

Een multicenter, internationaal, open-label, uitbreidingsonderzoek ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van BMN 044 (PRO044) op lange termijn bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD).

Gepubliceerd: 04-12-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van dit onderzoek is voortdurende toegang te verschaffen tot de behandeling met BMN 044 voor patiënten die eerder werden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel. De uit dit onderzoek verkregen informatie zal naar verwachting verder de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43638

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMN-044-201

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie; ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.

Overige ondersteuning: The sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMN 044, Duchenne Spierdystrofie (DMD), exon skipping

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid:

Ambulante patiënten:

* Spierfunctie met gebruik van:

- loopafstand test van 6 minuten (6MWD)

- Getimedede functietests (4 trappen klimmen, opstaan van vloer, 10 meter wandelen/lopen)

* North Star Ambulatory Assessment

* Door patiënt gemelde resultaten (PROM), Patient Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), EQ-5D-5L

* Longfunctie (geforceerd uitademvolume in de 1ste seconde van uitademing [FEV1], geforceerde vitale capaciteit [FVC], Maximale Inspiratoire Druk [MID], Maximale Expiratoire Druk [MED], Peak Cough Flow [PCF], en Peak Flow [PF])

* Tijd tot belangrijke ziektemijlpalen (bijv. verlies van ambulatie, beademing 's nachts)

* Performantie bovenste ledemaat (PUL)

Niet-ambulante patiënten:

* Longfunctie (FEV1, FVC, MIP, MEP, PCF en PF)

- * Tijd tot belangrijke ziektemijlpalen (bijv. beademing 's nachts)
- * PUL
- * Egen Klassification
- * PROM, PODCI, EQ-5D-5L

Veiligheid:

- * Incidentie en ernst van bijwerkingen
- * Vitale functies
- * ECG-parameters
- * Reacties op injectieplaats
- * Veiligheid hematologie- en biochemieparameters waaronder niet-standaard parameters zoals coagulatieparameters (met name aPTT), serum cystatine C, Complementfactor C3/C4/H, haptoglobine, fibrinogeen, high-sensitivity C-reactief proteïne (hsCRP)
- * Urineanalyse (waaronder kwantitatieve proteïne en creatinine en hun ratio)
- * Anti-dystrofine antilichamen en anti-BMN 044 antilichamen

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamica:

- * Serumcreatinekinase (CK), lactaatdehydrogenase (LDH) en andere te bepalen biomarkers

Farmacokinetiek:

- * Plasma PK voor de dosis elke 12 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om te kijken of een experimentele behandeling, BMN 044, veilig is en of ze de spierkracht kan verbeteren of stabiliseren bij DMD-patiënten met mutaties die kunnen worden gecorrigeerd door exon 44 over te slaan.

De experimentele behandeling die in dit onderzoek wordt toegepast bestaat uit een "antisense oligoribonucleotide" (kortweg AON). Wanneer de instructies in het gen worden gelezen, zorgt BMN 044 er voor dat het foutieve deel van het gen, exon 44, wordt overgeslagen en de delen vervolgens opnieuw worden samengevoegd. Hierdoor wordt een korter, maar wel werkzaam eiwit geproduceerd (dystrofine), waarvan wordt verwacht dat het kan helpen voorkomen dat spieren na verloop van tijd zwakker worden. Deze experimentele behandeling biedt geen genezing voor DMD.

Dit onderzoek biedt patiënten die al eerder BMN 044 kregen in inmiddels afgesloten onderzoeken, de mogelijkheid om de behandeling met BMN 044 voort te zetten. Tot dusver zijn in deze onderzoeken de verschillende doseringen van en behandelingschema's met BMN 044 geëvalueerd. Eén van de doelen van dit onderzoek is het beoordelen van deze resultaten om te bepalen wat voor patiënten de beste dosering van en het beste behandelingschema met BMN 044 is.

BMN 044 bevindt zich momenteel in fase 2 van de klinische ontwikkeling, wat betekent dat patiënten deze behandeling alleen kunnen krijgen door aan een onderzoek deel te nemen. Het middel wordt gemaakt door BioMarin, een biofarmaceutisch bedrijf in de Verenigde Staten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is voortdurende toegang te verschaffen tot de behandeling met BMN 044 voor patiënten die eerder werden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel. De uit dit onderzoek verkregen informatie zal naar verwachting verder de doeltreffendheid en veiligheid van BMN 044 over een langere behandelingsperiode karakteriseren.

De primaire doelstelling van het onderzoek is:

- * Evaluatie van de veiligheid op lange termijn van BMN 044 bij patiënten met DMD corrigeerbaar door BMN 044-geïnduceerde DMD exon 44 skipping die eerder deelnamen aan een geschikt onderzoek

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

Behandelingsperiode 1:

- * Evaluatie van de doeltreffendheid op lange termijn van de doseringsschema's gebruikt in vorige BMN 044 onderzoeken.
- * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van de

doseringsschema's gebruikt in vorige BMN 044 onderzoeken.

Behandelingsperiode 2:

- * Evaluatie van de doeltreffendheid op lange termijn van een geselecteerd doseringsschema voor BMN 044.
- * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van een geselecteerd doseringsschema voor BMN 044.
- * Evaluatie van de gevolgen op lange termijn van voortdurende behandeling met BMN 044 op functionele resultaten.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2 multicenter, internationaal, open-label, uitbreidingsonderzoek dat er naar streeft om tot ongeveer 50 mannelijke patiënten met DMD te registreren die eerder werden behandeld met BMN 044.

Dit onderzoek zal worden opgesplitst in 2 doseringsperiodes; Behandelingsperiode 1 (waarbij patiënten doorgaan met hun bestaande regime) en behandelingsperiode 2 (een geselecteerd regime voor alle patiënten). Via deze 2-fasige opzet kunnen patiënten de behandeling met BMN 044 vervolgen na voltooiing van bestaande protocollen en hun bestaande regime blijven krijgen, terwijl de BMN 044 gegevens van voltooide onderzoeken worden doorgenomen om te bepalen of verdere dosisexploratie vereist is of een aanbevolen regime is overeengekomen voor alle patiënten. Bijgevolg zal de lengte van deelname aan het onderzoek verschillen per patiënt, afhankelijk van hun datum van inschrijving. Patiënten zullen worden toegelaten om in dit onderzoek te blijven totdat de patiënt voldoet aan de beschreven criteria voor terugtrekking, BioMarin beslist om de klinische ontwikkeling van BMN 044 stop te zetten of BMN 044 wordt goedgekeurd om op de markt te brengen.

Screening

Bij inschrijving moeten alle patiënten een "Herstartbezoek" bijwonen om de beoordeling te registreren alvorens behandelingsregimes te veranderen; dit staat bekend als de "baseline" beoordelingen. Jongens die niet onmiddellijk zijn overgeschakeld van een hoofdonderzoek met meer dan 4 weken geen BMN 044 behandeling moeten hun actieve baseline-beoordelingen laten uitvoeren binnen 28 dagen voor Dag 0 doseringsbezoek voor behandelingsperiode 1. Beoordelingen die worden uitgevoerd tijdens het laatste bezoek van het hoofdonderzoek kunnen enkel worden gebruikt als de actieve baseline-beoordelingen als dit bezoek is uitgevoerd binnen 28 dagen voor Dag 0.

Behandelingsperiode 1

Patiënten blijven hun bestaande doseringsregimes (dosis, methode en frequentie) van het hoofdonderzoek (met inbegrip van subcutane en intraveneuze toedieningen) ontvangen, op voorwaarde dat geen dosisbeperkende toxiciteiten werden waargenomen. Indien vereist kunnen patiënten hun doseringsregimes laten wijzigen naar een van de regimes gebruikt in behandelingsperiode 1 na

consultatie met de medische monitor. Patiënten die eerder werden gerandomiseerd voor placebo zullen worden behandeld met BMN 044 in behandelingsperiode 1 aan een intraveneuze dosis van 9,0 mg/kg.

Nadat alle BMN 044 hoofdonderzoeken zijn voltooid en alle in aanmerking komende patiënten zijn ingeschreven voor dit uitbreidingsonderzoek, worden alle bestaande gegevens voor de BMN 044 onderzoeken gecontroleerd door BioMarin en Data Monitoring Committee (DMC). Na controle van de BMN 044 gegevens wordt een programmabeslissing genomen betreffende het/de lopende regime(s) die zullen worden gebruikt bij alle patiënten voor behandelingsperiode 2.

Behandelingsperiode 2

Nadat een beslissing is genomen op programmaniveau schakelen alle patiënten over naar behandelingsperiode 2 en ontvangen het geselecteerde regime.

Behandelingsperiode 2 wordt actief op individuele locaties zodra de wijziging van het protocol, met beschrijving van het geselecteerde regime, is goedgekeurd. In geval meer dan één doseringsregime wordt geselecteerd voor behandelingsperiode 2 wordt het doseringsregime voor een individuele patiënt gekozen door de medische monitor samen met de behandelende onderzoeker. Beoordelingen voor de dosis van deze behandelingsperiode 2 zullen "actieve baseline" worden genoemd.

Gedurende de eerste 4 weken van behandelingsperiode 1 dosering (Dag 0 - Week 3) zullen de patiënten minstens één keer per week het ziekenhuis bezoeken voor BMN 044 dosering en fundamentele veiligheidsbeoordelingen. Voor patiënten die subcutaan BMN 044 krijgen volgens een frequentie hoger dan één keer per week (bijv. dagelijks), is het mogelijk dat patiënten injecties thuis krijgen (*thuis* omvat een plaatselijke locatie overeengekomen met BioMarin, de verpleegorganisatie en de familie, dit omvat satellietlocaties), toegediend door een thuisverpleegkundige.

Vanaf week 5, op voorwaarde dat er geen medische problemen zijn, kunnen patiënten in aanmerking komen om subcutane injecties of intraveneuze infusen thuis te krijgen, toegediend door een thuisverpleegkundige. Ondersteuning voor thuisverpleging is beperkt en zal worden beslist door de medische monitor samen met de behandelende onderzoeker. Als de patiënt thuisbehandeling krijgt, moet de patiënt om de 4 weken het ziekenhuis bezoeken.

Na de overgang van patiënten naar behandelingsperiode 2, bezoeken alle patiënten het ziekenhuis één keer per week gedurende de eerste 4 weken om de patiënten te volgen tijdens de regimeovergangperiode. Als er geen medische problemen zijn is het mogelijk dat de patiënten behandeling wordt aangeboden via dosering thuis door een verpleegkundige. Dit zal worden beslist door de medische monitor samen met de behandelende onderzoeker. Als de patiënt thuisbehandeling krijgt, moet de patiënt om de 4 weken het ziekenhuis bezoeken.

Patiënten zullen worden geëvalueerd op veiligheid tijdens het onderzoek met gebruik van gevestigde veiligheidscontrolecriteria, waaronder criteria voor

stopzetting voor bijwerkingen van speciaal belang. Ernst van bijwerkingen zal worden gemeten volgens de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Versie 4.03.

Naast BioMarin zal een DMC de veiligheid van patiënten in het onderzoek volgen. Het DMC is een onafhankelijk comité dat advies zal geven aan BioMarin.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ONDERZOEKSPRODUCT(EN), DOSIS, METHODE EN REGIME: Naam: BMN 044 (voorheen PRO044 genoemd) Product: Actief bestanddeel is PS188, het natriumzout van een 20-mer 2'-O methyl phosphorothioate oligoribonucleotide met een sequentie geoptimaliseerd voor skippen van exon 44 in het humane dystrophine pre-mRNA. Formulering: Oplossing van het actieve bestanddeel PS188 in 20 mM fosfaatbuffer, pH 7 oplossing voor injectie (200 mg/ml) Sterkte: 200 mg/mL

Inschatting van belasting en risico

Zowel tijdens behandelingsperiode 1 als behandelingsperiode 2 wordt de patiënt gevraagd uw onderzoeksarts wekelijks te bezoeken, tenzij u dagelijks BMN 044 krijgt.

De volgende onderzoeken zullen worden uitgevoerd:

Toediening BMN 044a: wekelijks of dagelijks

Lichamelijk onderzoek: baseline, daarna om de 12 weken

Vitale functies - injecties: baseline, daarna om de 12 weken

Vitale functies - infusies: wekelijks

Lengte/BMI: baseline

Gewicht: baseline, daarna om de 4 weken

Electrocardiogram: baseline, week 2, 3, 4, week 13, week 25, daarna om de 12 weken voor periode 1; week 1, 2, 3, 4, 13, 25, daarna om de 12 weken voor periode 2; withdrawal visit.

Echocardiografie: screening, baseline, withdrawal visit

Dermatologische beoordeling: baseline, daarna om de 24 weken

Huidbeoordeling: wekelijks

Urineonderzoek: screening, baseline, Period1: week 5, 9, 13, 17, 21, 25, vanaf week 26 om de 4 weken; Period 2: Week 1, 3, 5, 7, 9, 13, 17, 21, 25, vanaf week 26 om de 4 weken; EOT, FU

Bloedmonsters: baseline, daarna om de 4 weken (Ervan uitgaand dat Treatment Period 1 minimaal 1 jaar zal duren, zal het totaal volume bloed dat zal worden afgenomen gedurende het eerste jaar in de studie 349,0 ml zijn. Het eerste jaar van Treatment Period 2 zal een totaal volume bloed van 391,3 ml worden afgenomen. Elk bijkomend jaar van Treatment Period 1 of 2 zal 321,1 ml bloed worden afgenomen.)

Aanvullend bloedmonster: enkel voor patiënten die IV infusies krijgen

Spiertests: baseline, week 25, daarna elke 24 weken van periode 1; week 1, week

25, daarna elke 24 weken van periode 2; withdrawal visit.

Vragenlijsten: baseline, week 25, daarna elke 24 weken van periode 1; week 1, week 25, daarna elke 24 weken van periode 2; withdrawal visit.

Bijwerkingen: wekelijks

Gelijktijdige medicatie: wekelijks

De behandeling met BMN 044 wordt gestopt als de patiënt zelf niet langer wilt deelnemen aan dit onderzoek, als de behandeling bijwerkingen heeft die de patiënt dwingen met BMN 044 te stoppen, wanneer het onderzoek wordt beëindigd of als BMN 044 in Nederland op recept verkrijgbaar is.

Contactpersonen

Publiek

BioMarin Pharmaceutical Inc.

Digital Drive 105
Novato CA 94949
US

Wetenschappelijk

BioMarin Pharmaceutical Inc.

Digital Drive 105
Novato CA 94949
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten eerder behandeld met BMN 044 of een vergelijkende behandeling in een BMN 044 gesponsord onderzoek of een door de onderzoeker geïnitieerd onderzoek die niet in aanmerking komen voor een ander lopend BMN 044 onderzoek. Patiënten die zich terugtrokken uit eender welk vorig onderzoek met BMN 044 omdat ze voldeden aan stopzettingcriteria voor laboveiligheid kunnen in aanmerking komen voor inschrijving als de toepasselijke laboparameter is opgelost tot binnen de normale limieten of tot aan de baseline waarde van het eerder onderzoek en het voordeel uit verdere behandeling met BMN 044 groter is dan het risico voor de individuele patiënt, zoals overeengekomen in consultatie met de medische monitor.
2. Voortdurend gebruik van glucocorticosteroiden gedurende minstens 60 dagen voor toetreding tot het onderzoek met een redelijke verwachting dat de patiënt glucocorticosteroiden zal blijven nemen tijdens dit onderzoek. Wijzigingen in of stopzetting van glucocorticosteroiden vinden plaats naar goedgevoelen van de onderzoeker die dit onderzoek uitvoert in consultatie met de patiënt/ouder en medische monitor. Patiënten die zijn gestopt met glucocorticosteroiden in hun vorige BMN 044 onderzoek, na consultatie met de medische monitor kunnen worden ingeschreven.
3. Bereid en in staat om alle vereisten en procedures van het onderzoek na te leven.
4. Bereid en in staat om schriftelijke, ondertekende geïnformeerde toestemming te geven of, in geval dat patiënten jonger zijn dan 18 jaar (of 16 jaar, afhankelijk van de regio), schriftelijke instemming (indien vereist) en schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken door een wettelijk bevoegd vertegenwoordiger nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd en alvorens onderzoeksgerelateerde procedures uit te voeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die eerder werden behandeld met BMN 044 die een ernstige bijwerking hadden of voldeden aan veiligheidscriteria voor stopzetting die niet opgelost zijn, die naar mening van de onderzoeker toe te wijzen kunnen zijn aan BMN 044. Nadat dit is opgelost, kan de patiënt in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek na consultatie van de onderzoeker met de medische monitor.
2. Geschiedenis van significante medische stoornis die de interpretatie van veiligheidsgegevens kan verstoren (bijv. huidige of geschiedenis van nier- of leverziekte/stoornis, geschiedenis van inflammatoire ziekte, bloedingcomplicaties, geestelijke retardatie en/of gedragsproblemen).
3. Acute ziekte binnen 4 weken voor de eerste dosis BMN 044 (Week 1) die de metingen kan verstoren.

4. Symptomatische cardiomyopathie. Als de patiënt een linker ventriculaire ejectiefractie <45% heeft aan het begin van dit onderzoek, moet de onderzoeker de inclusie van de patiënt in dit onderzoek bespreken met de medische monitor.
5. Baseline geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) boven de bovengrens van normaal (ULN). Een hertest is mogelijk in een latere fase en, indien binnen normaal bereik, kan de patiënt deelnemen aan het onderzoek.
6. Baseline plaatjestelling onder de onderste grens van normaal (LLN). Een hertest is mogelijk in een latere fase en, indien binnen normaal bereik, kan de patiënt deelnemen aan het onderzoek.
7. Gebruik van antistollingsmiddelen, antitrombotica of middelen tegen bloedplaatjesaggregatie binnen 28 dagen van het baseline-bezoek. Chronisch gebruik van antistollingsmiddelen, antitrombotica of middelen tegen bloedplaatjesaggregatie is verboden tijdens het onderzoek. Zoals vereist kan dosering (pro re nata - PRN) aanvaardbaar zijn (behalve aspirine) na bespreking met de medische monitor.
8. Eerder gebruik van een onderzoeksproduct (anders dan BMN 044) of experimenteel medisch hulpmiddel moet worden besproken met de medische monitor voor screening.
9. Huidige of geschiedenis van drug- 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:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	26-04-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-003681-87-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02329769
CCMO	NL55401.000.15