

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicenter fase IIb-III doseringsonderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus BYM338 na 52 weken behandeling op de lichamelijke functie, spierkracht en mobiliteit en naar de veiligheid tot 2 jaar behandeling bij patiënten met sporadische inclusion body myositis (CBYM338B2203)

Gepubliceerd: 20-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Aantonen dat tenminste een doseringschema van BYM338 de loopafstand tijdens de 6 minuten looptest van patiënten met sIBM verbetert in vergelijking met placebo na een jaar behandeling. Secundair: Effect op quadriceps spiersterkte, Sporadic...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBYM338B2203

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

sporadische inclusion body myositis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: body, BYM338, inclusion, myositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Loopafstand tijdens 6 minuten looptest.

Secundaire uitkomstmaten

Quadriceps spiersterkte, Sporadic Inclusion Body Myositis Functional

Assessment, aantal keren vallen, lean body mass, korte testbatterij lichamelijk prestatievermogen, bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sporadische inclusion body myositis (sIBM) is een erg zeldzame ziekte. De geschatte prevalentie is 15-71 per miljoen voor alle leeftijden en 51 per miljoen boven de 50 jaar. sIBM komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor (2:1). De etiologie is onbekend. sIBM is refractair voor elke behandeling, ondanks bewijzen voor mogelijke secundaire degeneratieve en ontstekingskenmerken. De ziekte wordt gekarakteriseerd door een plotseling en asymmetrisch ontstaan

van proximale en distale spierzwakte. Beenklachten komen typisch in de vorm van moeite met opstaan uit een stoel en traplopen. Als de ziekte verslechtert, valt de patiënt veelvuldig. Verder ontstaat in een vroeg stadium hand- en vingerzwakte die uiteindelijk dagelijkse activiteiten als schrijven, eten, aankleden en tandenpoetsen bemoeilijken. Dysfagie treedt bij minstens 40% van de patiënten op door betrokkenheid van de spieren van de oesofagus en farynx. De toestand verslechtert relatief langzaam, maar bijna alle patiënten met sIBM hebben 10 jaar na de eerste verschijnselen een rolstoel nodig.

Er is tot nu toe geen enkele behandeling gevonden die de progressie van de spierzwakte ten gevolge van sIBM kan vertragen of omkeren. Patiënten met sIBM reageren niet wezenlijk op middelen die gebruikt worden voor de behandeling van ontstekingsmyopathiën, zoals corticosteroïden, methotrexaat, azathioprine of cyclofosamide. Intraveneus immunoglobuline wordt in sommige klinieken off-label gebruikt, maar er is geen bewijs van werkzaamheid op de langere termijn. Vergelijkbare conclusies kunnen worden getrokken over de werkzaamheid van immuuntherapie met anti-T lymfocytenremming, anti-TNF medicatie (etanercept) en beta-interferon 1A. Oxandrolone (een anabool steroïd) verkeert nog steeds in de explorerende fase en verdere gegevens zijn noodzakelijk voor een oordeel over de mogelijke bruikbaarheid. Daarom bestaat er momenteel een medische behoefte aan behandelmogelijkheden voor patiënten met sIBM. Myostatine, behorend tot de TGF- β groep, is een eiwit dat een negatief effect heeft op de spiermassa. Remming van myostatine vergroot de spiermassa en *kracht.

BYM338 is een volledig humaan monoklonaal antilichaam en is ontwikkeld om zich aan de activinereceptor type II B te binden met een grotere affiniteit dan myostatine en activine, die zich daar van nature aan hechten. BYM338 is beschikbaar i.v. en s.c. toediening.

Omdat sIBM dramatische atrofie veroorzaakt van skeletspieren kunnen middelen die gericht zijn op de atrofierende systemen in spieren, zoals BYM338, mogelijk werkzaam zijn bij deze ziekte. Gegevens uit studie CBYM338X2205 van 14 patiënten met sIBM (11 actief en 3 placebo) toonden een statistisch significante toename van spiervolume en lean body mass na een eenmalige dosering van 30 mg/kg BYM338 i.v.

Met de huidige dose-finding studie willen wij aantonen dat tenminste een doseringschema van BYM338 de lichamelijke functie en mobiliteit van patiënten met sIBM verbetert in vergelijking met placebo na een jaar behandeling.

Doel van het onderzoek

Primair: Aantonen dat tenminste een doseringschema van BYM338 de loopafstand tijdens de 6 minuten looptest van patiënten met sIBM verbetert in vergelijking met placebo na een jaar behandeling.

Secundair: Effect op quadriceps spiersterkte, Sporadic Inclusion Body Myositis Functional Assessment, vallen, lean body mass, korte testbatterij lichamelijk prestatievermogen. Dose-reponse m.b.t. 6 minuten looptest. veiligheid en verdraagbaarheid.

Diverse explorerende doelstellingen (zie protocol pagina 19).

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerd fase II studie. Eerste studie bij COPD.

Randomisatie (1:1:1:1) naar

- * BYM338 10 mg/kg i.v. infusie elke 4 weken
- * BYM338 3 mg/kg i.v. infusie elke 4 weken
- * BYM338 1 mg/kg i.v. infusie elke 4 weken
- * Placebo, i.v. infusie elke 4 weken.

Behandelduur tot laatste patient de controle van week 48 heeft doorlopen.

Maximale behandelduur ca. 2 jaar.

Post-treatment follow-up 8 weken na laatste dosering studiemedicatie.

240 patiënten.

Maximaal 20% patiënten met een loopafstand >400 meter worden gerandomiseerde.

Onafhankelijke Data Monitoring Committee.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling BYM338 of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur. 1-2 jaar. 18-31 bezoeken. Duur 4-8 u.

13-26 i.v. infusen (100 ml), duur minimaal 30 min.

Elk bezoek:

- * Lichamelijk onderzoek.
- * Columbia Suicide Rating Scale.

Elk bezoek 1e jaar en elke 12 weken daarna:

- * Bloedafname, 20-30 ml per keer.

Elke 8 weken:

- * Evaluatie spierkracht
- * 6 minuten looptest
- * Quadriceps kracht
- * Knijpkracht
- * Korte testbatterij evenwicht, snelheid, opstaan uit een stoel.

Elke 12 weken:

- * ECG
- * DEXA scan (ca. 0,02 mSv per keer)

Elke 24 weken:

- * Echocardiogram
- * Videofluoroscopie (bij dysfagie, ca. 0,2 mSv (LUMC), c.q. 0,9 mSv (AMC))

Elke 8-24 weken:

- * Vragenlijsten (ernst klachten, slikproblemen, kwaliteit van leven)

Gehele studieperiode:

* Dagboekje (aantal keren gevallen)

Optioneel:

* Bloed en urineonderzoek farmacogenetisch en biomarkeronderzoek. 12 bloedafnames (27-35 ml) tijdens behandelperiode.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- * Mannen en vrouwen met sporadische inclusion body myositis, 36-85 jaar.
- * Niet rolstoelgebonden (intermitterend gebruik is toegestaan) bij screening en baseline, gedefinieerd als een score >1 meter bij 6 minuten looptest.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Actieve, chronische niet-sIBM aandoening, die gepaard gaat met cachexie of spieratrofie of die de mobiliteit beperkt t.g.v. de longfunctie. Zie protocol pagina 31 voor details.
- * Niet gecontroleerde diabetes mellitus (dwz. HbA1C *9.0 mmol/l) en/of een andere niet gecontroleerde endocriene ziekte.
- * Heupfractuur of heup- of knieoperatie in de afgelopen 6 maanden.
- * Abnormale scores in Columbia Suicide Severity Rating Scale. Zie protocol pagina 31 voor details.
- * Ernstige vitamine D deficiëntie (25-OH-vitamine D spiegel <23 nmol/ml) bij screening.
- * SBD >180 of <90 mm Hg of DBD >100 of <50 mmHg bij screening.
- * Gebruik van niet toegestane systemische behandelingen, inclusief VEGF remmers, gedurende de laatste 6 maanden voor randomisatie of behandelingen die de spiermassa beïnvloeden. Zie protocol pagina 33 voor details.
- * Chronisch corticosteroïdgebruik nu of in de laatste 90 dagen voor randomisatie met een hogere dagelijkse dosering dan * 10 mg prednison of equivalent.
- * Immuunsuppressieve therapie of antilichaam immuunsuppressieve therapie in de laatste 6 maanden of niet-antilichaam therapie voor een auto-immuunziekte in de laatste 3 maanden. Zie protocol pagina 33 voor details
- * Bekende actieve infectie of ernstige infectieperiode in de laatste 8 weken of chronische infectie. Zie protocol pagina 33 voor details
- * Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.
- * Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen veilige anticonceptiemethode gebruiken.

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: 07-08-2014
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BYM338
Generieke naam: BYM338

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2014
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-000705-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01925209
CCMO	NL46014.018.13