

Een prospectief observationeel onderzoek naar de lichamelijke achteruitgang, activiteitenbeperking en kwaliteit van leven bij Duchenne spierdystrofie (DMD)

Gepubliceerd: 25-01-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

•Karakteriseren van het natuurlijk beloop en de progressie van DMD om informatie voor de opzet van toekomstige onderzoeken te verkrijgen. •Vaststellen van biomarkers van veiligheid en ziekteprogressie •Vergelijkingsgegevens verschaffen over de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DMD Observationeel Onderzoek

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

spierdystrofie, Ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prosensa Therapeutics B.V.

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, Prosensa Therapeutics B.V. (industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Observationeel onderzoek, Spierdystrofie Duchenne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het betreft een verkennend observationeel onderzoek zonder formele statistische hypothesen. Alle gegevens zullen op elk tijds punt worden samengevat. Over het algemeen zullen categorische gegevens worden gepresenteerd als tellingen en percentages, terwijl continue variabelen zullen worden gepresenteerd als gemiddelde, standaardafwijking, mediaan, minimum, maximum en aantal patiënten. Tijdens dit onderzoek zullen jaarlijks tussentijdse analyses worden uitgevoerd.

Secundaire uitkomstmaten

NvT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spierdystrofie van Duchenne (DMD) is een erfelijke (aan het X-chromosoom gekoppelde) dodelijke kinderziekte met een incidentie van circa 1 op de 3.500 pasgeboren jongens (Emery, 1993). DMD wordt veroorzaakt door veranderingen in het gen dat codeert voor het eiwit dystrofine, die ertoe leiden dat er weinig of geen dystrofine wordt geproduceerd. Dystrofine is essentieel voor de integriteit en het functioneren van spiervezels (Hoffman EP, 1988).

De eerste tekenen van spierzwakte verschijnen doorgaans vóór het 4e levensjaar en deze spierzwakte breidt zich geleidelijk uit naar skeletspieren in de armen, benen en romp. Na verloop van tijd worden de hartspier en de

ademhalingspijpen aangetast.

Ook met recentere klinische interventies, zoals glucocorticosteroïdbehandeling en ademhalingsondersteuning, zijn DMD-patiënten doorgaans rond hun 15e aan een rolstoel gebonden en overlijden ze over het algemeen als ze in de twintig of begin dertig zijn.

Hoewel specifieke behandelingen voor DMD de kliniek nog niet hebben bereikt, is het natuurlijk beloop van de ziekte veranderd doordat men zich nu richt op bekende manifestaties en complicaties. Met name corticosteroïdbehandelingen en respiratoire, cardiale, orthopedische en revalidatie-interventies hebben geleid tot verbeteringen in functioneren, kwaliteit van leven, gezondheid en levensduur. Er zal sprake zijn van verdere vorderingen en effectievere behandeling van de onderliggende pathologie van DMD, waarbij op dit moment *exon skipping* met AON's het meest veelbelovend lijkt te zijn.

Om de klinische effectiviteit van specifieke behandelingen te kunnen beoordelen, is het essentieel om te begrijpen hoe de algemeen gebruikte evaluaties van DMD in de loop der tijd veranderen als een jongen groeit en zich ontwikkelt. Ook zal, als behandelingen voor de zeldzamere exonmutaties worden ontwikkeld, het aantal jongens dat in klinische onderzoeken kan worden opgenomen zeer klein worden, zodat verwijzing naar het natuurlijk beloop van de ziekte zeer belangrijk zal zijn als wordt getracht te begrijpen of een interventie al dan niet effectief is.

Op dit moment wordt bij ambulante en niet-ambulante jongens met DMD een verscheidenheid aan uitkomstmaten gebruikt. De uitkomstmaten bij ambulante jongens die hoge test-hertestcorrelaties vertonen omvatten de loopafstand in 6 minuten-test (6MWD), functietests met tijdopname (10 m lopen/rennen, trap oplopen, trap aflopen en van rugligging naar staand overgaan) en spierkrachttests m.b.v. in de hand te houden myometer. De uitkomstmaten bij niet-ambulante jongens zijn minder goed onderzocht en ontwikkeld en omvatten een verscheidenheid aan functionele schalen en maten van kwaliteit van leven alsmede beoordelingen van de spierkracht van de bovenste ledematen met myometrie en ook longfunctietests. Om de meest relevante uitkomstmaten te ontwikkelen, is het belangrijk om te begrijpen hoe de maten veranderen naarmate het kind groeit en ouder wordt en hoe deze veranderingen zich vertalen in de kwaliteit van leven. Het zal ook mogelijk zijn om de waarde van de uitkomstmaten te onderzoeken bij het voorspellen van levensveranderende gebeurtenissen, zoals het niet langer onafhankelijk kunnen lopen. Er zijn nieuwe ontwikkelingen bij de toepassing van serum-biomarkers (zoals MMP-9, TIMP-1 en miRNA's) als uitkomst, die lijken te correleren met ziekteprogressie. Ten slotte dient bij klinische onderzoeken onder patiënten met DMD nauwlettend op veiligheid te worden gecontroleerd. Veel van de gangbare bloedparameters zijn echter niet gevalideerd voor DMD-patiënten, met name de parameters die verband houden met ontsteking, lever- en nierfunctie. Dit onderzoek biedt de mogelijkheid om uitgebreide achtergrondgegevens te verzamelen die essentieel zijn om onder deze populatie veilige klinische onderzoeken met een lage belasting uit te voeren.

Derhalve is het hoofddoel van dit prospectieve natuurlijk beloop-onderzoek om het onderzoek naar verschillende uitkomstmaten uit te breiden, met name die

voor niet-ambulante jongens en die bij jongere jongens. De verkregen informatie zal vervolgens worden gebruikt bij de opzet van toekomstige klinische onderzoeken.

De opzet van dit protocol is bedoeld om de belasting voor elke patiënt die aan dit onderzoek deelneemt zoveel mogelijk te beperken. De voorgestelde evaluaties verschillen niet van wat gangbaar is in DMD-klinieken in Europa en de VS. De bedoeling is om meer gegevens te verzamelen over alle maten in een natuurlijk beloop-setting om zo bij te dragen aan de activiteiten die wereldwijd plaatsvinden om consensus te bereiken over de beste maten om de progressie van DMD te evalueren.

Doel van het onderzoek

- Karakteriseren van het natuurlijk beloop en de progressie van DMD om informatie voor de opzet van toekomstige onderzoeken te verkrijgen.
- Vaststellen van biomarkers van veiligheid en ziekteprogressie
- Vergelijkingsgegevens verschaffen over de ontwikkeling van zeldzame exons waarvoor formele gecontroleerde onderzoeken niet geschikt zijn

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief onderzoek. Alle patiënten met DMD die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria komen in aanmerking, hoewel het onderzoek met name is gericht op ambulante patiënten van 3 jaar of ouder. Er zullen 7 onderzoeksbezoeken plaatsvinden - bij baseline en vervolgens na 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden.

Proefpersonen zullen maximaal 3 jaar aan het onderzoek deelnemen.

Evaluaties (voor een schema van de procedures bij de verschillende locatiebezoeken: zie protocolbijlage 1):

Of deze evaluaties worden uitgevoerd zal afhangen van de leeftijd en ambulantheid van de individuele proefpersonen:

Voor de ambulante proefpersonen bij elk bezoek:

- Loopafstand in 6 minuten (6MWD) + accelometrie in centra waar Locometrix beschikbaar is
- Vragenlijst m.b.t. door patiënt gemelde uitkomstmaten - DMD FOS
- North Star-beoordeling
- Tests met tijdopname, te weten omhoogkomen vanaf de vloer, 10 m lopen/rennen, trap oplopen

Daarnaast zullen bij de zeer jonge proefpersonen (3 tot circa 5 jaar) waarschijnlijk de ontwikkeling en motorische vaardigheden worden beoordeeld met behulp van een geschikte test of geschikte tests. De te gebruiken test(s) zal/zullen vooafgaand aan de werving van proefpersonen van 3-5 jaar worden

gespecificeerd.

Voor de niet-ambulante proefpersonen omvatten de maten bij elk bezoek:

- Egen-classificatie - meet functioneel vermogen (overbrengen, staan etc.)

Voor alle proefpersonen:

- Myometrie - om spiersterkte te meten - bij elk bezoek
- Goniometrie - om bewegingsbereik te meten - bij elk bezoek
- Myotools te weten moviplate, klem en handgreep in centra waar apparatuur en training beschikbaar is - bij elk bezoek
- Bloedafname op 4 tijdstippen: bij baseline en na 12, 24 en 36 maanden (of als proefpersoon het onderzoek verlaat). De monsters zullen voor toekomstige analyse worden ingevroren en opgeslagen in het centrale laboratorium. In de monsters zullen een aantal biomarkers van de volgende lijst worden gemeten: MCP-1, complementfactor C3, IL-6, CRP, cystatine C, E-selectine, ppVWF, GLDH, MMP-9, TIMP-1, micro-RNA's.
- Afname van urinemonster voor analyse op 4 tijdstippen, te weten bij baseline en vervolgens na 12, 24 en 36 maanden of als proefpersoon het onderzoek verlaat voordat 24 maanden zijn verstreken: glucose, albumine, eiwit, cystatine C, alfa-1-microglobuline, KIM-1.
- ECG - als dit op de locatie plaatsvindt wordt verzocht om de gegevens in het eCRF op te nemen
- Echocardiogram - als een ECHO op de locatie wordt uitgevoerd, wordt verzocht om de gegevens in het eCRF op te nemen
- Spirometrie (FVC, FEV1, PCF en PF) - als dit op de locatie plaatsvindt, wordt verzocht om de gegevens in het eCRF op te nemen
- Snuifdruk-test (SNIP) - waar benodigde apparatuur op de locatie aanwezig is
- DEXA - als dit op de locatie plaatsvindt, wordt verzocht om de gegevens in het CRF op te nemen
- Longfunctie (ong. 2 x per jaar)
- PROM vragenlijst (m.b.t. vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren)
- Module Bovenste ledematen

Voor alle proefpersonen bij elk bezoek:

- Vragen naar begeleidende medicatie
- Beoordeling van ziekte/gemiste dagen op school/valincidenten etc.
- Beoordeling van *procedure-gerelateerde* voorvallen
- Vitale functies
- Gewicht, lengte en BMI
- Lichamelijk onderzoek inclusief belangrijke voorvallen die wijzen op ziekteprogressie
- Beoordeling van andere behandelingen en/of ziekenhuisbezoeken sinds laatste bezoek, bijv. fysiotherapie, chirurgie

Inschatting van belasting en risico

De opzet van dit protocol is bedoeld om de belasting voor elke patiënt die aan

dit onderzoek deelneemt zoveel mogelijk te beperken.

De voorgestelde evaluaties verschillen niet van de evaluaties die gangbaar zijn in DMD-klinieken in Europa en de VS en de bezoeken zijn in lijn met de standaardbehandeling van patiënten.

Sommige proefpersonen kunnen het bij sommige bezoeken lastig vinden om bepaalde taken die in het protocol zijn gespecificeerd uit te voeren/af te maken. In deze gevallen wordt de onderzoeker gevraagd om (indien van toepassing) eventueel gegenereerde gegevens in het e-CRF in te voeren en om de redenen te registreren waarom de proefpersoon niet in staat was om de taak uit te voeren of af te maken.

De bedoeling is om meer gegevens te verzamelen over alle maten in een natuurlijk beloop-setting om zo bij te dragen aan de activiteiten die wereldwijd plaatsvinden om consensus te bereiken over de beste maten om de progressie van DMD te evalueren.

Contactpersonen

Publiek

Prosensa Therapeutics B.V.

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

Wetenschappelijk

Prosensa Therapeutics B.V.

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

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)

- Diagnose van DMD als gevolg van een mutatie in het DMD-gen die is bevestigd via een *state of the art DNA-diagnostie techniek die alle DMD- gen-exons bestrijkt.
- Leeftijd 3 - 18 jaar
- Bereid en in staat om te voldoen aan protocolvoorwaarden
- Levensverwachting van ten minste 3 jaar
- In staat om schriftelijk geïnformeerde instemming en/of toestemming te geven met ondertekening door de patiënt en/of ouder(s)/wettige voogd (volgens lokale voorschriften)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige deelname aan een klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel (Investigational Medicinal Product, IMP)
- Deelname in de voorafgaande maand aan een klinisch onderzoek met een IMP

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 31-08-2012

Aantal proefpersonen: 30
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2015
Soort: Amendement
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
CCMO	NL39422.091.12