

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie om de doeltreffendheid, veiligheid en verdraagbaarheid van R07239361 te beoordelen bij ambulante jongens met Duchenne-spierdystrofie

Gepubliceerd: 12-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair doel\* Het vergelijken van de doeltreffendheid van R07239361 met placebo bij ambulante jongens met Duchenne-spierdystrofie. Secundair doel\* Het vergelijken van de doeltreffendheid van R07239361 met placebo door middel van de volgende tests:- 4...

|                             |                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                             |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48814

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

R07239361

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

Duchenne-spierdystrofie; spieraandoening

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Hoffmann-La Roche

**Overige ondersteuning:** Industrie; Sponsor

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ambulante jongens  $\geq 6$  tot  $< 12$  jaar, anti-myostatinemiddel, corticosteroïden, Duchenne-spierdystrofie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De verandering ten opzichte van de baseline totale score van de North Star Ambulatory Assessment (NSAA) in week 48 bij met RO7239361 behandelde deelnemers in vergelijking met deelnemers die met placebo zijn behandeld.

### Secundaire uitkomstmaten

\* De verandering ten opzichte van de baseline in week 48 bij met RO7239361 behandelde deelnemers in vergelijking met deelnemers die met placebo zijn behandeld in in het volgende:

- 4 treden klim snelheid (4SCV)
- Snelheid van opstaan vanuit liggende positie
- 10 m loop-/rensnelheid
- PODCI-overdracht en subschaal basismobiliteit
- Flexorkracht van de proximale onderste ledematen (knie-extensie en knieflexie), gemeten door middel van handmatige myometrie
- 6 minuten loopafstand (6 minute walk distance, 6MWD)
- Globale klinische beoordeling van verandering [Clinical Global

Impression of Change (CGI-C)]

- 95ste percentiel passnelheid zoals opgenomen met ActiMyo in een deel van de gehele onderzoekspopulatie

\* Tabellen van het aantal unieke deelnemers met nieuwe of verergerde afwijkende laboratoriumresultaten, SAE's en AE's die leiden tot stopzetting, in de RO7239361 (BMS-986089)-groepen vergeleken met de placebogroep.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om erachter te komen of een nieuw geneesmiddel met de naam RO7239361 mensen met spierdystrofie van Duchenne kan helpen. De sponsor willen er ook achter komen of RO7239361 veilig kan worden gebruikt en goed wordt verdragen. Artsen mogen RO7239361 nog niet voorschrijven, aangezien het middel nog niet is goedgekeurd.

De werkzaamheid van RO7239361 zal worden vergeleken met de werkzaamheid van een placebo. Duchenne wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen (het gedeelte van cellen dat ons lichaam vertelt hoe het moet groeien en werken) dat het eiwit dystrofine (een eiwit) aanmaakt. Dystrofine is belangrijk om spieren tijdens activiteit tegen stress en beschadiging te beschermen. Als iemand Duchenne heeft, is zijn lichaam niet in staat om genoeg werkende dystrofine aan te maken om zijn spieren te beschermen en neemt de spiermassa steeds meer af. RO7239361 is een middel dat kan zorgen voor blokkering van myostatine, een eiwit dat betrokken is bij de regulering van spiermassa. Myostatine remt de spiergroei en door myostatine te blokkeren kan de spiermassa toenemen.

### Doel van het onderzoek

Primair doel

\* Het vergelijken van de doeltreffendheid van RO7239361 met placebo bij ambulante jongens met Duchenne-spierdystrofie.

Secundair doel

\* Het vergelijken van de doeltreffendheid van RO7239361 met placebo door middel van de volgende tests:

- 4 treden klim snelheid (4SCV)

- Snelheid van opstaan vanuit liggende positie
- 10 m loop-/rensnelsheid
- PODCI-overdracht en subschaal basismobiliteit
- Flexorkracht van de proximale onderste ledematen (knie-extensie en knieflexie), gemeten door middel van handmatige myometrie
- 6 minuten loopafstand (6 minute walk distance, 6MWD)
- Globale klinische beoordeling van verandering [Clinical Global Impression of Change (CGI-C)]
- Stap snelheid opgenomen met ActiMyo

\* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van R07239361 te beoordelen bij jongens met DMD zoals blijkt uit nieuwe of verergerde afwijkende laboratoriumresultaten (zoals gedefinieerd door de CTCAE-criteria), ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) en bijwerkingen (AE's) die leiden tot stopzetting.

### Tertiair/Verkenkend

- \* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van R07239361 bij jongens met DMD zoals blijkt uit vitale functies, metingen van hartfunctie.
- \* Het vergelijken van de doeltreffendheid van R07239361 met placebo door middel van de volgende tests:
  - Totale score van de prestaties van de bovenste ledematen (PUL)
- \* Het evalueren van andere uitkomstmaten van doeltreffendheid, kwaliteit van leven en gebruik van gezondheidszorg.
- \* Het evalueren van R07239361 PK, PD en immunogeniciteit
- \* het verkennen van het effect van genetische variatie op de binding aan het doelwit, farmacodynamische (PD) effecten of functionele testeindpunten

### Onderzoeksopzet

Een multi-center, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd onderzoek.

Na voltooiing van deze 48 weken durende dubbelblinde fase kunnen deelnemers beginnen met de open-label fase waarin alle deelnemers actief R07239361-studiegeneesmiddel krijgen.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke deelnemer wordt gedurende 48 weken wekelijks SC-doseringen van R07239361 of placebo toegediend in een gerandomiseerde, dubbelblinde opzet. zie schema: 1/3 - R07239361 dosis 1 (7,5 mg of 15 mg op basis van gewicht) SC wekelijks gedurende 48 weken dubbelblind 1/3 - R07239361 dosis 2 (35 mg of 50 mg op basis van gewicht) SC

wekelijks gedurende 48 weken dubbelblind 1/3 - RO7239361 overeenstemmende placebo SC wekelijks gedurende 48 weken dubbelblind Deelnemers die de dubbelblinde fase voltooien komen in aanmerking om open-label RO7239361 (actieve behandeling) te ontvangen als onderdeel van een maximaal 192 weken durende open-label fase van deze studie. Doseringen kunnen worden aangepast op grond van nieuwe gegevens. 1/2 - RO7239361 dosis 1 (7,5 mg of 15 mg op basis van gewicht) SC wekelijks gedurende 192 weken 1/2 - RO7239361 dosis 2 (35 mg of 50 mg op basis van gewicht) SC wekelijks gedurende 192 weken RO7239361 7,5 mg dosis 10,7 mg/ml (0,7 ml/spuit) RO7239361 15 mg dosis 21,4 mg/ml (0,7 ml/spuit) RO7239361 35 mg dosis 50 mg/ml (0,7 ml/spuit) RO7239361 50 mg dosis 71,4 mg/ml (0,7 ml/spuit) RO7239361 overeenstemmende placebo 0 mg/ml (0,7 ml/spuit)

## **Inschatting van belasting en risico**

Bij het onderzoek met gezonde volwassenen kregen de deelnemers ofwel RO7239361 ofwel een placebo. De meest voorkomende bijwerkingen bij de deelnemers waren roodheid op de injectieplaats, infectie van de bovenste luchtwegen en huiduitslag op de injectieplaats. Alle voorvallen waren mild tot matig van aard. De mensen die last kregen van roodheid en huiduitslag op de injectieplaats hadden geen koorts en het roodheid en de huiduitslag verdwenen in de meeste gevallen zonder behandeling.

Bij sommige deelnemers was er ook sprake van een verhoogde concentratie creatinekinase die niet lang aanhield. Creatinekinase kan wijzen op spierschade en is bij Duchenne altijd al verhoogd bij patiënten die kunnen lopen.

RO7239361 is ook getest bij jongens met Duchenne. Vanaf 8 februari 2018 hebben 43 jongens doses van RO7239361 gekregen. De meest voorkomende bijwerkingen (dat wil zeggen; bij meer dan één jongen voorkomend) die met het middel in verband werden gebracht, waren blauwe plekken op de injectieplaats, roodheid, irritatie of huiduitslag en blozen in het gezicht. Deze huidgerelateerde bijwerkingen waren licht tot matig van ernst, gingen niet met koorts gepaard en maakten het niet nodig om met het middel te stoppen. Bij sommige proefpersonen was er sprake van verhoogde concentraties creatinekinase en leverenzymen. Deze verhogingen werden meestal waargenomen bij jongens met Duchenne die nog kunnen lopen en ze lijken niet te veranderen bij behandeling met RO7239361.

Het is mogelijk dat een allergische reactie kan voorkomen bij een individu die het nieuwe geneesmiddel krijgt.

\* Subcutane injectie van onderzoeksgeneesmiddel (RO7239361) /placebo - Lokale pijn, blauwe plekken, bloedingen, vorming van een bloedstolsel, huiduitslag en in zeldzame gevallen kan een infectie optreden op de injectieplaats. Het is ook mogelijk dat uw kind duizelig wordt of flauwvalt terwijl hij wordt geïnjecteerd. Als uw kind hier gevoelig voor is, dient u het onderzoekspersoneel hierover te informeren.

\* Bloedafname - Lokale pijn, blauwe plekken, bloedingen, vorming van een bloedstolsel, en in zeldzame gevallen kan een infectie optreden op de plaats van de naaldprik waar bloed wordt afgenomen. Het is ook mogelijk dat uw kind

duizelig wordt of flauwvalt terwijl zijn bloed wordt afgenomen. Als uw kind hier gevoelig voor is, dient u het onderzoekspersoneel hierover te informeren.

\* Ecg - Het ecg kan minimaal ongemak veroorzaken tijdens het aanbrengen van de ecg-draden op de huid en de verwijdering daarvan. Uw kind kan wat huidirritatie ondervinden van het elektrodehechtmiddel of last krijgen van contactdermatitis (een huidaandoening veroorzaakt door contact tussen huid en een bepaalde stof), waardoor de huid mogelijk gedurende langere tijd lichter of donkerder dan de omringende huid kan lijken.

\* Echo - De echocardiogram-procedure kan minimaal ongemak veroorzaken tijdens het aanbrengen van de elektroden op de huid en de verwijdering daarvan.

\* DEXA-scan - De DEXA-scan kan ongemak veroorzaken aangezien uw kind niet zal mogen bewegen en gedurende een paar seconden zijn adem zal moeten inhouden. De hoeveelheid straling (energie) die hierbij vrijkomt is zeer klein - minder dan een tiende van de dosis van een röntgenopname van de borstkas, en minder dan een dag blootstelling aan natuurlijke straling.

\* Huidbiopsie - Als uw kind een huidbiopsie ondergaat om een reactie op de injectieplaats of huiduitslag te analyseren, zal de huid waarvan een biopt zal worden genomen worden gereinigd en verdoofd. Nadat het gebied verdoofd is, zal er een stukje huid worden verwijderd met behulp van een instrument voor ponsbiopsie. Er kunnen één of twee hechtingen nodig zijn om de wond te sluiten. Daarna zal er antibiotische zalf en een verband worden aangebracht. U en uw kind zullen aanwijzingen voor verzorging van de wond krijgen. Deze dienen zorgvuldig te worden opgevolgd. Nadat het verdovingsmiddel is uitgewerkt, kan de wond gedurende een paar dagen drukgevoelig of wat pijnlijk zijn. Na genezing kan het biopsiegebied een klein litteken vertonen.

## Contactpersonen

### Publiek

Bristol-Myers Squibb

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

### Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

# 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)

- \* Jongens, \* 6 tot < 12 jaar oud bij de randomisatie.
- \* Een diagnose van DMD, bevestigd door medische voorgeschiedenis (bijv., begin van klinische tekenen of symptomen vóór een leeftijd van 5 jaar, samen met een verhoogde creatinekinasespiegel in het serum waargenomen vóór of na de eerste diagnose) en door genotypering.
- \* Deelnemers \* 15 kg.
- \* Ambulant zonder hulp.
- \* Deelnemers moeten corticosteroïden (CS, prednison, prednisolon of deflazacort) krijgen gedurende ten minste 6 maanden vóór de start van het studiegeneesmiddel, zonder een belangrijke verandering in de dosering ( $> 0,2$  mg/kg prednisone or  $> 0.24$  mg/kg deflazacort) of in het doseringsschema gedurende ten minste 12 weken vóór de start van het studiegeneesmiddel, in de verwachting dat de dosering en het doseringsschema niet in belangrijke mate zullen veranderen gedurende de studie.
- \* North Star Ambulatory Assessment (NSAA) score  $\geq 15$  punten bij screening
- \* 4SC \* 8 seconden bij de screening.
- \* Deelnemers moeten ermee akkoord gaan om gedurende de dubbelblinde fase voor zover mogelijk grote veranderingen in hun fysiek of respiratoir behandelingschema te vermijden.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Deelnemers met een cognitieve stoornis of gedragsafwijkingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, hun vermogen om zich aan de studieprocedures te houden zullen compromitteren.
- \* Deelnemers op intermitterende behandelingschema's met CS met perioden zonder

behandeling van 20 dagen of langer (bijv. 10 dagen met, 20 dagen zonder behandeling).

- \* Eender welke verandering (opstarten, verandering van geneesmiddelklasse, dosiswijziging die geen verband houdt met verandering in lichaamsgewicht, onderbreking of opnieuw starten) in profylaxe van/behandeling voor congestief hartfalen (CHF) binnen 12 weken vóór de start van de studiebehandeling.

- \* Eender welke verandering (opstarten, verandering van geneesmiddelklasse, dosiswijziging die geen verband houdt met verandering in lichaamsgewicht, onderbreking of opnieuw starten) in profylaxe van/behandeling voor botdichtheid binnen 12 weken vóór de start van de studiebehandeling.

- \* Behandeling met 'exon-skipping' therapieën binnen 6 maanden vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Behandeling met ataluren op dit moment of binnen 12 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Gelijktijdige of eerdere deelname op enig moment in een studie met gentherapie

- \* Deelnemers met een FVC van < 50% van de voorspelde waarde (bij deelnemers die een geldige FVC kunnen produceren, zoals beoordeeld door de klinische beoordelaar of ademhalingstherapeut).

- \* Cutane bijwerkingen (Adverse events, AE's) opgelopen tijdens deelname aan een eerdere klinische studie die minder dan 12 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel zijn verdwenen.

- \* Huidige of eerdere behandeling met androgenen of menselijk groeihormoon binnen 12 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Eerdere behandeling met RO7239361 of eender welk ander anti-myostatinemiddel.

- \* Voorgeschiedenis van fractures van de onderste ledematen binnen 12 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Voorgeschiedenis van fractures van de bovenste ledematen binnen 8 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Eender welk letsel dat gevolgen kan hebben voor het functioneel testen. Eerder letsel moet vóór de toestemming volledig zijn genezen.

- \* Verwachting van een zware operatieve ingreep, zoals scoliose chirurgie, tijdens de dubbelblinde fase van deze studie.

- \* Behoefte aan mechanische beademing overdag.

- \* Starten van mechanische beademing in de nacht minder dan 4 weken vóór de start van de toediening van het studiegeneesmiddel.

- \* Verwachting dat begonnen moet worden met mechanische beademing overdag of in de nacht tijdens de dubbelblinde fase van deze studie.

- \* Klinische tekenen of symptomen van ongecontroleerde congestief hartfalen (CHF) (American College of Cardiology/American Heart Association stadium C of stadium D).

- \* Niet bereid of niet in staat zijn om thuis het studiegeneesmiddel toe te dienen.

## Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-08-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel              |
| Merknaam:       | RO7239361                 |
| Generieke naam: | Anti-myostatine Adnectine |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                             |
| Datum:              | 12-07-2017                                                  |
| Soort:              | Eerste indiening                                            |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)<br><br>metc-ldd@lumc.nl |

|                     |                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                             |
| Datum:              | 26-10-2017                                                  |
| Soort:              | Eerste indiening                                            |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)<br><br>metc-ldd@lumc.nl |

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-12-2017  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-02-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-03-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-06-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-07-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-08-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-12-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-07-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-08-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-09-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-10-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## 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  | EUCTR2016-001654-18-NL |
| CCMO     | NL60841.058.17         |