

Een open-label fase I/II-onderzoek met dosisescalatie en een behandelperiode van 48 weken ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van BMN 053 (voorheen bekend als PRO053) bij patiënten met de ziekte van Duchenne.

Gepubliceerd: 14-03-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordeling van de werkzaamheid van BMN053 op aanbevolen dosis regime na 48 weken behandeling bij ambulante patiënten met duchennespierdystrofie. Secundaire doelstellingen: Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43770

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRO053-CLIN-01

Aandoening

- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc

Overige ondersteuning: BioMarin Pharmaceutical Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMN053, fase I/II, Open-label, Ziekte van Duchenne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van baseline 6MWD na een behandelfase van 48 weken met de geselecteerde dosis voor primaire evaluatie.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid (bij alle beschikbare onderzoeksbezoeken):

- Spierfunctie (North Star Ambulatory Assessment [functionele schaal voor ambulante jongens met de ziekte van Duchenne], getimed tests, 6MWD)
- Spierkracht (in de hand gehouden myometer)
- Longfunctie (spirometrie)
- Functioneren van de bovenste ledematen (PUL, performance of upper limb)
- Vragenlijst over functionele resultaten met de ziekte van Duchenne (DMD-FOS)
- Verkennende werkzaamheidseindpunten:
 - Accelerometrie
 - MyoTools (kracht van de greep, sleutel klemmen, Moviplat)

Veiligheidsparameters:

- Ongewenste voorvallen
- Lokale verdraagbaarheid
- Laboratoriumonderzoeken, waaronder:
 - Standaard biochemisch en hematologisch onderzoek
 - Urineanalyse (standaardparameters plus α 1-microglobuline, microscopie) en 24 uren urine (bijkomend ook eiwitelektroforese, cystatine in urine en KIM 1)
 - Stollingsparameters (aPTT, PTT [INR], fibrinogeen)
 - Gesplitste C3 en complementfragmenten (C3a, SC5b-9, Bb)
 - Pro inflammatoire markers (cytokinen IL-6, TNF- α en chemokine MCP 1)
 - Antilichamen tegen dystrofine
 - Ecg-parameters
 - Vitale functies (temperatuur, bloeddruk, hartslag, ademhalingssnelheid)
 - Echocardiografie
 - Lichamelijk onderzoek
 - DEXA (botdichtheidmeting)
 - Standaardechografie van de nieren

Farmacokinetische parameters:

- t^* (indien betrouwbaar)
- AUC: 0-24 uur, 0-72 uur, 0-7 dagen, 0- (wanneer van toepassing)
- C_{max} , C_{dal} waarde, 7 dagen
- t_{max}
- V_d (voor IV) of V_d/F (voor SC)

- CL (voor IV) of CL/F (voor SC)
- BMN053-concentratie in urine
- BMN053-concentratie in spierweefsel

Farmacodynamische parameters:

- Aanwezigheid van (BMD-achtige [spierdystrofie van Becker]) expressie van dystrofine na behandeling (in spierbiopt)
- Histologische en immunologische kleuring op doorsneden van spierweefsel
- Productie van exon-skip 53 mRNA (in spierbiopt)
- Verkennende eindpunten voor farmacodynamiek:
- Nucleaire magnetische resonantiebeeldvorming en spectroscopie (MRI en MRS)
- Verkennende biomarkers (bijv. MMP 9, miR 1, miR 133)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne-spierdystrofie (DMD) is een X-chromosoomgebonden, recessieve spieraandoening die voorkomt bij 1/3500 pasgeboren jongens. De patiënten lijden aan ernstige, progressieve zwakte en afbraak van de spieren, die vroege morbiditeit en mortaliteit tot gevolg hebben. DMD wordt veroorzaakt door veranderingen in de genetische codering voor het eiwit dystrofine, waardoor weinig of geen dystrofine geproduceerd wordt. Dystrofine is essentieel voor de integriteit en de werking van de spiervezels. De spierdystrofie van Becker (BMD) wordt ook veroorzaakt door mutaties in het DMD-gen, maar bij BMD blijft het open reading frame intact en worden semifunctionele dystrofine-eiwitten geproduceerd. Het gevolg is een duidelijk minder ernstig fenotype en een langere levensverwachting.

De eerste signalen van spierzwakte treden in de meeste gevallen op voor de leeftijd van 4 jaar en schrijden geleidelijk voort naar de skeletspieren in de armen, benen en de romp. In de loop van de tijd worden ook de hartspier en de ademhalingsspieren aangedaan. Zelfs met recente klinische interventies, zoals glucocorticosteroidtherapie en ademhalingsondersteuning, raken DMD-patiënten meestal in hun tienerjaren rolstoelgebonden en overlijden ze op een leeftijd

van 20-30 jaar/begin dertig. Hoewel glucocorticosteroiden en ademhalingsondersteuning het natuurlijk verloop van DMD hebben veranderd, is er nog steeds geen effectieve behandeling mogelijk van de primaire oorzaak van de ziekte. Een veelbelovende therapeutische benadering is behandeling met antisense oligonucleotiden, die specifieke exon-skipping induceren tijdens de pre-mRNA-splicing, met als doel het reading frame te corrigeren, waardoor een Becker-achtig transcript geproduceerd wordt. Hoewel de functionaliteit van het geproduceerde eiwit kan variëren, kan deze behandeling de progressie van de ziekte mogelijk vertragen of zelfs stoppen en de resterende spierfunctie verbeteren.

Exon-skipping betekent een mutatiespecifieke, en dus gepersonaliseerde, therapeutische benadering voor DMD patiënten. Omdat de mutaties vooral voorkomen op de exonen 45 tot 55, kan skipping van een bepaald exon therapeutisch zijn voor vele patiënten met verschillende mutaties. De skipping van exon 53 is bedoeld voor een subset van patiënten (-8%). In niet-klinisch onderzoek met BMN053 werden het nuttig effect van skipping, de veiligheid, het gunstige farmacokinetische profiel en de proof-of-concept voor therapeutische exon 53 skipping aangetoond; er werd een nieuw dystrofine geproduceerd in gekweekte spiercellen van een DMD-patiënt met een relevante mutatie.

Het doel van het therapeutisch beleid van BioMarin is om door middel van RNA-modulatie (exon-skipping) de ernstigere vorm van de ziekte (DMD) te veranderen in een lichtere vorm (BMD), waarvan de prognose veel beter is. Het klinisch fenotype van BMD is variabel en hangt af van de concentraties geproduceerd dystrofine en/of de functionaliteit van het verkorte eiwit. Er zijn gevallen beschreven die zeer ernstig zijn en op DMD lijken, en andere gevallen die zeer licht (alleen spierkrampen) of zelfs asymptomatisch verlopen. Er zijn zelfs patiënten met een zeer lichte vorm van BMD beschreven, die wel 67% van het centrale domein missen. Dit wijst erop dat er, ondanks grote deleties, een gedeeltelijk functioneel dystrofine gevormd kan worden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordeling van de werkzaamheid van BMN053 op aanbevolen dosis regime na 48 weken behandeling bij ambulante patiënten met duchennespierdystrofie.

Secundaire doelstellingen:

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van BMN053 na een enkele intraveneuze (IV) en subcutane (SC) dosis bij proefpersonen met duchenne-spierdystrofie.

Vaststelling van de farmacokinetiek van BMN053 bij verschillende dosisregimes bij patiënten met duchenne-spierdystrofie.

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid bij verschillende dosis regimes bij patiënten met duchenne-spierdystrofie.

Beoordeling van de farmacodynamiek van BMN053 bij verschillende dosisregimes

bij patiënten met duchenne-spierdystrofie.

Beoordeling van de trend in werkzaamheid en veiligheid van BMN 053 bij patiënten met duchenne-spierdystrofie, die geen deel uitmaken van de groep voor de primaire doelstelling na 48 weken behandeling of dosis en/of dosis verlenging.

Onderzoeksopzet

Een open-label fase I/II-onderzoek. Het onderzoek bestaat uit vier fasen: een dosis-escalatiefase, een regime selectie fase, een behandelfase en een dosis extensie fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiemedicatie, BMN 053, zal wekelijks per intravenous (IV) worden toegediend aan patiënten in het regime-selectie gedeelte van de studie. De voorgestelde aanvangsdoses in de regime selectie groepen zijn als volgt: Groep 1: 6 mg/kg/week sc voor 48 weken. Dit gedeelte is afgerond. Groep 2: 3 mg/kg via IV infuus voor 48 weken. Groep 3: Potentieel variërend van 4-6 mg/kg/week IV infuus. Behandel fase: BMN 053 will be given to 30 treatment naïve subjects at the recommended regimen for 48 weeks based upon data from the dose escalation and regimen selection phases of the study. Dose extension phase: Subjects who have completed the dose escalation and regimen selection phases of the study, and subjects who have completed the treatment phase will continue BMN 053 treatment in this extension phase. De verwachte duur van het onderzoek is totaal: Dosis-escalatiefase: +/- 8 weeks - al afgerond. Regime-Selectiefase: 48 weken. Behandelfase: 48 weken. Dosis extensiefase: 48 weken. Follow-upperiode: 24 weken.

Inschatting van belasting en risico

DMD is een dodelijke ziekte waarvoor op dit moment nog geen effectieve behandeling mogelijk is. Met het oog op het waargenomen toxiciteitsprofiel in niet-klinisch onderzoek en de ervaringen met stoffen met een vergelijkbare chemische samenstelling in klinisch onderzoek, en ook het voorgestelde veiligheidsbeleid in het onderzoek, wordt het aanvaardbaar geacht om de klinische ontwikkeling van BMN053 in gang te zetten.

Dit is de eerste keer dat BMN053 wordt onderzocht bij mensen. De meest voorkomende bijwerkingen die in onderzoek met vergelijkbare oligonucleotiden werden gerapporteerd, waren: reacties op de injectieplaats, veranderingen in de eiwitconcentraties in lever en nieren en afname van het aantal bloedplaatjes. Verder werden ook pro-inflammatoire effecten waargenomen. Andere risico's zijn: een kleine bloeding op de injectieplaats of op de plaats waar het bloed wordt afgenomen, pijn of een doof gevoel op de plaats van de biopsie, ontsteking van de biopsieplaats, littekenvorming op de plaats van de biopsie, mogelijke tijdelijke krachtsvermindering van de betreffende spier, en een reactie op de algemene anesthesie.

De patiënten krijgen de standaardmedicatie, met daarnaast elke week een injectie met de studiemedicatie. Er zijn risico's verbonden aan deelname aan dit onderzoek en de deelname verhoogt de patiëntbelasting, omdat de patiënten elke week een injectie krijgen en regelmatig bloed moeten laten afnemen. Als het onderzoeksmiddel echter bij deze patiënten een succes is, zal er een verandering optreden in de ernst van hun ziekte, die naar verwachting zal leiden tot een betere prognose.

Contactpersonen

Publiek

BioMarin Pharmaceutical Inc

Digital Drive 105
Novato CA94949
US

Wetenschappelijk

BioMarin Pharmaceutical Inc

Digital Drive 105
Novato CA94949
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. Ziekte van Duchenne als gevolg van een mutatie die kan worden gecorrigeerd door behandeling met BMN053, bevestigd door de nieuwste diagnostische DNA techniek waarbij alle exonen van het DMD-gen worden onderzocht met inbegrip van, maar niet beperkt tot MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), CGH (Comparative Genomic Hybridisation), SCAIP (Single Condition Amplification/Internal Primer) of HRMCA (High-Resolution Melting Curve Analysis).
2. Ambulante jongens die ten minste 5 jaar oud zijn op de dag dat de eerste dosis wordt toegediend en in staat zijn minstens 300 meter te lopen tijdens de looptest van 6 minuten (6MWD) bij de screeningsvisite en ook bij de baseline visite. Daarnaast mogen 2 van de 3 resultaten van de 6MWD-testen van voor de behandeling (assessed screening 1, 2 en baseline) niet verder dan ± 30 meter uit elkaar liggen vóór de eerste toediening van BMN053. Patienten moeten ook in staat zijn om op te staan van de vloer binnen ≤ 7 seconden tijdens de eerste screeningsvisite en ook tijdens de baseline visite.
3. Voldoende kwaliteit voor biopsie (bevestigd met een MRI) van de laterale kop van de musculus gastrocnemius. Er mag alleen in uitzonderlijke gevallen en na overleg tussen de hoofdonderzoeker en de medisch toezichthouder van BioMarin een andere spier voor de biopsie worden overwogen (bij voorkeur in de brachii).
4. Levensverwachting van ten minste 3 jaar na inclusie in het onderzoek.
5. Stabiel gebruik van glucocorticosteroiden gedurende ten minste 3 maanden vóór de eerste toediening van BMN053. Proefpersonen moeten glucocorticosteroiden gedurende ten minste 6 maanden vóór de eerste toediening van BMN053 hebben gebruikt.
6. Bereidheid en vermogen om zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en overige vereisten van het protocol.
7. Ondertekening van het toestemmingsformulier (door ouder(s)/voogd en/of de proefpersoon overeenkomstig de plaatselijke regelgeving).
8. In Frankrijk komt een proefpersoon enkel in aanmerking voor inclusie in dit onderzoek indien hij lid of de begunstigde is van een categorie van de sociale zekerheid.
9. Verwachte adequate ader toegang voor intraveneuze (IV) infusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige of eerdere leverziekte of -insufficiëntie.
2. Huidige of eerdere nierziekte of -insufficiëntie.
3. Screening aPTT boven de bovenlimiet van de normaalwaarden (ULN).
4. Aantal bloedplaatjes bij screening lager dan de onderlimiet van de normaalwaarden (LLN).
5. Acute ziekte in de 4 weken vóór toediening van de eerste dosis BMN053 die de beoordelingen van het onderzoek zou kunnen hinderen.
6. Ernstige geestelijke handicap en/of gedragsproblemen die naar het oordeel van de onderzoeker deelname aan dit onderzoek verhinderen.
7. Ernstige cardiomyopathie die naar het oordeel van de onderzoeker deelname aan dit

onderzoek verhindert. Als een proefpersoon bij screening een linkerventrikelejectiefractie heeft van <45%, dient de onderzoeker de inclusie van deze proefpersoon te bespreken met de medisch toezichthouder.

8. Verwachte noodzaak van mechanische beademing overdag in het komende jaar.

9. Gebruik van antistollingsmiddelen, middelen tegen trombose of bloedplaatjesaggregatieremmers.

10. Gebruik van idebenone of overige vormen van co-enzym Q10 in de maand vóór het begin van de screening voor het onderzoek.

11. Gebruik van voedings- of kruidensupplementen, in de maand vóór toediening van de eerste dosis BMN053, die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op het functioneren van de spieren.

12. Gebruik van een ander onderzoeksmiddel of deelname aan een ander onderzoek met een onderzoeksmiddel in de 6 maanden vóór het begin van de screening voor dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-08-2013
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen

Datum: 01-09-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2016
Soort:	Amendement
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	EUCTR2011-005042-35-NL
CCMO	NL43736.000.13