

Een onderzoek naar de kracht van de ademhalingspijpen, inclusief inspanningsonafhankelijke metingen, bij proefpersonen met laat optredende ziekte van Pompe

Gepubliceerd: 15-02-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de waarden m.b.t. de kracht van de ademhalingspijpen die met behulp van volitionele technieken zijn verkregen te vergelijken met waarden die met behulp van niet-volitionele technieken zijn verkregen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43764

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMN701-201

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Laat optredende ziekte van Pompe

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor: Biomarin

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kracht van de ademhalingsspieren, Laat optredende ziekte van Pompe

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de waarden m.b.t. de kracht van de ademhalingsspieren die met behulp van volitionele technieken zijn verkregen te vergelijken met waarden die met behulp van niet-volitionele technieken zijn verkregen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling is om de verandering voor deze twee waardensets na 24 weken te vergelijken bij proefpersonen die wel of niet behandeld zijn met BMN 701.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Progressief ademhalingsfalen is de meest voorkomende doodsoorzaak bij laat optredende ziekte van Pompe. Het fase 1/2-onderzoek (POM-001) naar behandeling met BMN 701 (om de week 20 mg/kg) resulteerde in een aanzienlijke verbetering van de maximale inspiratoire druk (MIP) en de maximale expiratoire druk (MEP) alsmede in een verbetering van andere metingen van de ademhalingsfunctie en in de afstand op de 6 minuten-wandeltest (6MWT). Als gevolg hiervan werd een fase 3-onderzoek (701-301) uitgevoerd om te bepalen of BMN 701 metingen van de kracht van de ademhalingsspieren kan verbeteren bij patiënten met laat optredende ziekte van Pompe die eerder zijn behandeld met commercieel recombinant humaan GAA (rhGAA). Het primaire eindpunt van het fase 3-onderzoek is MIP; één van de secundaire eindpunten is MEP; één van de verkennende

eindpunten is de nasale inspiratoire druk bij snuiven (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP).

Aangezien MIP, MEP en SNIP, net als andere metingen van respiratoire kracht of functie, afhangen van de mate waarin de patiënt zijn/haar best doet, is het mogelijk dat deze waarden stijgen door andere factoren dan verbetering van de contractiliteit van de ademhalingsspieren. Bij dergelijke factoren kan het gaan om vaardigheid, motivatie, medewerking of oefening van de proefpersoon. Daarom zal, ter onderbouwing van de verbetering van de inspanningsafhankelijke testuitslagen na behandeling met BMN 701 in onderzoek 701-301, bij dit onderzoek (701-201) gebruik worden gemaakt van de niet-volitionele techniek van magnetische zenuwstimulatie om de diafragmatische spierkracht te meten en te vergelijken met volitionele technieken om de kracht van de ademhalingsspieren te meten.

Bij magnetische zenuwstimulatie wordt gebruikgemaakt van een snel veranderend magnetisch veld dat afkomstig is uit een op de huid geplaatste spoel die bilaterale frenische of thoracale motorische zenuwaxonen gelijktijdig depolariseert, waardoor een korte maximale diafragmatische contractie ontstaat die wordt aangeduid met de term *twitch*. De twitch-omvang wordt gemeten als een transdiafragmatische druk (TDP). Het meten van de diafragmatische twitch-druk (TwPdi) en de gastrische twitch-druk (TwPga) via oesofageale (Poes) en gastrische (Pga) drukballonnen zorgt voor een objectieve (inspanningsonafhankelijke) meting van het behandelingseffect.

Om accurate beoordeling van de (met het longvolume variërende) kracht van de ademhalingsspieren te verzekeren, zal bij dit onderzoek het longvolume worden beoordeeld via lichaamsplethysmografie. Omdat zwakte van de ademhalingsspieren de gasuitwisseling kan belemmeren, zal bij dit onderzoek de koolmonoxide-overdrachtsfactor (TLCO) worden gemeten om het vermogen van de long te bepalen om een indicatorgas, koolmonoxide, van de alveolus naar de bloedbaan over te dragen. Om het behandelingseffect van BMN 701 uitgebreider te evalueren en om bevindingen met MIP-, MEP- en SNIP-metingen in onderzoek 701-301 te correleren, zullen de respiratoire metingen ook bestaan uit MIP, MEP, SNIP, oesofageale druk bij snuiven (Poes), diafragmatische druk bij snuiven (Pdi) en gastrische druk bij hoesten (Pga). Om het gemak van longinflatie te beoordelen, zal bij dit onderzoek de dynamische longcompliantie worden gemeten, het vermogen van alveoli en longweefsel om tijdens inspiratie te expanderen. Frenische en thoracale zenuwstimulatie zullen de inspanningsonafhankelijke sterkte van de ademhalingsspieren opleveren door de diafragmatische TwPdi en TwPga te meten via respectievelijk oesofageale en gastrische drukballonnen.

Om de inschrijving voor een betekenisvolle vergelijking van volitionele en niet-volitionele tests m.b.t. de kracht van de ademhalingsspieren bij patiënten met laat optredende ziekte van Pompe te optimaliseren (primaire doelstelling), kan de onderzoekspopulatie bestaan uit proefpersonen die zijn ingeschreven voor onderzoek 701-301 (die zijn overgestapt van commercieel rhGAA op BMN 701), proefpersonen die zijn ingeschreven voor onderzoek POM-002 (die BMN 701 krijgen), onderzoek 701-901 (die onbehandeld zijn of commercieel rhGAA krijgen) en/of patiënten met laat optredende ziekte van

Pompe die niet voor een ander onderzoek zijn ingeschreven (die onbehandeld zijn of commercieel rhGAA krijgen). De veranderingen in deze testuitslagen na 24 weken (secundaire doelstelling) bij proefpersonen die geen BMN 701 krijgen (ongeacht of zij commercieel rhGAA krijgen of niet) zullen het natuurlijke verloop van de ziekte weerspiegelen voor wat betreft volitionele en niet-volitionele metingen.

Onderzoek POM-002 (N=22), 701-901 (N=100) en 701-301 (N=50) zijn onderzoeken bij patiënten met laat optredende ziekte van Pompe. Onderzoek POM-002 is een vervolg op POM-001 om de veiligheid van BMN 701 op langere termijn en de voorlopige werkzaamheid van BMN 701 te evalueren. Onderzoek 701-901 is een prospectief, niet-interventioneel, observationeel onderzoek bij al dan niet met commercieel rhGAA behandelde volwassenen. Onderzoek 701-301 is een fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van BMN 701 bij patiënten die zijn overgestapt van commercieel rhGAA op BMN 701.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de waarden m.b.t. de kracht van de ademhalingsspieren die met behulp van volitionele technieken zijn verkregen te vergelijken met waarden die met behulp van niet-volitionele technieken zijn verkregen. De secundaire doelstelling is om de verandering voor deze twee waardensets na 24 weken te vergelijken bij proefpersonen die wel of niet behandeld zijn met BMN 701.

Onderzoekopzet

Na geïnformeerde toestemming zullen ongeveer 5 tot 15 proefpersonen aan dit eenarmige respiratoire onderzoek beginnen op locaties die zijn gespecialiseerd in respiratoire beoordeling. Bij het onderzoek zal de kracht van de ademhalingssspieren bij aanvang en opnieuw na 24 weken worden gemeten bij proefpersonen die wel of niet behandeld zijn met BMN 701 via inspanningsafhankelijke en inspanningsonafhankelijke technieken. Frenische en thoracale zenuwstimulatie zullen de inspanningsonafhankelijke (niet-volitionele) kracht van de ademhalingsspieren opleveren door het meten van diafragmatische TwPdi en TwPga via oesofageale (om Poes te verkrijgen) en gastrische (om Pga te verkrijgen) drukballonnen.

Bij dit onderzoek vinden twee bezoeken en opvolging plaats:

- * Eerste bezoek vindt plaats nadat aan de criteria voor onderzoeksdeelname is voldaan. Voor proefpersonen die zijn ingeschreven voor onderzoek 701-301 vindt het eerste bezoek plaats nadat aan alle toelatingscriteria voor onderzoek 701-301 is voldaan en vóór de infusie in week 4.

- * Laatste bezoek vindt 24 ±3 weken na het eerste bezoek plaats.

- * Opvolging via telefoon (alleen proceduregerelateerde ongewenste voorvallen [AE*s]) vindt 4 weken (±5 dagen) na het laatste bezoek plaats.

De pulmonale metingen bij elk onderzoeksbezoek zullen bestaan uit longvolume

via lichaamsplethysmografie (tenzij uitgesloten door mobiliteitsproblemen), overdracht van koolmonoxidegas, volitionele metingen van de kracht van de ademhalingsspieren (MIP, MEP, SNIP, Poes bij snuiven, Pdi bij snuiven en Pga bij hoesten), niet-volitionele metingen van de kracht van de ademhalingsspieren (TwPdi en TwPga) en dynamische longcompliance.

PROEFPERSONEN UIT 701-301:

Eerste bezoek vindt vóór de infusie in week 4 van 701-301 plaats

Laatste bezoek vindt 24 ±3 weken na het eerste bezoek plaats

ALLE ANDERE PROEFPERSONEN:

Het eerste bezoek vindt plaats nadat aan alle toelatingscriteria is voldaan (ongeacht therapieduur)

Het laatste bezoek vindt 24 ±3 weken na het eerste bezoek plaats

Omdat proefpersonen voor één van de drie andere onderzoeken of voor geen ander onderzoek kunnen zijn ingeschreven, kan de duur van de screeningsperiode en van voorafgaande of lopende rhGAA-therapie variëren.

De telefonische opvolging vindt 4 weken (± 5 dagen) na het laatste bezoek plaats

Inschatting van belasting en risico

geen onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend bij dit onderzoek en geen enkele onderzoeksprocedure is experimenteel. Hoewel sommige van deze tests zeer gespecialiseerd zijn, worden ze allemaal uitgevoerd bij de klinische beoordeling van sommige patiënten met afwijkend functionerende ademhalingsspieren als gevolg van een neuromusculaire ziekte (zoals de ziekte van Pompe).

Het risico bestaat dat u zich slecht voelt door een onderzoeksprocedure. Een aantal van deze risico's zijn hieronder vermeld, maar artsen en onderzoekssponsors kunnen niet op de hoogte zijn van alle risico's die zich kunnen voordoen. Deze variëren van persoon tot persoon. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt wordt nauwlettend gecontroleerd.

Bloeddruk: Met een rubber manchet wordt één arm samengeknepen. Hierdoor kunt u een vreemd gevoel krijgen, alsof uw hand 'slaapt'.

Neusslangetjes: Het naar binnen slikken van de slangetjes kan wat ongemak veroorzaken. Om eventueel ongemak te verminderen wordt in de neus en achter in de keel een plaatselijk verdovingsmiddel (spray) gebruikt. Hoewel dit onwaarschijnlijk is, kunnen keelpijn, neusbloedingen of lichte neus-bijholte ontsteking ontstaan.

Ademhalingstests: Omdat u door in het mondstuk te blazen duizelig kunt worden of een licht gevoel in het hoofd kunt krijgen, worden deze tests gedaan terwijl u in een stoel zit. Het inademen van kooldioxide zal tijdelijk uw ademhalingsfrequentie verhogen, wat enigszins beangstigend kan zijn, maar dit duurt niet lang. Wanneer de zenuwen worden gestimuleerd, kunt u een raar gevoel krijgen (alsof u flink moet hikken) en kunt u een sterke trekking in uw arm- en

beenspieren voelen. Dit is echter niet gevaarlijk.

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen voorafgaand aan elke studie-gerelateerde procedure, nadat de studie is uitgelegd
- * gedocumenteerde diagnose met laat-verworven ziekte van Pompe gebaseerd op GAA genmutaties en / of endogeen GAA activiteit <75% van de onderste limiet van het normale

volwassen bereik gerapporteerd door een laboratorium test, beoordeeld via gedroogde bloedvlek, volbloed, huid fibroblast or spierbiopsie.

- * Ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van de start van de studie
- * Bereid en in staat om te voldoen aan alle studie procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Vereist beademing terwijl wakker en rechtop zittend. Proefpersonen die 's nachts beademingsondersteuning nodig hebben, mogen alleen registreren op het verkrijgen van goedkeuring van de sponsor.
- * Gelijktijdige ziekte, medische toestand, of verzachtende omstandigheid dat, naar het oordeel van de onderzoeker, het welzijn van de patiënt in gevaar kunnen brengen, voltooiing van het onderzoek, of het verzamelen van gegevens belemmeren.
 - patiënten met een diagnose van astma, chronische obstructieve longziekte, emfyseem, en andere problemen die kunnen manifesteren luchtwegobstructie worden uitgesloten, tenzij het subject een FEV1 / FVC verhouding > 0,80 voor spirometrie (in een ander onderzoek of elders) dat binnen 3 maanden is gedaan tot deze studie.
- * slikproblemen en zich verzetten tegen plaatsing van een ballonkatheter (bv oesofageale vernauwingen)
- * Allergie voor instrumenten of procedures die worden gebruikt voor respiratoire spiertesten
- * Geïmplanteerde ferrometalen (bv pacemakers)
- * patiënten die medicatie nemen voor de behandeling van obstructieve longziekte (inclusief, maar niet beperkt tot, systemische of geïnhaleerde beta-agonisten, inhalatiecorticosteroiden, vs geïnhaleerde anticholinerge / antimuscarinerge middelen) mogen niet worden ingeschreven in deze studie.
- * Patiënten die zwanger zijn, plannen om zwanger te worden, of niet in staat / bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken (zoals geëvalueerd door de hoofdonderzoeker) voor de duur van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 31-03-2015

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

CCMO

ID

NL51709.091.15