

Een fase II, dubbelblind, oriënterend, parallelgroep, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek ter beoordeling van twee doseringsregimes van GSK2402968 op werkzaamheid, veiligheid, verdraaglijkheid en farmacokinetica bij ambulante proefpersonen met Duchenne spierdystrofie

Gepubliceerd: 01-06-2010 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doelstelling: • Het bepalen van de werkzaamheid van 2 verschillende doseringsregimes van GSK2402968 subcutaan toegediend gedurende 24 weken bij ambulante proefpersonen met DMD. Secundaire doelstellingen: • Het bepalen van de veiligheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34487

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GSK402968 bij patiënten met Duchenne spierdystrofie

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne spierdystrofie, farmacokinetica, Veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

- Spierfunctie met behulp van een loopafstandtest van 6 minuten (6MWD).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Getimedede functietests (tijden en gradatie):
 - opstaan vanaf de vloer
 - 10 m lopen/hardlopen
 - 4-trappen klim
- Spiersterkte (totale score): knieflexoren, knie-extensoren, elleboogflexoren, elleboogextensoren, schouderabductoren en heupflexoren (als bepaald door dynamometrie met een handapparaat)
- North Star Ambulante beoordeling
- Creatinekinaseserumconcentraties
- Longfunctie (FEV1, FVC, MIP, MEP, PCF, PF)

- Dystrofine-expressie (spierbiopten)
- Pediatrische kwaliteit van leven neuromusculaire module (onderzoekend eindpunt)

Veiligheidseindpunten:

- Bijwerkingen
- Lichamelijk onderzoek inclusief lokale verdraaglijkheid
- Vitale lichaamsfuncties
- ECG-parameters
- Veiligheidshematologie- en biochemieparameters inclusief niet-standaardparameters zoals coagulatieparameters (met name aPTT), cystatine C, Complementfactor C3, haptoglobuline, fibrinogeen, CRP
- Urine-analyse (inclusief kwantitatieve proteïne, creatinine en ratio in urine en α microglobuline)
- Echocardiogram

Farmacokinetica:

Bloedmonsters voor PK-analyse zullen worden genomen met tussenpozen en men zal gebruikmaken van zuinige monsterafnametechnieken. Deze gegevens zullen worden gecombineerd met gegevens uit andere onderzoeken met GSK2402968 en afzonderlijk worden gerapporteerd als onderdeel van een populatie PK modelleringsanalyse.

DEXA-scan

- Lean body mass (vetvrije lichaamsmassa) (onderzoekend eindpunt)

Farmacogenetica:

Tijdens het randomisatiebezoek zullen speekselmonsters voor farmacogenetische (PGx) analyse worden afgenomen. Het geëxtraheerde DNA zal worden geëvalueerd voor een verband tussen genetische variatie en respons (veiligheid, tolerantie, PK en werkzaamheid) na behandeling met GSK2402968, indien gerechtvaardigd.

Gangkenmerken verzameld door middel van accelerometrie tijdens 6MWD-test en vrij lopende staptest (onderzoekend eindpunt)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment is er geen behandeling beschikbaar om de progressie van DMD te voorkomen. Glucocorticosteroïden zijn gebruikt als de huidige standaardbehandeling, maar ze doen niets af aan het fundamentele verloop van deze ernstig invaliderende en uiteindelijk fatale aandoening. Nieuwe behandelingen die kunnen helpen om de symptomen van deze ziekte te verlichten en de levensduur en kwaliteit van leven van de getroffen personen te verlengen, zijn nodig.

GSK2402968 is onderzocht in wekelijkse subcutane doseringen tot 6 mg / kg, aanvankelijk voor 5 weken in ambulante patiënten met DMD. Een open-label extensie-protocol is aan de gang, en tot op heden hebben patiënten GSK2402968 6 mg / kg / week gedurende minstens 3 maanden ontvangen. GSK2402968 lijkt goed te worden verdragen en heeft het potentieel om effectief te zijn echter, meer informatie is nodig om doseringsschema's te bepalen voor een effectieve dosering met minimale bijwerkingen voor de patiënt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het bepalen van de werkzaamheid van 2 verschillende doseringsregimes van GSK2402968 subcutaan toegediend gedurende 24 weken bij ambulante proefpersonen met DMD.

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van de veiligheid en tolerantie van 2 verschillende doseringsregimes van GSK2402968 subcutaan toegediend gedurende 48 weken bij ambulante proefpersonen met DMD.
- Het bepalen van de PK van 2 verschillende doseringsregimes van GSK2402968 subcutaan toegediend gedurende 48 weken bij ambulante proefpersonen met DMD.
- Het bepalen van de werkzaamheid op de lange termijn van 2 verschillende doseringsregimes van GSK2402968 subcutaan toegediend gedurende 48 weken bij ambulante proefpersonen met DMD.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase-II, dubbelblind, verkennend, parallel-groep, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij ambulante proefpersonen met DMD als gevolg van een mutatie die kan worden gecorrigeerd door exon-skipping geïnduceerd door GSK2402968.

Het onderzoek heeft de bedoeling 54 proefpersonen te randomiseren, hetgeen, uitgaand van een uitvalpercentage van ongeveer 10%, 48 evalueerbare proefpersonen zou moeten opleveren. Er zullen 2 parallelle cohorts zijn. Elke cohort zal 16 proefpersonen op GSK2402968 en 8 proefpersonen op overeenkomende placebo (2:1 ratio) omvatten.

De werkzame dosis zal zijn:

- Continu regime; 6 mg/kg GSK2402968 eens per week
- Intermitterend regime; 6 mg/kg GSK2402968 tweemaal per week in de 1e, 3e en 5e week, eens per week in de 2e, 4e en 6e week en geen werkzaam geneesmiddel in de 7e tot de 10e week van elke cyclus van 10 weken

Alle proefpersonen zullen gedurende de eerste 3 weken van de behandeling een laaddoseringsregime ontvangen van een dosering van tweemaal per week met 6 mg/kg GSK2402968 of placebo. De intermitterende regimecycli zullen starten na voltooiing van het laaddoseringsregime (d.w.z. vanaf Week 4).

Het onderzoek zal volledig geblindeerd zijn met betrekking tot werkzaam middel en placebo in elke cohort, de verschillende regimes zullen echter niet volledig geblindeerd zijn. Proefpersonen die zijn ingedeeld bij het continue doseringsregime zullen in totaal 51 doses GSK2402968 of placebo ontvangen, terwijl proefpersonen die zijn ingedeeld bij het intermitterende regime in totaal 50 doses GSK2402968 of placebo zullen ontvangen.

Proefpersonen zullen gedurende 48 weken worden behandeld (inclusief de laaddosisperiode) na een 2 tot 4 weken durende screeningperiode. Aan het einde van de behandelingsperiode kunnen proefpersonen die het onderzoek hebben voltooid worden opgenomen in een verlengingsstudie. Proefpersonen die zich om ongeacht welke reden terugtrekken uit het onderzoek zullen niet in aanmerking

komen voor de verlengingsstudie. Alle proefpersonen die niet doorgaan naar de verlengingsstudie, om ongeacht welke reden, zullen worden opgevolgd als klinisch voorgeschreven maar gedurende minimaal 20 weken na de laatste dosis GSK2402968/placebo. 20 weken na de laatste dosis GSK2402968/placebo zal er een officieel follow-up bezoek worden afgelegd.

Wanneer een proefpersoon zich terugtrekt uit het onderzoek (maar zijn toestemming niet intrekt), zal hij zo snel mogelijk na zijn terugtrekking een Voortijdig beëindigingsbezoek afleggen en zal vervolgens worden gevolgd voor de veiligheid en progressie als klinisch voorgeschreven, maar gedurende minimaal 20 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. 20 weken na de laatste dosis GSK2402968/placebo zal er een officieel follow-up bezoek worden afgelegd. Wanneer proefpersonen zich terugtrekken, zullen zij niet worden vervangen.

Veiligheid en werkzaamheid zullen tijdens het gehele onderzoek met tussenpozen worden gemeten. Een Onafhankelijke Gegevensmonitoringcommissie (IDMC) zal toezicht houden op het onderzoek en zal de veiligheid en tolerantie regelmatig evalueren conform de statuten van het IDMC.

De primaire werkzaamheidsanalyse voor dit onderzoek zal worden uitgevoerd wanneer alle proefpersonen 24 weken met dosering hebben voltooid. Alle proefpersonen zullen in het onderzoek blijven tot de definitieve werkzaamheidsevaluaties na dosering gedurende 48 weken.

Sub-onderzoek accelerometriegedeelte:

Bij het verzamelen van onderzoekende accelerometriegegevens voor gangkenmerken zullen geselecteerde onderzoekslocaties betrokken zijn. Naar verwachting zullen 20 proefpersonen van deze locaties deelnemen aan het ondersteunende accelerometriegedeelte van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie * Alle patiënten zullen 2 doses van de studiemedicatie per week ontvangen voor de eerste 3 weken, toegediend via onderhuidse injectie. * Patiënten volgen dan één van de twee regimes: - De continu regime groep ontvangt wekelijks de studiemedicatie toegediend via subcutane injectie - De intermitterend schema groep zal de studiemedicatie toegediend krijgen door subcutane injectie op de volgende tijdstippen: tweemaal per week op de 1e, 3e en 5e week, eenmaal per week op de 2e, 4e en 6e week ontvangen, en geen actief geneesmiddel op 7e tot 10e week van elke 10 week cyclus Spierbiopsie Beide groepen zullen 3 spierbiopten ondergaan tijdens hun deelname aan het onderzoek DEXA scan Beide groepen zullen 3 DEXA scans ondergaan tijdens hun deelname aan het onderzoek Venapunctie Van elke patiënt zullen 26 bloedmonsters worden afgenomen tijdens hun deelname aan het onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Omdat GSK2402968 een experimenteel medicijn is zijn er misschien onbekende of onvoorziene risico's op dit moment. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die GSK2402968 ontvangen hebben en deze bijwerkingen kunnen een risico vormen voor patiënten die deelnemen aan de studie:

- Huidreacties op de injectieplaats; de studie medicatie kan alle, sommige of geen van de volgende reacties veroorzaken op de plaats van de injectie:

- Roodheid,
- Zwelling,
- Verharding van de huid
- Jeuk,
- Irritatie,
- Pijn.

- Op de plaats van injectie, kan de patiënt een kleine bloeding ervaren die een blauwe plek kan veroorzaken. .

Bloedonderzoek:

- In de loop van de studie wordt een aantal bloedmonsters genomen. Er bestaat een kans van op een kleine bloeding bij het nemen van bloed, alsook een kleine kans op blauwe plekken op de plaats waar de naald ingebracht wordt.

Spierbiopsie:

- Na de spierbiopsie kan de patiënt pijn voelen op de plaats van de biopsie. Patiënten vinden de pijn meestal gemakkelijk te tolereren en ze meoten maar zelden een pijnstillers innemen. De spierbiopsie kan een klein litteken nalaten en is het mogelijk dat de kracht van die spier iets zal verminderen op de korte termijn.

DEXA scan:

- Er is een zeer laag stralingsrisico door de DEXA lichaamsscan. Het niveau van de straling waaraan de patiënt, bij elke scan, zal worden blootgesteld is hetzelfde als de straling tijdens het televisie te kijken.

Alle maatregelen zullen worden genomen door het onderzoeksteam het de patiënt zo comfortabel mogelijk te maken tijdens de hierboven genoemde onderzoeksprocedures.

De patiënt zijn gezondheid en welzijn zullen door het onderzoeksteam nauwlettend opgevolgd worden gedurende de studie en de bijwerkingen zullen worden behandeld en opgevolgd als klinisch geïndiceerd.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Iron Bridge Road, Stockley Park West
Uxbridge, UB11 1BT
GB

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Iron Bridge Road, Stockley Park West
Uxbridge, UB11 1BT
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ambulante proefpersonen met Duchenne spierdystrofie als gevolg van een mutatie in het DMD-gen, bevestigd door een state-of-the-art DNA-diagnostische techniek die alle DMD-genexonen dekt, inclusief, maar niet beperkt tot, MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), CGH (Comparative Genomic Hybridisation), SCAIP (Single Condition Amplification/Internal Primer) of H-RMCA (High-Resolution Melting Curve Analysis) en corrigeerbaar door GSK2402968-geïnduceerd DMD-exon 51 skipping,
2. Leeftijd minimaal 5 jaar
3. Mannelijk
4. Levensverwachting van minimaal 1 jaar
5. In staat omhoog te komen van de vloer in ≤ 7 seconden (zonder hulpmiddelen/orthesen)

6. In staat de 6MWD-test te voltooien met een afstand van tenminste 75 m. Bovendien moeten tijdens elk pre-geneesmiddelbezoek de resultaten van 6MWD zich binnen 20% van elkaar bevinden,
7. Resultaten van 6MWD en omhoog-komen-van-de vloer testen moeten reproduceerbaar zijn (binnen 20% voor elke test) tussen Screeningbezoek 1 en 2
8. Ontvangst van glucocorticoïden gedurende minimaal 6 maanden onmiddellijk vóór screening, zonder significante verandering in totale dagelijkse dosering of doseringsregime gedurende minimaal 3 maanden onmiddellijk vóór screening en een redelijke verwachting dat de totale dagelijkse dosering en doseringsregime voor de duur van het onderzoek niet aanzienlijk zal veranderen
9. QTc <450 msec (gebaseerd op enkele of gemiddelde QTc-waarde van ECG*s in drievoud, verkregen gedurende een korte registratietijd). Opmerking: QTc kan QTcB of QTcF zijn en machinaal gelezen of handmatig overgelezen
10. Proefpersonen moeten bereid zijn adequate anticonceptie te gebruiken (condooms of onthouding) voor de duur van het onderzoek en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
11. Bereid en in staat te voldoen aan alle protocolvereisten en -procedures
12. In staat toestemming na ontvangst van informatie en/of schriftelijk toestemming te geven die wordt ondertekend door de proefpersoon en/of ouder(s)/wettelijke voogd (conform lokale voorschriften)
13. In Frankrijk zal een proefpersoon alleen in aanmerking komen voor opname in dit onderzoek wanneer hij is aangesloten bij of een begunstigde is van een sociale verzekeringscategorie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke verdere ontbrekende exon voor DMD die niet kan worden behandeld met GSK2402968
2. Huidige of voorgeschiedenis van lever- of nierziekte of functiestoornis
3. Acute ziekte binnen 4 weken voor de eerste verwachte toediening van onderzoeksmedicatie die de onderzoeksbeoordelingen kan beïnvloeden
4. Gebruik van anticoagulantia, antitrombotica of antiplaatjesmiddelen, eerdere behandeling met onderzoeksgeneesmiddelen, binnen 6 maanden van de eerste toediening van onderzoeksgeneesmiddel, en idebenon of andere vormen van co-enzym Q10 binnen 1 maand van de eerste toediening van onderzoeksgeneesmiddel
5. Huidige of verwachte deelname aan ongeacht welke klinische onderzoeken
6. Positieve hepatitis B oppervlakte-antigeen, hepatitis C antilichaamtest of humane immunodeficiëntievirus (HIV) test bij screening
7. Symptomatische cardiomyopathie. Wanneer de proefpersoon tijdens screening een linker ventriculaire ejectiefractie <45% heeft, dient de onderzoeker opname van de proefpersoon in het onderzoek te bespreken met de medische monitor
8. Kinderen in zorg. De definitie van een kind in zorg is een kind dat door een rechtbank, de overheid of een overheidsinstelling onder toezicht of bescherming van een instelling, organisatie, instituut of eenheid is geplaatst, handelend conform hen verstrekte bevoegdheid

door de wet of regelgeving. De definitie van een kind in zorg kan een kind omvatten dat door pleegouders wordt verzorgd of dat in een zorgwoning of instituut woont, op voorwaarde dat de regeling binnen de bovengenoemde definitie valt. De definitie van een kind in zorg omvat geen kind dat is geadopteerd of een aangewezen wettelijke voogd heeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2011
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not available
Generieke naam:	Not available

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2010
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 08-03-2012
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
EudraCT	EUCTR2010-018412-32-NL
CCMO	NL32173.000.10
Ander register	Not yet available