

Een fase III dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid en de verdraagbaarheid van idebenone te onderzoeken bij 10 * 18 jarige patiënten met Duchenne Musculaire Dystrofie.

Gepubliceerd: 11-01-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Onderzoeken van de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo met betrekking tot het verbeteren of - vertragen van verlies - van respiratoire functie bij patiënten met DMD

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32760

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Duchenne Musculaire Dystrofie Lange-termijn IdebenOne Studie (DELOS)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Progressieve Musculaire Dystrofie in kinderjaren; Snelle progressie van musculaire degeneratie

Aandoening

muscular dystrophy, a group of genetic, degenerative diseases primarily affecting skeletal muscles

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Santhera Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne Musculaire Dystrofie, Idebenone

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering in procent voorspelde PEF tussen Baseline en Week 52

Secundaire uitkomstmaten

- Longfunctie, anders dan de PEF
- Spierkracht/motor functie
- Kwaliteit van leven
- Maten van veiligheid en verdraagbaarheid van idebenone

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne Musculaire Dystrofie (DMD) is het meest voorkomende en destructieve type van musculaire dystrofie (incidentie 1 op de 3500 levend geboren mannen wereldwijd). DMD wordt gekarakteriseerd door volledig verlies van dystrofine, een subsarcolemmal eiwit kritiek voor de membraan stabilisatie en preventie van contractie geïnduceerde celmembraan schade. Het primaire defect van deze ziekte wordt meestal veroorzaakt door een van de vele mogelijke mutaties in het dystrofine gen op het X chromosoom. Spier degeneratie vindt initieel in

proximale, en later in distale spiergroepen plaats wat ertoe leidt dat er verlies van ambulatie optreedt in de vroege tienerjaren van de patiënten. Ondanks de exponentiële toename van inzicht in de afwijking sinds de ontdekking en karakterisering van de causale mutaties in het dystrofine gen in 1987 zijn op het moment geen effectieve behandelingen beschikbaar.

Een fase II dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek heeft belovend bewijs gegeven met betrekking tot de werkzaamheid van idebenone op de functionele ademhaling en cardiale parameters die sensitive markers zijn voor ademhalingsinsufficiëntie en cardiale ziekte. Patiënten die worden behandeld met idebenone lieten significante verbetering zien in cardiale functies.

Directe metingen van respiratoire zwakte gemeten als secundaire eindpunten verbeterd bij patiënten behandeld met idebenone, wat suggereert dat idebenone behandeling de vroege symptomen van respiratoire insufficiëntie kan verminderen.

Het doel van de huidige fase III studie is om te onderzoeken wat het effect van idebenone is op de respiratoire functie, spierkracht en kwaliteit van leven bij patiënten met DMD. Verder zal de veiligheid en verdraagbaarheid van idebenone worden gemonitord.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo met betrekking tot het verbeteren of - vertragen van verlies - van respiratoire functie bij patiënten met DMD

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, parallelgroep multicentrum onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

- 8 studiebezoeken waarbinnen sommige of alle van de volgende onderdelen worden afgenomen - Vragenlijsten - Lichamelijk onderzoek - Veiligheids bloed/urine afname - Longfunctie en spierkracht/motor functie onderzoeken - 12-lead Elektrocardiogram (ECG) en transthoracale echocardiografie Zie ook pagina 36 van het protocol SNT-III-003, Version 2.0 voor de Schedule of Assessments.

Inschatting van belasting en risico

- 8 studiebezoeken waarbinnen sommige of alle van de volgende onderdelen worden afgenomen
- Vragenlijsten
- Lichamelijk onderzoek
- Veiligheids bloed/urine afname

- Longfunctie en spierkracht/motor functie onderzoeken
- 12-lead Elektrocardiogram (ECG) en transthoracale echocardiografie

De risico*s van behandeling worden als acceptabel beschouwd. Voor een onderzoeksmedicijn is idebenone reeds veel gebruikt voor andere indicaties, initieel voor cerebrovasculaire aandoeningen en voor Alzheimer met lage dosering en later voor Fredreich*s Ataxia bij ongeveer 400.000 patiënten per jaar. De keuze voor dosering van idebenone in het voorgenomen onderzoek DELOS, 900 mg/dag wordt ondersteund door veiligheidsdata zoals verkregen in de afgelopen jaren. Het bezoekschema voor de DELOS zal zorg dragen voor zorgvuldige veiligheids monitoring van bloed en urine bevindingen alsmede lichamelijk onderzoek, vitale functies en hartfunctie.

Het voorgestelde klinisch onderzoek is daarom naar veronderstelling gerechtvaardigd met het oog op een positieve balans van potentiële voordelen tegenover de risico*s en met het oog op de geplande zorgvuldige monitoring van patiënten in dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Santhera Pharmaceuticals

Wallbrunnstrasse 24
D-79539 Lörrach
DE

Wetenschappelijk

Santhera Pharmaceuticals

Wallbrunnstrasse 24
D-79539 Lörrach
DE

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)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten in de leeftijd van 10-18 jaar bij de Baseline;
2. Getekend en gedateerd informed consent;
3. Gedocumenteerde diagnose van DMD of ernstige dystrophinopathie en klinische eigenschappen die overeenkomen met het typische beeld van DMD ten tijde van de diagnose (bv. gedocumenteerde vertraagde motorische ontwikkeling en spierzwakte op 5-jarige leeftijd). DMD zal bevestigd moeten zijn door mutatie analyse in het dystrofine gen of door een substantiële verlaagde waarde van het dystrofine eiwit (bv. afwezig of <5% van normaal) in Western blots of bij immunokleuring;
4. Het vermogen om betrouwbare en reproduceerbare herhalings Peak Expiratory Flow(PEF) metingen te leveren binnen een marge van 15% ten opzichte van de eerste meting (bv. Baseline versus screening);
5. Patiënten die door de onderzoeker beoordeeld zijn als bereid en in staat tot het volgen van de studie procedures, de vereiste cognitieve vermogens bezitten en in staat zijn om de studiemedicatie door te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die afhankelijk zijn van ademhalingsondersteuning bij screening en/of Baseline (gedefinieerd als niet invasieve ventilatie gedurende de nacht, niet invasieve ventilatie gedurende de dag of continue invasieve ventilatie);
2. Patiënten met een gedocumenteerd DMD gerelateerde hypoventilatie waarvoor ademhalingsondersteuning is geïndiceerd volgens reguliere behandel richtlijnen (bv. FVC < 30%) of naar oordeel van de onderzoeker;
3. Patiënten met een PEF > 80% van voorspeld bij de Baseline;
4. Patiënten die niet in staat zijn hun mond te sluiten op een manier die precieze meting van ademhaling en monddrukken mogelijk maakt.
5. Symptomatisch hartfalen (hoge kans op overlijden binnen een jaar na Baseline) en/of symptomatische ventriculaire aritmieën;
6. Deelname aan de voorafgaande fase II of fase II extensie studie (SNT-II-001 of SNT-II-001-E) voor idebenone;

7. Deelname aan ieder ander therapeutisch onderzoek en/of inname van welk geneesmiddel in onderzoeksstadium dan ook in de 90 dagen voor de Baseline;
8. Gebruik van carnitine, creatine, glutamine, oxatomide of welke plantaardige preparaten dan ook in de 30 dagen voor Baseline;
9. Gebruik van coënzym Q10 of vitamine E (indien de dosering hoger is dan 5 maal de dagelijkse fysiologische behoefte) in de 30 dagen voor Baseline;
10. Elk eerder gebruik van idebenone;
11. Gebruik van concomitante medicatie met een potentieel onderdrukkend of stimulerend effect op de ademhaling en luchtwegen.
12. Geplande of verwachte operatie om de ruggenwervels te fixeren gedurende de studieperiode (zoals beoordeeld door de investigator);
13. Astma, bronchitis/COPD, bronchiëctasieën, emfyseem, pneumonie of de aanwezigheid van andere niet-DMD gerelateerde respiratoire aandoeningen die invloed hebben op de PEF;
14. Gebruik van bronchodilaterende medicatie (bv. inhalatiesteroïden, sympatomimetica, anti-cholinergische medicatie);
15. Matige of ernstige leverstoornissen of ernstige nierstoornissen;
16. Een eerdere of nog bestaande medische aandoening of afwijkende laboratorium uitslagen die volgens de onderzoeker een negatief effect kunnen hebben op de veiligheid van de patiënt;
17. Relevante historie van of huidig drugs- of alcoholmisbruik of gebruik/roken van welke tabaks-/marihuana producten dan ook;
18. Bekende individuele hypersensitiviteit voor idebenone of voor één van de ingrediënten/hulpstoffen van de studiemedicatie;
19. Alleen voor *niet-gebruikers van glucocorticoiden*:
 - a) Chronisch gebruik van systemische glucocorticoïde therapie voor DMD gerelateerde aandoeningen in de 12 maanden voor de Baseline (de *12 maanden non-use periode*);
 - b) Meer dan 2 keer een acute systemische glucocorticoïde oplaad dosis therapie (* 2 weken durend) ondergaan voor niet-DMD gerelateerde aandoeningen binnen de 12 maanden non-use periode;
 - c) Het ondergaan van een systemische glucocorticoïde oplaad dosis therapie, langer dan 2 weken durend, binnen de 12 maanden non-use periode;
 - d) Het ondergaan van een systemische glucocorticoïde oplaad dosis therapie minder dan 8 weken voor de Baseline.
20. Alleen voor *glucocorticoiden gebruikers*:
 - a) Voor Interim Analyse 1: Alle *glucocorticoiden gebruikers*;
 - b) Na Interim Analyse 1: Initiatie, beëindiging of elke relevante verandering (d.w.z. een dosis verandering van > 15% boven elke dosis verandering voor lichaamsgewicht toename/afname) van systemische glucocorticoïde therapie in de 6 maanden voor de Baseline.

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:	07-07-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	idebenone

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2009-012037-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01027884
CCMO	NL31070.058.09