

Een fase II, open-label verlengingsonderzoek ter bepaling van het effect van PRO044 bij patiënten met Duchenne-spierdystrofie

Gepubliceerd: 28-10-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van PRO044 na te gaan.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41314

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRO044-CLIN-02

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Spierdystrofie van Duchenne, Ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prosensa Therapeutics B.V.

Overige ondersteuning: Prosensa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne spierdystrofie (DMD), exon skipping, PRO044, PRO044-CLIN-02

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid, Verdraagbaarheid en werkzaamheid

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetisch profiel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne musculair dystrofie (DMD) is de meest voorkomende erfelijke kinderziekte met een incidentie van 1 in 3500 nieuwgeboren jongens. Door de ziekte kunnen spiercellen het eiwit dystrofine niet aanmaken. De eerste tekenen van spierzwakte kunnen beginnen vanaf de leeftijd van 2 jaar. De skeletspieren in de armen, benen en romp worden geleidelijk aan steeds zwakker. Ook de ademhalingsspieren en het hart worden vanaf de vroege puberteit steeds zwakker. De meeste DMD patiënten zitten al voor hun twaalfde levensjaar in een rolstoel en voordat de mechanische beademing werd ingevoerd, overleden de patiënten rond hun twintigste.

De ziekte leidt dus tot ernstige beperkingen en morbiditeit. Momenteel is alleen prednison geaccepteerd als mogelijkheid om het ziektebeloop te vertragen. Deze therapie kent echter ook de nodige bijwerkingen, zoals overgewicht, osteopenie of osteoporose, effect op gedrag, hypertensie, cataract, groeivertraging en hormonale problemen. Verschillende andere therapeutische strategieën zijn reeds geprobeerd, zoals spiercel, stamcel transplantatie, geneesmiddelen en gentherapie. Geen van deze strategieën zijn toepasbaar gebleken in de kliniek.

Antisense-induced exon skipping is een nieuwe en veelbelovende manier om ervoor te zorgen dat de spiercellen een vorm van dystrofine aanmaken zoals bij patiënten met Becker spierdystrofie. Dit zou de progressie van DMD sterk kunnen vertragen of zelfs tot halt kunnen brengen.

In deze studie wordt PRO044 onderzocht, een antisense oligonucleotide die exon 44 kan skippen. PRO044 is gebleken effectief te zijn in gekweekte spiercellen van DMD patiënten met gen deleties van exon 45 of 45-54.

Er wordt verwacht dat de informatie die uit dit onderzoek (PRO044 CLIN02) bekomen wordt zal bijdragen tot het karakteriseren van de effectiviteit en veiligheid van PRO044 over een langere behandelingsperiode van 48 weken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van PRO044 na te gaan.

Onderzoeksopzet

Een fase II, open label verlengingsonderzoek.
2 dosissen (6 of 9 mg/kg); subcutaan of intraveneus

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zodra de patiënt en ouders bevestigd hebben dat hun zoon deelneemt, wordt hij toegewezen aan één van de volgende groepen: - wekelijkse subcutane dosering met 6mg/kg - wekelijkse intraveneuze dosering met 6mg/kg - wekelijkse intraveneuze dosering met 9mg/kg

Inschatting van belasting en risico

De studie duurt in totaal 69 weken en de patiënt bezoekt in die periode het ziekenhuis 52 keer. Van die 52 keer wordt de patiënt 4 keer voor een dag opgenomen; dit zijn bezoeken waarbij PRO044 wordt geïnjecteerd en de patiënten 24 uur gevolgd worden.

De volgende handelingen worden 1 of meerdere malen tijdens de studie uitgevoerd.

Toediening PRO044

Lichamelijk onderzoek

Vitale Functies

ECG

Echocardiografie

Nierechografie

Urineonderzoek

Biochemie/Hematologie

Bloedafnames

MRI en MRS

Spierbiopsie

indien nodig: huidbiopsie

Indien mogelijk werkzaamheidsparameters: zesminutenlooptest, geklokte functietest, handmatige myometrie, North Star Ambulatory Assessment (NSAA), spirometrie, functie bovenste ledemaat (PUL), Patient Reported Outcome Measure (PROM), DMD-functionerings- en activiteitenonderzoek en Egen-schaal voor niet-ambulante proefpersonen.

Voor een gedetailleerd overzicht, zie Appendix 1 van het protocol (vanaf pagina 68).

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersonen die eerder zijn behandeld met PRO044 in de PRO044-CLIN-01 studie.;2.
Ononderbroken gebruik van glucocorticoiden gedurende minimal 60 dagen voorafgaand aan
deelname aan het onderzoek met de verwachting dat proefpersonen voor de duur van het

onderzoek steroïden zal blijven gebruiken. Aanpassingen aan of het stopzetten van glucocorticoiden vindt plaats naar oordeel van de hoofdonderzoeker in overleg met de proefpersoon/ouder en de medisch toezichthouder. Als de proefpersoon geen steroïden gebruikt, moet deelname aan het onderzoek vooraf met de medisch toezichthouder worden besproken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bestaande of voorgeschiedenis van lever- of nieraandoening.
2. Acute ziekte binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis PRO044 (week 1) die de metingen kan verstoren.
3. Ernstige cardiomyopathie die naar het oordeel van de onderzoeker deelname aan dit onderzoek in de weg staat.
4. Behoeftte aan beademing overdag.
5. Screening van aPTT (geactiveerde partiële tromboplastinetijd) boven de bovengrens van normaal (ULN).
6. Screening van bloedplaatjestelling onder de ondergrens van normaal (LLN).
7. Gebruik van anticoagulantia, antitrombotica of trombocytenaggregatieremmers.
8. Gebruik van een onderzoeksproduct binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de screening voor het onderzoek of tijdens deelname aan het onderzoek.
9. Huidig of voorgeschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2015
Aantal proefpersonen:	3

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: PRO044

Generieke naam: PRO044

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2016
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	EUCTR2013-003605-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02329769
CCMO	NL46470.000.14