

Aggregatie van N=1 studies voor schatting van klinische effectiviteit van geneesmiddelen op populatieniveau door het gebruik van Bayesiaanse hierarchische modulering; Het geval van Mexiletine voor patiënten met Niet-Dystrofische Myotonieën.

Gepubliceerd: 17-02-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

(voor meer details zie CMO-protocol paragraaf 2: Objectives) Primaire doelstelling: Het verder ontwikkelen van N-of-1 trial methodologie en exploreren of Bayesiaanse statistiek van multiple N-of-1 trials kan dienen als evidence voor besluitvorming...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34131

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mexiletine vs. placebo in NDMs

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

erfelijke spierstijfheid, Niet-dystrofische myotonieën

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMw subsidie thema HTA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aggregatie van N=1 studies, Mexiletine, Niet-dystrofische myotonie, Weesziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(voor meer details zie paragraaf 7: Methods)

Interactive Voice Response Diary (IVR):

De IVR is een geautomiseerd telefoon-systeem waarmee patiënten hun klachten van symptomen op een dag kunnen scoren op een ordinale schaal (1-9) middels de toetsen van hun eigen telefoontoestel. De IVR gebruikt in deze studie zal worden ontwikkeld door de OrcaGroup communication solutions (Heesch).

Secundaire uitkomstmaten

(voor meer details zie paragraaf 7: Methods)

INQoL:

Er zijn geen kwaliteit van leven studies die zich richten op de impact van NDM.

NDM patiënten ervaren klachten van spierstijfheid, pijn en zwakte. De

Individual Neuromuscular Quality of Life questionnaire (INQoL) is een kwaliteit van leven instrument gevalideerd voor patiënten met een neuromusculaire

aandoening.

SF36:

Dit is een generieke vragenlijst welke kan worden gebruikt voor het prospectief vaststellen van de klachten in NDM. Gevalideerd in het Nederlands.

Klinische myotonie testen:

Klinische myotonie testen zullen worden uitgevoerd in de spreekkamer.

Kwantitatieve handgrip myotonie-metingen:

Bij deze meting wordt de patiënt gevraagd in een opstelling een aantal maal met maximale kracht zijn hand tot een vuist te maken. Hiermee kan de relaxatietijd van de vingerflexoren worden bepaald. Dit is een maat voor myotonie. Deze techniek is ontwikkeld door onderzoekers van de universiteit van Rochester.

Biceps krachtmetingen:

Het meten van biceps krachtmetingen is een succesvolle methode om overprikkelbaarheid van het spiervezelmembraam in kaart te brengen.

Met name isometrische contracties bij 60% van de maximale vrijwillige kracht, kunnen bepaalde verstoringen aantonen.

Naald EMG:

Naald-EMG zal in twee spieren worden uitgevoerd: first dorsal interosseous en de rectus femoris. Myotone-ontladingen zullen hiermee in kaart kunnen worden

gebracht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

(voor meer details zie CMO-protocol paragraaf 1: Introduction and rationale)

Niet-dystrofische myotonieën (NDM) zijn een groep van heterogene, zeldzame ziekten veroorzaakt door een mutatie in één van de skeletspier ionkanalen. Klachten van myotonie, een vertraagde relaxatie na vrijwillige spiercontractie, staan op de voorgrond. Ondanks dat NDM als onschuldige aandoeningen worden beschouwd, zorgen myotonie klachten wel voor levenslange morbiditeit en een vermindering van de self-reported health status.

In onze Cochrane review concluderen we dat er op dit moment onvoldoende bewijs is voor een effectieve en veilige behandeling van myotone syndromen. Naar aanleiding van deze review, heeft het college voor zorgverzekeringen (CVZ) besloten de vergoeding van middelen voor NDM te discontinueren. Echter, afwezigheid van bewijs van ineffectiviteit moet niet worden verward met bewijs van afwezigheid van ineffectiviteit, en deze beslissing kan NDM patiënten mogelijke voordelen van therapie afnemen.

Het CVZ heeft erkend dat in geval van zeldzame aandoeningen, het onredelijk is om level 1 bewijs te eisen (CVZ rapport 2007). Met meer dan 7000 zeldzame aandoeningen in Europa en de VS, allen in de problemen door een gebrek aan bewijs van behandeling, is een innovatieve trial design meer dan gewenst.

Het doel van ons project is om N-of-1 trial methodologie verder te ontwikkelen en te exploreren of Bayesiaanse statistiek van multi-pele N-of-1 trials kan dienen als evidence voor besluitvorming bij vergoeding van geneesmiddelen. Zoals beschreven in onze Cochrane review is er geen level 1 bewijs (klassieke RCT) voor handen voor behandeling van myotonie in NDM. Echter, bewijs van case-studies en expert opinion wijst richting mexiletine, een klasse IB anti-aritmicum, als eerste keuze bij (off-label) behandeling van NDM patiënten.

Doel van het onderzoek

(voor meer details zie CMO-protocol paragraaf 2: Objectives)

Primaire doelstelling: Het verder ontwikkelen van N-of-1 trial methodologie en exploreren of Bayesiaanse statistiek van multi-pele N-of-1 trials kan dienen als evidence voor besluitvorming bij vergoeding van geneesmiddelen.

Het bovengenoemde zal worden getest in combined N-of-1 trials met mexiletine vs. placebo in NDM patiënten. De secundaire doelstelling van dit project is om aan te tonen of mexiletine klachten van myotonie (gemeten met zowel kwantitatieve als kwalitatieve methoden) vermindert in patiënten met niet-dystrofische myotonieën.

Onderzoeksopzet

(voor meer details zie CMO-protocol paragraaf 3: study design)

Multipale N-of-1 trials:

Elke N-of-1 trial bestaat uit een minimum van 1 en een maximum van 4 treatment sets. Een treatment set bestaat uit 4 weken actieve behandeling (mexiletine) en 4 weken behandeling met placebo, in random volgorde, gescheiden door 1 week wash-out. Totale duur van de studie is afhankelijk van het aantal treatment sets nodig voor het bewijs van effectiviteit van mexiletine in de individuele N-of-1 trial. Studieduur varieert van 11 weken tot 44 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mexiletine interventie: 3dd 200 mg tablet. Placebo interventie: 3dd placebo tablet.

Inschatting van belasting en risico

(voor meer details zie CMO-protocol 10.4: Benefits and risks assessment, group relatedness)

Meting-gerelateerde risico's:

EMG-metingen kunnen worden ervaren als pijnlijk door studiedeelnemers. Ten gevolge van de EMG-naald kan enige pijn of hinder ontstaan op de insertie-plaats. Ook na afloop van de test kan de studiedeelnemer nog klachten hebben zoals een blauwe plek. Tevens kan hinder ontstaan door vena punctie, door de punctie, en het eventueel optreden van een infectie ter plaatse. Andere metingen zijn niet-invasief en niet geassocieerd met risico's.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier postlaan 1

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier postlaan 1
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
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)

Inclusiecriteria

1. Minst 18 jaar van leeftijd
2. Genetisch bevestigde diagnose van NDMs
3. Deelname in de "Genetische variabiliteit van de Niet-dystrofische Myotonieën" studie door J. Trip of een nieuwe patiënt met genetisch bevestigde NDM.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

1. Niet in staat, of niet bereid tot het tekenen van een informed consent.
2. Andere neurologische condities die mogelijk de studiemetingen kunnen beïnvloeden.
3. Genetisch bevestigde DM1 (CTG > 50 repeats), of DM2.
4. Patiënten met bestaande cardiale geleidingsstoornissen, bewijs op ECG van de volgende aandoeningen: maligne arritmieën of cardiale geleidingsstoornissen (zoals tweedegraads AV-

blok, derdegraads AV-blok, of verlengde QT-tijd >500 ms of QRS-tijd >150 ms).

5. Momenteel gebruik van de volgende anti-arritmica voor een cardiale aandoening: lecaïnide acetaat, encaïnide, disopyramide, procaïnamide, quinidine, propafenon of mexiletine.

6. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

7. Patiënten die momenteel medicatie gebruiken voor hun myotonie-klachten; fenytoïne en flecaïnide acetaat binnen 5 dagen voor de start van de studie, carbamazepine en mexiletine binnen 3 dagen voor start van de studie, of propafenon, procaïnamide, disopyramide, quinine en encaïnide binnen 2 dagen voor de start van de studie.

8. Patiënten met een permanente pacemaker.

9. Patiënten met nier- of leveraandoeningen, hartfalen of epilepsie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-01-2014
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mexiletine
Generieke naam:	Mexitil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2010-024026-38-NL
CCMO	NL34801.091.10