

Extensiestudie van het gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicenter fase IIb-III onderzoek met parallele groepen naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus BYM338 bij patiënten met sporadische inclusion body myositis

Gepubliceerd: 17-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De totale studie heeft primair als doel het aantonen van lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van BYM338 i.v., waarbij gekeken wordt naar de vitale functies, ECG, lab en adverse events. Daarnaast heeft de eerste fase (behandelperiode 1) van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42420

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBYM338B2203E1

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

sporadische inclusion body myositis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BYM338, inclusion, lichaam, myositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 6 minuten looptest
- Quadriceps spiersterkte, Sporadic Inclusion Body Myositis Functional Assessment, aantal keren vallen, lean body mass, korte testbatterij lichamelijk prestatievermogen, bijwerkingen, MRI (optioneel), lichamelijk onderzoek, labonderzoeken, ECG, suicidevragenlijst, voedingstoestand, immunogeniciteit.

Secundaire uitkomstmaten

- hand- en knijptesten
- ondersteuning tijdens het lopen
- slikklachten
- kwaliteit van leven

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 patient 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 patienten op door betrokkenheid van de spieren van de oesofagus en farynx. De toestand verslechtert relatief langzaam, maar bijna alle patienten 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. Patienten met sIBM reageren niet wezenlijk op middelen die gebruikt worden voor de behandeling van ontstekingsmyopathiën, zoals corticosteroiden, methotrexaat, azathioprine of cyclofosfamide. 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 patienten 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 als 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 patienten 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 studie, die deels bestaat uit verdere dosefinding en deels uit het verstrekken van de optimale dosering gedurende minimaal een jaar, willen wij aantonen dat tenminste een doseringschema van BYM338 de lichamelijke functie en mobiliteit van patienten met sIBM verder verbetert ten opzichte van de resultaten uit de core studie.

Doel van het onderzoek

De totale studie heeft primair als doel het aantonen van lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van BYM338 i.v., waarbij gekeken wordt naar de vitale functies, ECG, lab en adverse events.

Daarnaast heeft de eerste fase (behandelperiode 1) van deze studie tot doel het aantonen van het effect van 3 doseringen van BYM33 i.v. (1 mg/kg, 3 mg/kg en 10 mg/kg) ten opzichte van placebo op de afgelegde afstand tijdens de 6 minuten looptest.

Secundaire doelen zijn effect op quadriceps spiersterkte, Sporadic Inclusion Body Myositis Functional Assessment, vallen, lean body mass, korte testbatterij lichamelijk prestatievermogen, MRI (optionele substudie) en het ontwikkelen van immunogeniciteit ten opzichte van BYM338.

Diverse explorerende doelstellingen (zie protocol pagina 15).

Onderzoeksopzet

Deze studie kent 2 fasen/behandelperiodes:

Fase/behandelperiode 1: Dubbelblind, gerandomiseerd (gecontinueerd vanuit de core studie), voorafgegaan door een screeningperiode:

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

Behandelduur tot optimale dosering is bepaald a.h.v. resultaten core studie.

Maximale behandelduur ca. 1 jaar.

Daarna volgt fase/behandelperiode 2: Open label:

- * BYM338: Optimale dosering a.h.v. analyse hoofdstudie i.v. infusie elke 4 weken tot aan commerciële beschikbaarheid of besluit tot stop studie door sponsor.

Post-treatment follow-up 3 en 6 maanden na laatste dosering studiemedicatie, bij voortijdig uitval gedurende de studie.

240 patienten.

Onafhankelijke Data Monitoring Committee.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met BYM338 i.v. of placebo i.v. (behandelperiode 1). Behandeling met BYM338 i.v. (behandelperiode 2).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van onderzoeksmedicatie en risico onderzoeksprocedures.

Belasting:

Bezoeken 4-wekelijks tot aan commerciële beschikbaarheid dan wel stop studie door sponsor. Duur 1-4 uur per visite.

Bij studieduur van 2 jaar:

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

Op screening visite en dag 1 worden de resultaten van verschillende onderzoeken/bepalingen van de core studie overgenomen en dus niet extra gedaan in kader van deze extensie studie en ook hieronder niet vermeld.

Elk bezoek (vanaf week 4):

- * Columbia Suicide Rating Scale.
- * Meting gewicht.
- * Zwangerschapstest (urine) indien van toepassing.

Indien proefpersoon gehele studie conform protocol doorloopt:

Behandelperiode 1:

- * Lichamelijk onderzoek: 2x
- * Meten bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur: 2x
- * Bloedafname, 20 ml per keer: 2x
- * Evaluatie spier/fysieke activiteit: 5x
- * 6 minuten looptest: 2x
- * Quadriceps kracht: 2x
- * Knijpkracht: 2x
- * Korte testbatterij evenwicht, snelheid, opstaan uit een stoel: 2x
- * ECG: 5x
- * Vragenlijst over eiwitinname (PIQ): 5x
- * Vragenlijsten (lichamelijk functioneren, slikproblemen, kwaliteit van leven): 2x

Behandelperiode 2:

- * Lichamelijk onderzoek: 3x
- * Meten bloeddruk en hartslag: 3x
- * Meten lichaamstemperatuur: 3x
- * Bloedafname, 20 ml per keer: 2x
- * Evaluatie spier/fysieke activiteit: 4x
- * 6 minuten looptest: 1x
- * Quadriceps kracht: 1x
- * Knijpkracht: 1x
- * Korte testbatterij evenwicht, snelheid, opstaan uit een stoel: 1x
- * ECG: 3x
- * Vragenlijst over eiwitinname (PIQ): 4x
- * Vragenlijsten (lichamelijk functioneren, slikproblemen, kwaliteit van leven): 1x

Gedurende gehele studieperiode:

* Bijhouden van een dagboekje (aantal keren gevallen)

Optioneel (optionele substudie):

MRI (2x gedurende totale looptijd studie)

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)

- Patienten, die de core studie hebben afgerond
- Getekend toestemmingsverklaring moet verkregen worden, voorafgaand aan de onderzoeken, behorende bij deze extensiestudie
- In staat zijn om goed te communiceren met de onderzoeker
- Bereidheid tot het deelnemen aan de gehele extensiestudie met alle onderzoeken, die daarbij horen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij ze zeer effectieve middelen gebruiken om een zwangerschap te voorkomen gedurende de behandeling met BYM338 en 6 maanden na toediening van de laatste dosering van BYM338
- Huidig gebruik van verboden geneesmiddelen in deze studie
- Bekend met een ernstige overgevoeligheidsreactie in de hoofdstudie
- Bekend met bijwerkingen die, in de opinie van de onderzoeker, rekening houdend met de status van de patient, de deelname van de patient aan de extensiestudie
- Klinisch relevante afwijkende leverfunctiestoornissen
- Iedere medische conditie of lab waarde die, naar de mening van de onderzoeker, deelname van de extensiestudie kan belemmeren, de resultaten van de studie kan verwarren of een extra veiligheidsrisico kan veroorzaken wanneer BYM338 wordt toegediend

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 03-11-2015
Aantal proefpersonen: 18
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BYM338
Generieke naam: BYM338

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
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	EUCTR2015-001411-12-NL
CCMO	NL54491.018.15