksprocedures worden uitgevoerd.
- Type 1 SMA, klinisch gediagnosticeerd (ontstaan van symptomen <6 maanden) en genetisch bevestigd (homozygote deletie of mutatie van SMN1-gen) plus 2 kopieën van SMN2.
- Goede ondersteunende zorg en is stabiel gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan de screening.
- Leeftijd bij screening tussen 1 en 7 maanden $\pm$ 2 weken.
- Moet in staat zijn aan te tonen dat beide biceps sterker zijn dan de zwaartekracht.
- Moet een voedingssonde hebben of instemmen met de plaatsing daarvan voor enterale toegang via een nasogastrische (NG), nasojejunale (NJ), percutane gastrostomie (PEG) of percutane jejunostomiesonde (PEJ).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van andere onderzoeksmiddelen binnen 14 dagen.
- Andere neurologische, neuromusculaire of genetische aandoeningen dan SMA.
- Anemie (Hb <8 g/dl), leukopenie (absolute neutrofielentelling < 2000/ml) of trombocytopenie (< 100.000/ml).
- Leverinsufficiëntie (ASAT of ALAT > 1,5 x bovengrens van de normaalwaarde; totale bilirubine > bovengrens van de normaalwaarde).
- Nierinsufficiëntie (eGFR < 80 ml/min).
- Klinisch significante afwijkingen in parameters van de hematologie of klinische chemie bij de screening, zoals beoordeeld door de onderzoeker van het centrum, die de proefpersoon ongeschikt zouden maken voor inclusie.

- Hypoxemie (zuurstofverzadiging wakker <92% of zuurstofverzadiging in slaap <91% zonder ondersteuning van een beademingsapparaat) of orale suctie >2 keer per dag nodig
- Aanwezigheid van een onbehandelde of onvoldoende behandelde actieve infectie waarvoor een systemische antivirale of antibacteriële behandeling nodig is op enig moment tijdens de screeningperiode.
- Een medisch onstabiele aandoening, met uitzondering van SMA, waaronder cardiomyopathie, leverinsufficiëntie, nieraandoening, endocriene stoornis, maag-darmstelselaandoeningen, prematuur geboren (<32 weken zwangerschap), stofwisselingsstoornissen, ernstige ademhalingsproblemen en belangrijke hersenafwijkingen of hersenletsel waaronder hypoxisch-ischemische encefalopathie.
- Huidige medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker van het centrum de uitvoering en beoordelingen van het onderzoek zou verstoren. Voorbeelden hiervan zijn een medische handicap (met uitzondering van SMA) die de beoordeling van de veiligheid zou verstoren of het vermogen van de proefpersoon om onderzoeksprocedures te ondergaan negatief zou beïnvloeden, waaronder evaluatie aan de hand van de CHOP-INTEND motoriekschaal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LMI070
Generieke naam:	LMI070

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen

Datum: 26-02-2015

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2014-002053-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02268552
CCMO	NL50648.000.14