

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met een open-label verlenging ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van SRP-4045 en SRP-4053 bij patiënten met spierdystrofie van Duchenne

Gepubliceerd: 23-11-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) in vergelijking met placebo op mobilisatie, uithoudingsvermogen en spierfunctie in Week 96,...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESSENCE studie - 4045-301

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Spierdystrofie van Duchenne; spieraandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sarepta Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry (sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Spierdystrofie van Duchenne, SRP-4045, SRP-4053

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* Verandering vanaf basislijn in Week 96 op de 6MWT voor de gecombineerd-actieve groep in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Verandering vanaf basislijn in Week 48 in de hoeveelheid expressie van dystrofine-eiwit, gemeten door middel van Western blot van gebiopteerd spierweefsel.

* Verandering vanaf basislijn in Week 48 in de intensiteit van dystrofine-expressie in gebiopteerd spierweefsel, gemeten door middel van IHC.

* Vermogen zelfstandig van de vloer op te staan (zonder externe hulp) in Week 96, aangegeven door een NSAA-subscore van *2* (zonder aanpassing) of

1 (Gowermanoeuvre).

* LOA-status in Week 96, gedefinieerd als een onvermogen om de 6MWT uit te voeren of een resultaat van *0* meter op de 6MWT.

* Verandering vanaf basislijn in Week 96 in:

- o NSAA-totaalscore
- o Percentage voorspelde FVC
- o Valfrequentie
- o LVEF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een zeldzame, degeneratieve, X-gekoppelde recessieve genetische stoornis die wordt veroorzaakt door mutaties in het dystrofine-gen. Bij DMD verstoren mutaties in het dystrofine-gen het open leesraam, wat resulteert in een ontbreken van functioneel dystrofine, een cruciaal belangrijk onderdeel van het proteïnecomplex dat het cytoskeletale actine van een spiervezel verbindt met de extracellulaire matrix. Bij het ontbreken van dystrofine, veroorzaakt de belasting van herhaalde spiercontractie cellulaire degeneratie, regeneratie en ontsteking, en na verloop van tijd, myonecrose. Het klinische effect van dit verstoorde dystrofine leesraam is dramatisch en letaal.

Op dit moment zijn er geen ziekte-modificerende behandelingen voor DMD in de handel. Bestaande interventies zijn grotendeels ondersteunend van aard en omvatten het gebruik van braces, spierrekkende oefeningen om het ontstaan van contracturen te vermijden, operatief losmaken van pezen en uiteindelijk het gebruik van een rolstoel en ondersteunende beademing.

SRP-4045 en SRP-4053 zijn lading-neutrale fosforodiamidaat morfolino oligomeren (PMO) die selectief de regulerende site binden die splitsing van respectievelijk exon 45 of exon 53 van dystrofine pre-mRNA stuurt. Hierdoor wordt het exon tijdens het verwerken overgeslagen (geskipt) en het open leesraam van het gen hersteld bij patiënten met deleties die gevoelig zijn voor het overslaan (skipping) van respectievelijk exon 45 en 53 van het dystrofine-gen. SRP-4045 en SRP-4053 werden ontwikkeld voor gebruik bij patiënten met mutaties die gevoelig zijn voor skipping van exon 45 of exon 53 die elk ongeveer 8 % van alle DMD-patiënten vertegenwoordigen. Hierdoor zal naar verwachting de productie van een intern afgeknot, maar toch functioneel, dystrofine-eiwit mogelijk worden gemaakt, vergelijkbaar met wat wordt waargenomen bij Becker spierdystrofie (BMD), een veel minder ernstige vorm van dystrofinopathie. In tegenstelling tot DMD, blijven de meeste patiënten met BMD ambulant en hebben een bijna normale levensverwachting.

De voornaamste hypothese van het onderzoek is dat SRP-4045 en SRP-4053 de productie van een functioneel dystrofine-eiwit mogelijk zullen maken en daarmee de onderliggende oorzaak voor DMD bij patiënten die gevoelig zijn voor skipping van respectievelijk exon 45 en 53 aanpakken.

Het doel van het huidige onderzoek is het bepalen van de werkzaamheid, PK-eigenschappen en veiligheid, evenals effecten, veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van SRP-4045 en SRP-4053 bij patiënten met DMD die gevoelig zijn voor skipping van exon 45 of 53.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) in vergelijking met placebo op mobilisatie, uithoudingsvermogen en spierfunctie in Week 96, gemeten door middel van de 6-minuten looptest (6MWT).

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen dienen om het effect te evalueren van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) op:

- * de expressie van het dystrofine-eiwit in gebiopteerd spierweefsel, gemeten door middel van:
 - * Western blot (kwantificatie)
 - * Immunohistochemie (IHC) vezelsterkte
- * Functionele status, gemeten door middel van:
 - * Vermogen om zelfstandig op te staan vanaf de vloer (zonder externe hulp)
- * Verlies van mobiliteit (LOA)
- * North Star Ambulatory Assessment (NSAA)
- * Respiratoire spierfunctie, gemeten door middel van het percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC)
- * Valfrequentie
- * Hartfunctie, gemeten door middel van de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF)
- * Veiligheid en verdraagbaarheid van SRP-4045 en SRP-4053

Aanvullende werkzaamheidsdoelstellingen:

- * Het kenmerken van de expressie van het dystrofine-eiwit in gebiopteerd spierweefsel, gemeten door middel van IHC (percentage dystrofine-positieve vezels [PDPF])
- * Het evalueren van het effect van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) op uithoudingsvermogen en spierfunctie, gemeten door:
 - o 10-meter loop-/rentijd (seconden) beoordeeld op basis van de NSAA
 - o Getimed 4-stappen test
 - o 9-hole peg test
 - o Prestatie van de bovenste extremiteit (PUL)
 - o Kwantitatieve spiertests (QMT) door middel van handmyometrie/dynamometrie op alle hub-locaties en maximale willekeurige

isometrische contractietests (MVICT) bij een deelgroep van hub-locaties met MVICT-capaciteiten.

- * Het evalueren van het effect van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) op respiratoire spierfunctie, gemeten per procent voorspelde maximale inspiratoire druk (MIP%p) en procent voorspelde maximale expiratoire druk (MEP%p).

- * Het evalueren van het effect van SRP-4045 en SRP-4053 (gecombineerd-actieve groep) op kwaliteit van leven van de patiënt (QoL), gemeten door middel van de Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI).

Open-label behandelingsperiode

Doelstellingen van de open-label onderzoeksperiode:

- * Het evalueren van de effecten op de lange termijn van behandeling met SRP-4045 en SRP-4053 op de functionele status tot maximaal 192 weken.

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van SRP-4045 en SRP-4053.

Farmacokinetische doelstelling

De farmacokinetische (PK) doelstelling is het evalueren van de PK-eigenschappen van SRP-4045 en SRP-4053 met behulp van een populatie-PK-model.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met een open-label verlenging voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van 2 fosfordiamidaatmorfolino-oligomeren (PMO*s), SRP-4045 en SRP-4053, bij ongeveer 99 patiënten met genotypisch bevestigde Duchenne spierdystrofie (DMD) met deletiemutaties die gevoelig zijn voor correctie door respectievelijk exon 45 en 53 te skippen. Er wordt een placebogroep gebruikt en de patiënten worden op een dubbelblinde wijze gerandomiseerd in een verhouding van 2:1, gecombineerd actief (SRP-4045 of SRP-4053) ten opzichte van placebo. Er is een minimaal opnamestreefdoel van 45 patiënten per genotype gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wanneer een patiënt in aanmerking komt voor het onderzoek en bereid is deel te nemen aan de klinische trial, zal hij de in de onderstaande tabel vermelde procedures en beoordelingen ondergaan. Hierin wordt ook vermeld of zij deel uitmaken van de routinematige controle voor deze patiëntenpopulatie of niet. Procedure/ Beoordeling Uitsluitend voor het doel van dit onderzoek of routine Volledig en beknopt lichamelijk onderzoek Hogere frequentie dan bij routine Gewicht Hogere frequentie dan bij routine Vitale lichaamsfuncties Hogere frequentie dan bij routine Veiligheidslaboratoriumbepalingen Alleen voor dit onderzoek DMD, LTBP4 en SPP1 genotypering Alleen voor dit onderzoek 6MWT Alleen voor dit onderzoek NSAA Hogere frequentie dan bij routine Tijd 4-stappen test Alleen voor dit onderzoek 9-gatspentest Alleen voor dit onderzoek QMT Routinematig PFT Hogere frequentie dan bij routine ECG Alleen voor dit onderzoek ECHO Hogere frequentie dan bij routine Plasma voor PK Alleen voor dit

onderzoek Lengte Hogere frequentie dan bij routine PUL Alleen voor dit onderzoek
Spierbiopsie Alleen voor dit onderzoek Infusie van onderzoeksgeneesmiddel/placebo Alleen voor dit onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Voorzienbare voordelen:

Er worden geen individuele voordelen verwacht voor de aan dit onderzoek deelnemende patiënten. Positieve onderzoeksresultaten zouden echter verdere onderzoeken van SRP-4045 en SRP-4053 mogelijk maken. Daar er op dit moment geen ziekte-modificerende behandelingen voor DMD in de handel zijn, hoopt men dat deze onderzoeken uiteindelijk voordeel bieden voor de gemeenschap van DMD-patiënten die gevoelig zijn voor skipping van exon 45 en 53.

Mogelijke belasting voor de patiënt en de familie in verband met de noodzaak om elke week naar de locatie te reizen om de infusie te ontvangen en om bovendien de spierbiopsie te ondergaan.

Mogelijke risico's en bijwerkingen in verband met SRP-4045:

Op dit moment zijn er geen bijwerkingen waarvoor opname in de Development Core Safety Information (DCSI) (Ontwikkeling van kernveiligheidsinformatie) voor SRP-4045 nodig is. Omdat het product zich in de onderzoeksfase bevindt, is de DCSI voorwaardelijk. Het zal voortdurend beoordeeld, geüpdatet en aangepast worden naarmate aanvullende veiligheidsinformatie beschikbaar komt. Omdat de nier is geïdentificeerd als het belangrijkste doelorgaan voor toxiciteit in niet-klinische onderzoeken met SRP-4045, heeft de Sponsor niertoxiciteit geïdentificeerd als een belangrijk veiligheidsonderwerp. Als zodanig omvat veiligheidsmonitoring voor SRP-4045 de detectie van bijwerkingen die representatief zijn voor niertoxiciteit, evenals een beoordeling van laboratoriumbepalingen in verband met de nierfunctie (inclusief eiwit in urine en creatinine). In de klinische setting is tot nu toe geen signaal voor niertoxiciteit waargenomen. Het onderzoek loopt nog en nierfunctiemonitoring zal tijdens de gehele duur van het onderzoek worden voortgezet.

Mogelijke risico's en bijwerkingen in verband met SRP-4053:

Op dit moment zijn er geen bijwerkingen waarvoor opname in de Development Core Safety Information (DCSI) (Ontwikkeling van kernveiligheidsinformatie) voor SRP-4053 nodig is. Omdat het product zich in de onderzoeksfase bevindt, is de DCSI voorwaardelijk. Het zal voortdurend beoordeeld, geüpdatet en aangepast worden naarmate aanvullende veiligheidsinformatie beschikbaar komt. Omdat de nier is geïdentificeerd als het belangrijkste doelorgaan voor toxiciteit in niet-klinische onderzoeken met SRP-4053, heeft de Sponsor niertoxiciteit geïdentificeerd als een belangrijk veiligheidsonderwerp. Als zodanig omvat veiligheidsmonitoring voor SRP-4053 de detectie van gebeurtenissen die representatief zijn voor niertoxiciteit, evenals een beoordeling van laboratoriumbepalingen in verband met de nierfunctie (inclusief eiwit in urine en creatinine). In de klinische setting is geen signaal voor niertoxiciteit

waargenomen. Niermonitoring zal gedurende de gehele loop van alle onderzoeken met SRP-4053 worden voortgezet.

Contactpersonen

Publiek

Sarepta Therapeutics, Inc.

215 First Street 215
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Sarepta Therapeutics, Inc.

215 First Street 215
Cambridge MA 02142
US

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. Een man zijn met een vastgestelde klinische diagnose van DMD en een out-of-frame deletie gevoelig voor:

7 - Een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met een open-label ... 5-05-2025

* Het skippen van exon 45 (inclusief maar niet beperkt tot deleties van exons zoals 12 44, 18 44, 44, 46 47, 46 48, 46 49, 46 51, 46 53 of 46 55) OF

* Het skippen van exon 53 (inclusief maar niet beperkt tot deleties van exons zoals 42 52, 45 52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52 of 54 58)

gedocumenteerd door een genetisch rapport van een geaccrediteerd laboratorium dat deletie-eindpunten door middel van multiplex ligatie-afhankelijke probe-amplificatie of sequentiëring bevestigt.

2. 7 tot en met 13 jaar zijn.

3. Een stabiele longfunctie hebben (percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit [FVC%] $\geq 50\%$ en geen nood aan nachtelijke beademing) die, naar mening van de onderzoeker, voor de duur van het onderzoek waarschijnlijk niet zal decompenseren.

4. Intacte rechter en linker bicepsspieren (de geprefereerde biopsieplek) of 2 alternatieve bovenarmspiergroepen hebben.

5. Gedurende ten minste 24 weken vóór Week 1 op een stabiele dosis of dosisequivalent van orale corticosteroïden zijn geweest en de dosis zal naar verwachting constant blijven (met uitzondering van aanpassingen in verband met veranderingen in gewicht) tijdens het gehele onderzoek. N.B.: patiënten mogen andere geneesmiddelen gebruiken (met uitzondering van andere ribonucleïnezuur [RNA] antisense of gentherapiemiddelen) inclusief angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers, angiotensinereceptorblokkers (ARB's), α -adrenerge blokkers, kalium en co-enzym Q, op voorwaarde dat zij gedurende 12 weken voorafgaand aan Week 1 op een stabiele dosis zijn geweest en de dosis naar verwachting tijdens het gehele onderzoek constant zal blijven.

6. Een gemiddelde 6MWT-afstand van ≥ 300 tot ≤ 450 meter (zonder hulp) hebben bereikt bij zowel de screening- als basislijnbezoeken (voorafgaand aan Week 1). De gemiddelde 6MWT-afstand tijdens de screening- en basislijnbezoeken is het gemiddelde van 2 afzonderlijke beoordelingen op 2 opeenvolgende dagen tijdens elk bezoek. Het basislijngemiddelde (gemiddelde van basislijndagen 1 en 2) moet zich binnen 15% van de gemiddelde screeningafstand (gemiddelde van screeningdagen 1 en 2) bevinden.

7. Seksueel actieve proefpersonen moeten bereid zijn voor de gehele duur van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis anticonceptiva te gebruiken. Er moet zowel een mannencondoom als een medisch aanvaardbare vorm van vrouwelijk anticonceptivum (bijv. orale anticonceptiva) worden gebruikt.

8. (Een) ouder(s) of wettelijke voogd(en) hebben die in staat is (zijn) alle onderzoeksvereisten te begrijpen en na te leven.

9. Bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven (indien van toepassing) en (een) ouder(s) of wettelijke voogd(en) te hebben die bereid is (zijn) om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven om de patiënt aan het onderzoek te laten deelnemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van een farmacologische behandeling (anders dan corticosteroïden) binnen 12 weken vóór Week 1 die van invloed kan zijn op de spierkracht of -functie. Groeihormoon voor een kleine gestalte en testosteron voor vertraagde puberteit zijn toegestaan als een endocrinoloog de diagnose en medische noodzaak voor behandeling heeft gedocumenteerd

en de patiënt gedurende ten minste 24 weken vóór Week 1 een stabiele dosis heeft ontvangen.

2. Eerdere behandeling met SMT C1100 (BMN-195) op enig moment.
3. Eerdere behandeling met PRO045 of PRO053 binnen 24 weken vóór Week 1.
4. Huidige of eerdere behandeling met een andere experimentele behandeling (anders dan deflazacort) binnen 12 weken vóór Week 1.
5. Grote chirurgische ingreep binnen 3 maanden vóór Week 1 of geplande chirurgische ingreep op enig tijdstip tijdens dit onderzoek, behalve voor een protocol-specifieke chirurgische ingreep, indien van toepassing.
6. Aanwezigheid van enige andere significante genetische ziekte anders dan DMD (bijv. dwerggroei).
7. Aanwezigheid van andere klinisch significante ziekte inclusief significante hart-, long-, lever-, nier-, hematologische, immunologische of gedragsziekte of maligne tumoren.
8. Gebruik van een aminoglycoside-antibioticum of statine binnen 12 weken vóór Week 1 of verwachte noodzaak van een aminoglycoside-antibioticum of statine tijdens het onderzoek.
9. LVEF <50% op het echocardiogram (ECHO) tijdens de screening of QTcF *450 msec op basis van het ECG bij de screening en op basislijn.
10. Verlies van *30 graden plantaire flexie van het normale bewegingsbereik bij het enkelgewricht als gevolg van contractuur (d.w.z. vast verlies van meer dan 10 graden plantaire flexie vanaf plantigraad, uitgaand van normaal bereik van dorsiflexie van 20 graden).
11. Eerdere of huidige medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, een nadelig effect zou kunnen hebben op de veiligheid van de patiënt, waardoor het onwaarschijnlijk zou zijn dat het verloop van de behandeling kan worden voltooid of waardoor de beoordeling van onderzoeksresultaten kan worden geschaad. Bovendien worden patiënten die naar mening van de onderzoeker niet in staat/ bereid lijken te zijn om zich aan de onderzoeksprocedures te houden, uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 4
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: SRP-4045
Generieke naam: N/A
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: SRP-4053
Generieke naam: N/A

Ethische beoordeling

Afgewezen
Datum: 22-11-2016
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-002069-52-NL

NCT02500381

NL59007.000.16