

Een wereldwijd, fase 1/2, open-label, dosisoptimalisatie-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van mRNA 3705 bij deelnemers met geïsoleerde methylmalonacidurie als gevolg van methylmalonyl-CoA mutase-deficiëntie

Gepubliceerd: 15-07-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502492-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair • Deel 1: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van mRNA*3705 toegediend via intraveneuze (IV) infusie aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metabolestoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55911

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1/2-onderzoek naar mRNA-3705 bij deelnemers met geïsoleerde MMA

Aandoening

- Metabolestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Deficiëntie van het enzym methylmalonyl-co-enzym A (CoA) mutase (MUT), geïsoleerde methylmalonacidurie, MMA

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ModernaTX, Inc.

Overige ondersteuning: ModernaTx;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: geïsoleerde methylmalonacidurie, MMA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Deel 1: Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment*emergent adverse events, TEAE's), waaronder aan het onderzoeksgeneesmiddel gerelateerde en niet-gerelateerde TEAE's, ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) en TEAE's die leiden tot stopzetting van de behandeling
- Deel 2: Jaarlijkse frequentie van MDE's na 12 maanden behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

- Verandering in methylmalonzuurniveaus in plasma vanaf de baseline (vóór de dosering) tot na de dosering, gemeten na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA*3705
- Schatting van FD-parameters na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA*3705, waaronder maximaal waargenomen effect (Emax), het gebied onder de effectcurve (AUEC) en duur van respons
- Verandering in plasma 2*metylcitrinezuurniveaus (2-MC) ten opzichte van de

baseline (niveaus voor de dosis) in niveaus gemeten na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA*3705

- Schatting van de PK-parameters van hMUT mRNA, waaronder, maar niet beperkt tot, maximale waargenomen concentratie (C_{max}), tijd van C_{max} (T_{max}), gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC), terminale eliminatiehalfwaardetijd (t*), totale lichaamsklaring (CL) en distributievolume (V_z)
- Aanwezigheid en titers van anti-PEG antilichamen

Deel 2:

Effectiviteit:

- Verandering in de bloedspiegels van methylmalonzuur
- Jaarlijkse frequentie van MMA-gerelateerde ziekenhuisopnames na 12 maanden van behandeling
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de voorgeschreven eiwitinname (g/kg/dag en %ADH)
- Verander van basislijn in:
 - PedsQL* en PedsQL* Family Impact-module
 - MMAPAQ-PSS
 - IGA-I en IGA-S

Veiligheid

- Incidentie en ernst van TEAE's
- Incidentie en ernst van SAE's
- Incidentie en ernst van AESI's (bijv. IRR en overgevoeligheid)

- Incidentie en ernst van TEAE's die leiden tot stopzetting van de behandeling
- Aanwezigheid en titers van ADA's tegen PEG (anti-PEG) en hMUT (anti-hMUT)
- Schatting van PK-parameters van hMUT (anti hMUT) mRNA's inclusief C_{max}, t_{max}, AUC, t*, CL, V_z en V_{ss}
- Meting van SM-86 na eenmalige en herhaalde dosering

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geïsoleerde MMA wordt veroorzaakt door een verandering in een van genen, het methylmalonyl-CoA mutase (MUT)-gen. Het MUT-gen geeft instructies voor het maken van een enzym dat verantwoordelijk is voor de juiste afbraak van bepaalde eiwitten en vetten. Wanneer dit enzym ontbreekt of niet goed werkt, maakt dit het voor de cellen moeilijker om voedsel in energie om te zetten en leidt het tot een ophoping van bepaalde stoffen die de cellen kunnen beschadigen, wat het geval is bij MMA.

Het onderzoek zal een nieuw geneesmiddel testen, mRNA-3705. Dit is ontworpen om de cellen binnen te dringen en ze in staat te stellen een enzym te maken dat werkt.

Het mRNA-3705 is nog door geen enkele overheidsdienst voor gezondheidszorg goedgekeurd. Het kan alleen worden gebruikt in een onderzoek. Andere mRNA-geneesmiddelen zijn getest bij mensen. Dit onderzoek is de eerste keer dat mRNA-3705 bij mensen wordt getest.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502492-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- Deel 1: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van mRNA*3705 toegediend via intraveneuze (IV) infusie aan deelnemers met geïsoleerde methylmalonzuuremie (MMA) als gevolg van methylmalonyl*coenzyme A-mutase (MUT) deficiëntie
- Deel 2: Evaluer de werkzaamheid van mRNA-3705 zoals bepaald door defrequentie van MDE's in vergelijking met de zorgstandaard

Secundair

Deel 1:

- Het karakteriseren van de farmacodynamische (FD) respons op mRNA*3705 zoals bepaald door veranderingen ten opzichte van de baseline in de meting van methylmalonzuur in plasma na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA*3705
- Het karakteriseren van de veranderingen ten opzichte van de baseline in de niveaus van 2-methylcitrinezuur (2*MC) in plasma na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA*3705
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van menselijk MUT (hMUT) messenger ribonucleïnezuur (mRNA) na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA-3705
- Het beoordelen van de aanwezigheid en vorming van antilichamen tegen polyethyleenglycol (PEG) (antilichamen tegen het geneesmiddel [ADA's])

Deel 2:

- Het karakteriseren van de farmacodynamische (FD) respons op mRNA*3705 zoals bepaald door veranderingen ten opzichte van de baseline in de meting van methylmalonzuur in bloed
- Evaluer de werkzaamheid van mRNA-3705 als beoordeeld door MMA-gerelateerd ziekenhuisopnames
- Evaluer de voorgeschreven eiwit inname
- Evaluer de patiëntgerichte uitkomst beoordelingen op tekenen, symptomen, kwaliteit van leven en algehele beoordeling
- Evaluer de veiligheid en verdraagbaarheid van mRNA-3705
- Om te evalueren op de aanwezigheid van anti-polyethyleenglycol antilichamen en anti-hMUT-antilichamen
- Karakteriseer de PK bij herhaalde dosering van mRNA-3705
- Beoordeling van blootstelling aan SM-86 na enkele en herhaalde dosis

Verkenkend

Deel 1:

- Het beoordelen van veranderingen in klinisch significante voorvallen (CSE's)
- Het beoordelen van veranderingen in MDE's die optreden voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, tijdens de behandeling en tijdens de opvolgingsperiode
- Het beoordelen van metingen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
- Het beoordelen van veranderingen in het gebruik van bronnen binnen de gezondheidszorg (HCRU)
- Het karakteriseren van veranderingen in de invloed van de ziekte op gemiste school-/werkdagen
- Het karakteriseren van de FK van SM-86 na enkelvoudige en herhaalde toedieningen van mRNA-3705
- Het beoordelen van de relatie tussen FK en FD met veiligheids- en ziektegerelateerde parameters
- Het karakteriseren van de FD-respons op mRNA*3705 zoals bepaald door andere biomarkers na enkelvoudige en herhaalde toedieningen

- Het beoordelen van de aanwezigheid van antilichamen tegen hMUT-eiwit
- Het beoordelen van de veranderingen in hart- en nierfunctie in de loop van het onderzoek
- Het beoordelen van veranderingen in nieuwe door de waarnemer gemelde resultaten vóór en na behandeling met mRNA-3705
- Het beoordelen van veranderingen in neurocognitieve functie
- Het effect van voeding op PD-biomarkers

Deel 2:

- Evaluer de werkzaamheid van mRNA-3705 zoals bepaald door de duur van MDE's in vergelijking met de zorgstandaard
- Evaluer de werkzaamheid van mRNA-3705 als beoordeeld door MMA-gerelateerde urgentie bezoeken aan de gezondheidszorg
- Evaluer de veranderingen in HCRU
- Evaluer de verandering in cardiale functies
- Evaluer de neurocognitieve functie, adaptief gedrag en motorische functie
- Evaluer de groei bij pediatrische patiënten
- Evaluer de veranderingen in zicht en gehoor
- Evaluer het effect van mRNA-3705 op MMA-gerelateerde complicaties
- Evaluer de veranderingen in hematologische parameters
- Evaluer de veranderingen in nierfunctie
- Evaluer de werkzaamheid van mRNA-3705 beoordeeld door moraaliteit
- Evaluer progressie naar lever en/of nier transplantatie
- Evaluer de veranderingen in leverfunctie
- Evaluer veranderingen in verkennend patiëntgerichte uitkomstbeoordelingen
- Karakteriseer de PD-reactie op mRNA-3705 zoals bepaald door bloed biomarkers
- Veranderingen in geselecteerde biomarkers
- Karakteriseer SM-86, OL-56 en hun metabolieten

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelig, fase 1/2, wereldwijd, open-label, multicenter onderzoek bij deelnemers ≥ 1 jaar oud met geïsoleerde MMA als gevolg van MUT-deficiëntie om de veiligheid, PK/PD-respons en werkzaamheid van mRNA-3705 te beoordelen.

Deze studie bestaat uit 2 delen: een dosisoptimalisatiegedeelte (deel 1) gevolgd door een dosisuitbreiding deel (Deel 2). Deel 1 is ontworpen om meerdere doses en doseringsintervallen van mRNA-3705 te evalueren, geoptimaliseerd op basis van de veiligheid en PD van het voorgaande cohort, en om de veiligheid te karakteriseren, verdraagbaarheid en farmacologische activiteit (zoals beoordeeld door biomarkermetingen) van mRNA-3705 bij deelnemers met MMA. Deel 2 is ontworpen om de effectiviteit van de optimale dosis mRNA-3705 te evalueren geïdentificeerd in deel 1 en om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacologische activiteit bij deelnemers met

MMA.

In beide delen, na bevestiging van geschiktheid binnen de screeningperiode (maximaal 42 dagen), gaan deelnemers de observatieperiode in (48 tot 72 uur in deel 1 en 24 uur vóór de dosis 1 in Deel 2), gevolgd door de Behandelperiode.

Tijdens de behandelingsperiode krijgen deelnemers aan deel 1 maximaal 10 doses van het onderzoeksgeneesmiddel, tenzij zich uitzonderlijke omstandigheden voordoen, vermeld in paragraaf 8.1.5. Deelnemers aan deel 2 ontvangen studiegeneesmiddel gedurende maximaal 12 maanden.

Deelnemers die de Behandelperiode, inclusief het EOT-bezoek, voltooien, worden aangeboden deel te nemen aan de uitbreidingsstudie mRNA-3705. Als de deelnemer ervoor kiest om deel te nemen en voldoet aan de geschiktheidscriteria, ze zullen worden ingeschreven in de verlengingsstudie; anders zullen ze dat doen overgang naar het vervolggedeelte van de studie (ongeveer 2 jaar follow-up in deel 1 en 6 maanden follow-up in deel 2). Deelnemers die ervoor kiezen om zich in te schrijven voor de verlengingsstudie gaan door met het ontvangen van mRNA-3705 met hetzelfde doseringsregime als het laatst ontvangen tijdens dit onderzoek, tenzij de sponsor wijziging aanraadt.

De totale maximale duur is ongeveer 154 weken voor elke deelnemer die gaat de follow-upperiode van 2 jaar in in deel 1 en tot ongeveer 82 weken voor elke deelnemer die in Deel 2 de Vervolgperiode van 6 maanden ingaat.

Tijdens het onderzoek zullen deelnemers klinische en poliklinische bezoeken bijwonen en hebben mogelijk de optie voor thuiszorgdiensten voor sommige bezoeken (zie hoofdstuk 8), volgens de SoA's.

Het algemene onderzoeksontwerp en het studieschema voor deelnemers worden geïllustreerd in figuur 1 en Figuur 2, respectievelijk.

Deelnemers kunnen AE's ervaren die een ongepland bezoek noodzakelijk maken (paragraaf 8.1.5). Er kunnen ook situaties zijn waarin de Onderzoeker een deelnemer vraagt zich te melden voor een ongepland bezoek naar aanleiding van de melding van een AE. Tijdens deze bezoeken kunnen aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd noodzakelijk om de veiligheid en het welzijn van de deelnemers tijdens het onderzoek te waarborgen. Elektronische rapportageformulieren (eCRF's) moeten worden ingevuld voor elk ongepland bezoek.

Deel 1 (Dosisoptimalisatie)

Het Dose Optimization-gedeelte volgt een "3 + 3" -methode; waaruit elk dosiscohort zal bestaan

3 deelnemers, tenzij 1 van de 3 deelnemers voldoet aan de criteria voor dosisbeperkende toxiciteit (DLT) (zie sectie 4.1.1), in welk geval er nog 3

deelnemers worden ingeschreven om verder te karakteriseren de veiligheid en verdraagbaarheid bij die dosis. Er worden maximaal 48 deelnemers ingeschreven voor dit onderdeel, als volgt:

- Inschrijving van de eerste 3 deelnemers binnen elk dosiscohort wordt gespreid met behulp van een benadering van een sentinel-doseringsstrategie, tenzij de dosis is verlaagd wegens onveiligheid redenen of tenzij het doseringsinterval wordt verlengd zonder verhoging van de dosis.
- * Elk van de 3 deelnemers krijgt een dosis en wordt vervolgens gedurende 14 dagen op veiligheid geobserveerd na hun eerste opeenvolgende dosis (het DLT-observatievenster).
- * Als er na het 14-daagse DLT-observatievenster geen DLT-gebeurtenis heeft plaatsgevonden, de volgende deelnemer aan het cohort kan worden gedoseerd.
- * Als een enkele DLT AE optreedt bij 1 van de eerste 3 deelnemers die voor de dosis zijn ingeschreven cohort, kunnen er na de beoordeling door SMC (paragraaf 4.1.1).
- De startdosis en het interval voor de studie is 0,1 mg/kg Q3W.
- Na elke dosis is het cohort volledig ingeschreven (3 deelnemers, of maximaal 6 deelnemers als er een DLT is opgetreden bij 1 van de eerste 3 deelnemers), de studie inschrijving gaat een geplande pauze in. Nadat het DLT-venster is voltooid (14 dagen nadat de laatste deelnemer aan het cohort zijn eerste studiedosis heeft gekregen geneesmiddel), zal de totaliteit van beschikbare veiligheids- en PK/PD-gegevens worden beoordeeld door de sponsor en de SMK. Op basis van deze beoordeling zal de sponsor een herziene dosis aanbevelen en/of doseringsinterval. De sponsor zal zich houden aan vooraf gedefinieerde beperkingen met betrekking tot de maximale procentuele verandering in dosis en dosisinterval (paragraaf 4.1.2). De onafhankelijk SMC zal bepalen of het acceptabel is om door te gaan met de voorgestelde dosis of wijziging van het doseringsinterval na beoordeling van de veiligheid en beschikbare PK/PD-gegevens van het voorgaande cohort.
- Er worden maximaal 9 cohorten ingeschreven voor deel 1.

Tijdens de uitvoering van dit onderzoek zal een onafhankelijke SMC worden gebruikt. De rol van de SMC zal zijn om ervoor te zorgen dat er geen veiligheidsrisico's zijn voordat u tussen dosiscohorten wisselt of om het even welke punt in het onderzoek (paragraaf 10.1.11.1).

Zodra deelnemers de Dose Optimization Period (10 doses) hebben voltooid, worden ze aangeboden deelname aan de extensiestudie (mRNA-3705-EXT) om mRNA-3705 te blijven ontvangen evalueer de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn. Deelnemers die niet in aanmerking komen of zich niet willen inschrijven op de mRNA-3705-EXT gaat een veiligheidsopvolgingsperiode van 2 jaar in. Dit beoordelingsproces voor dosioptimalisatie gaat door totdat de geoptimaliseerde dosis is bereikt tijd kan de dosisuitbreiding worden gestart.

Deel 2 (dosisuitbreiding)

Tijdens de dosisuitbreiding ontvangen deelnemers (ongeveer 15) mRNA-3705 op het geselecteerde dosisniveau en frequentie gedurende ongeveer 12 maanden.

Dosisbevestigingsgroep(en) van ongeveer 5 deelnemers zullen worden ingeschreven om de geselecteerde dosis(sen) en dosisinterval(s) te bevestigen. Deze deelnemers zullen worden beoordeeld op veiligheid en PK/PD-parameters tot en met Dosis 3 Dag 8.

Hierna zal de SMC bijeenkomen om de veiligheids- en PK/PD-gegevens te beoordelen. Als de dosis is bevestigd, wordt er een dosisuitbreidingsgroep van ongeveer 10 extra deelnemers ingeschreven.

Zodra deelnemers de behandelingsperiode voor dosisuitbreiding van 12 maanden hebben voltooid, zullen ze worden aangeboden

deel te nemen aan de extensiestudie (mRNA-3705-EXT) om mRNA-3705 te blijven ontvangen om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn te evalueren.

Deelnemers die niet in aanmerking komen of zich niet willen inschrijven in de mRNA-3705-EXT gaan een veiligheidsopvolgingsperiode van 6 maanden in.

Gegevens van de Behandelperiode van Deel 2 (Dosisuitbreiding) worden vergeleken met de standaard van zorg van externe controle en voorbehandeling bij deelnemers in deel 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers zullen eenmaal per 2 tot 3 weken (om de 2 weken tot om de 3 weken) met onderzoeksgeneesmiddel worden behandeld via een IV-infusie gedurende 1 tot 4 uur.

Deelnemers krijgen maximaal 10 doses mRNA-3705, tenzij uitzonderlijk de in paragraaf 8.1.5 van het protocol gespecificeerde omstandigheden zich voordoen. Deelnemers krijgen premedicatie met acetaminofen/paracetamol of ibuprofen en H1- en H2-receptorblokkers 60 ± 10 minuten vóór de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan wel of niet helpen bij de behandeling van MMA. Maar met de deelname helpt de deelnemer de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in het onderzoeksmiddel en zijn/haar ziekte, en dit kan mensen in de toekomst helpen. Het is mogelijk dat de symptomen van de aandoening niet verbeteren tijdens het onderzoek of zelfs erger wordt. De behandeling met dit onderzoeksmiddel kan ook risico's inhouden voor toekomstige gezondheid van de deelnemer die we momenteel niet kennen.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- Last van de bijwerkingen of nadelige effecten van het infuus van het onderzoeksmiddel
- Last van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: pijn of bloedingstoring van de bloedafname, of een infectie (zeer zelden).

- Tijdelijk ongemak van het lichamelijk onderzoek.
- De plakkers die voor uw ECG worden gebruikt, kunnen licht ongemak veroorzaken.
- Meedoen aan het onderzoek kost extra tijd (reizen en onderzoeksbezoeken bijwonen).
- Ziekenhuisopname.

Het is mogelijk dat er tijdens het onderzoek toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek, maar wel voor de gezondheid van de deelnemer of die van zijn/haar familieleden.

Contactpersonen

Publiek

ModernaTX, Inc.

Technology Square 200
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

ModernaTX, Inc.

Technology Square 200
Cambridge MA 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen voor deelname aan het onderzoek in aanmerking als aan elk van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Deelnemer is ≥ 1 jaar oud op het moment van geïnformeerde toestemming/instemming.
2. De deelnemer heeft een lichaamsgewicht van $\geq 11,0$ kg bij het screeningsbezoek.
3. De deelnemer heeft een diagnose van geïsoleerde MMA als gevolg van MUT-deficiëntie bevestigd door moleculaire genetische tests (zie richtlijnen in paragraaf 8.1.1 voor deelnemers $< 23,3$ kg).
4. De deelnemer heeft een vitamine B12-niveau in het bloed dat gelijk is aan of hoger is dan de ondergrens van normaal (op basis van het referentiebereik van het laboratorium) bevestigd in de screeningsperiode. Voor de deelnemers waarvan is vastgesteld dat ze een verhoogd vitamine B12-niveau in het bloed hebben, kan de deelnemer meedoen als, naar het oordeel van de onderzoeker, de oorzaak van de verhoging secundair is aan B12-supplementatie.
5. De deelnemer of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming en/of instemming te geven zoals vereist door de lokale regelgeving en is bereid en in staat om mee te werken aan de onderzoeksgerelateerde beoordelingen.
6. Seksueel actieve vruchtbare vrouwen en seksueel actieve vruchtbare mannen gaan akkoord met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (paragraaf 11.5).
7. Deelnemers met parameters die klinische MMA-ernst aangeven zoals beschreven in paragraaf 11.2.3.
8. (alleen deel 2) Tenminste 1 gedocumenteerde MDE in de 12 maanden voorafgaand aan de toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft een diagnose van geïsoleerde MMA cb1A, cb1B of cb1D enzymatische subtypes of methylmalonyl-CoA epimerasedeficiëntie of gecombineerde MMA met homocystinurie.
2. De deelnemer heeft individuele laboratoriumafwijkingen die exclusiedrempels bereiken zoals gedefinieerd in tabel 20.
3. De deelnemer heeft eerder gentherapie ontvangen voor de behandeling van MMA.
4. De deelnemer heeft een eGFR < 30 ml/min/1,73 m², zoals geschat door de

Schwartz-formule voor deelnemers < 18 jaar oud (Schwarz et al., 2009), of door de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration op creatinine gebaseerde formule voor deelnemers $\geq$ 18 jaar oud (Inker et al., 2021), of krijgt langdurige dialyse.

5. De deelnemer heeft een gecorrigeerd QT-interval > 480 ms met behulp van de correctie van Bazett.

6. Voor vruchtbare vrouwelijke deelnemers: de deelnemer heeft een positieve zwangerschapstest bij het screeningsbezoek.

7. De deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding.

8. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van orgaantransplantatie of heeft een geplande orgaantransplantatie tijdens studiedeelname.

9. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.

10. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of contra-indicatie voor acetaminofen/paracetamol en/of ibuprofen of H1/H2receptorblokkers.

11. Deelname aan een ander klinisch onderzoek naar een ander onderzoeksmiddel binnen 30 dagen vóór opname in het onderzoek of binnen 5 eliminatiehalfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat langer is.

12. De deelnemer heeft een zware chirurgische ingreep ondergaan binnen 30 dagen vóór het screeningsbezoek (exclusief plaatsing van een centrale lijn, poort of voedingssonde).

13. Deelnemer heeft nieuw gebruik of aanpassingen in dosis binnen de laatste 2 weken voor de eerste dosis onderzoeksmiddel aan antibioticatherapie die gebruikt wordt om de productie van propionaat te verminderen.

Elke deelnemer van wie de nieuwe of aangepaste dosis bij antibiotica in strijd is met de hierboven beschreven regels, kan beginnen met de behandelingsperiode na stabilisatie van het antibioticaregime en herbevestiging van geschiktheid voor het onderzoek.

14. De deelnemer heeft een actieve, onstabiele of klinisch significante medische aandoening die geen verband houdt met MMA of een voorgeschiedenis van niet-naleving die, naar het oordeel van de onderzoeker, het risico kan versterken tijdens deelname aan dit onderzoek, de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren of de deelname van de deelnemer aan het onderzoek kan beperken. Dit kan omvatten, maar is niet beperkt tot, een voorgeschiedenis van relevante voedsel- of geneesmiddelenallergieën; een voorgeschiedenis van cardiovasculaire, centrale zenuw-, gastro-intestinale, of infectieziekten; een voorgeschiedenis van klinisch significante pathologie; en/of een voorgeschiedenis van kanker.

15. De deelnemer heeft binnen 6 weken tussen zijn/haar laatste coronavirus ziekte 2019 vaccinatiedosis en de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een COVID-19-vaccinatie gekregen (over het algemeen 2 doses of een booster).

16. De deelnemer heeft individuele afwijkingen in vitale functies die exclusiedrempels bereiken, zoals gedefinieerd in table 21.

17. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van anafylaxie/anafylactoïde reactie

of ernstige overgevoeligheid bij infusies.

18. (Alleen deel 2) Geschiedenis van hepatitis B (bekende positieve hepatitis B oppervlakte-antigeen [HbsAg]), hepatitis C-virus (HCV) of HIV (positief HIV1/HIV-2-antistoffen). Deelnemers met een verleden of verdwenen hepatitis virus B (HBV) infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B kern antilichaam en afwezigheid van HbsAg) komen in aanmerking. Deelnemers met geschiedenis van positieve resultaten voor HCV-antilichamen komen alleen in aanmerking als de polymeraseketen reactie negatief is voor HCV-RNA.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 19-01-2023

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2024
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
CTIS	CTIS2022-502492-32-00
EudraCT	EUCTR2020-004980-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04899310
CCMO	NL81760.000.22