

Een open-label pilot onderzoek van Losmapimod ter evaluatie van de veiligheid, tolerantie en veranderingen in biomarkers en klinische uitkomstmaten in patiënten met facioscapulohumerale dystrofie 1 (FSHD1) met verlenging

Gepubliceerd: 24-04-2019 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512736-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel:1. Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van lange termijn dosering van losmapimod tabletten in patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Open-Label studie van Losmapimod bij FSHD1

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

FSHD, spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fulcrum Therapeutics

Overige ondersteuning: Fulcrum Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, FSHD, Losmapimod, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van veiligheid en tolerantie op basis van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, klinisch significante laboratorium testresultaten, elektrocardiogrammen en vitale parameters.

Verlenging:

De primaire uitkomstmaat is de beoordeling van de effectiviteit van behandeling met losmapimod op basis van echogeniciteit van de spieren zoals gemeten met de spierecho.

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen ten opzichte van de baseline in pHSP27 en de ratio van pHSP27/totale HSP27 gemeten in sorbitol gestimuleerd bloed.

Veranderingen ten opzichte van de baseline in de ratio van pHSP27/totale HSP27 in spierweefsel (farmacodynamiek) en concentratie losmapimod in bloed en spierweefsel (farmacokinetiek).

Exploratieve uitkomstmaten:

Verandering van de baseline gedurende de behandelingsperiode van het volgende:

1. DUX4 activiteit met behulp van een qPCR in een panel bestaande uit DUX4-gereguleerde gen transcripten
2. Andere transcripten gerelateerd aan de ziekte dmv qPCR op spierweefsel
3. Volume van skeletspierweefsel gemeten met MRI
4. Vervangen van skeletspierweefsel door vet gemeten met MRI
5. Echogeniciteit van spierweefsel gemeten via spierecho
6. Reachable Works Space (RWS) met en zonder gewichten
7. Mobiliteitsniveau gemeten met de klassieke en FSHD-geoptimaliseerde Timed-Up-and-Go (TUG).
8. Fysieke functionaliteit gemeten met de Motor Function Measure (MFM) domein 1.
9. Spierkracht gemeten met kwantitatieve dynamometrie
10. Patiënt gerapporteerde impact van de ziekte gemeten met de FSHD-Raschbuilt Overall Disability Scale (FSHD-RODS)
11. Patiënt gerapporteerde impact van de ziekte gemeten met de FSHD-Health Index (FSHD-HI)
12. Patiënt gerapporteerde impact van de ziekte gemeten met de Patient Global Impression of Change (PGIC)
13. Mobiliteit van de bovenste en onderste extremiteit in het dagelijks leven met behulp van draagbare apparaten
14. Mobiliteit en conditie gemeten met behulp van de 6-minuten looptest
15. Longfunctie gemeten met de spirometrie

Verlenging:

Secundaire uitkomstmaten:

1. Beoordeling van effectiviteit van behandeling geëvalueerd met behulp van wholebody skeletspier MRI parameters.
2. Beoordeling van de veiligheid van langdurige behandeling gebaseerd op (S)AEs, bloedtesten, ECGs en vitale parameters.
3. Evalueren van veranderingen in pHSP27 en de ratio van pHSP27/totaal HSP27 tijdens behandeling. (PD eindpunt)

Exploratieve uitkomstmaten:

1. Reachable workspace met en zonder gewichten
2. Ambulantie niveau door middel van normale en FSHD-geoptimaliseerde TUG
3. Fysieke functionaliteit met behulp van de MFM domein 1
4. Spierkracht gemeten met kwantitatieve dynamometrie
5. Spierkracht gemeten met manual muscle testing (MRC-score)
6. Impact van de ziekte gerapporteerd door de deelnemer behulp van de FSHD-RODS
7. Impact van de ziekte gerapporteerd door de deelnemer behulp van de FSHD-HI
8. Impact van de ziekte gerapporteerd door de deelnemer behulp van de PGIC
9. Veranderingen in ambulantiëniveau gemeten met de 6-minuten looptest.
10. Verandering in longfunctie gemeten met de spirometrie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) is een genetische spierziekte die 1 op de 20.000 mensen treft waarvoor op dit moment nog geen curatieve behandeling bestaat. FSHD1 wordt veroorzaakt door een afwijkende expressie van de dubbel homeobox 4 (DUX4) door een genetische deletie van het D4Z4-repeat op chromosoom 4q35. Activiteit van de DUX4 leidt tot het kapot gaan van de spiervezels, waardoor spiermassa wordt vervangen door vet. Klinisch uit zich dit in progressief spierkrachtverlies en vermindering van conditie. Losmapimod, een p38 α / β MAP kinase inhibitor, liet in eerdere preklinische onderzoeken zien dat het de activiteit van DUX4 en expressie van het DUX4 gen transcript kan verminderen. De therapeutische hypothese is daarom dat een behandeling met losmapimod de ziekte progressie van FSHD kan verminderen of zelfs kan stoppen door vermindering van de DUX4 expressie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512736-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel:

1. Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van lange termijn dosering van losmapimod tabletten in patiënten met FSHD1

Secondaire doelen:

1. Beoordelen welke targets in bloed en skeletspierweefsel worden getroffen door lange termijn dosering van losmapimod tabletten
2. Evalueren van de farmacokinetiek van losmapimod tabletten in patiënten met FSHD1

Exploratieve doelen:

1. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de targets en DUX4 activiteit en andere transcripten gerelateerd aan de ziekte in skeletspieren met behulp van spierbiopten
2. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de skeletspieren met behulp van beeldvormende technieken
3. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de functie van skeletspieren met behulp van klinische testen
4. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de mobiliteit van de bovenste en onderste extremiteiten in het dagelijks leven.
5. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de longfunctie
6. Evalueren van het effect van losmapimod behandeling op de circulerende eiwitten geassocieerd met DUX4 expressie of spierbeschadiging of spierherstel.

Doelen van de verlenging:

Primaire doel:

1. Evalueren van de veranderingen in skeletspieren door behandeling met behulp van de spierecho

Secundaire doelen:

1. Evalueren van veranderingen in skeletspieren met behulp van MRI
2. Evalueren van veiligheid van lange termijn dosering met losmapimod in patiënten met FSHD1
3. Evalueren van veranderingen in pHSP27 en de ratio van pHSP27/totaal HSP27 tijdens behandeling. (PD eindpunt)

Exploratieve doelen:

1. Evalueren van veranderingen gedurende behandeling in skeletspier functie door middel van klinische uitkomstmaten
2. Evalueren van veranderingen gedurende behandeling in longfunctie
1. Evalueren van veranderingen gedurende behandeling in circulerende eiwitten die geassocieerd zijn met DUX4 expressie of spier afbraak of opbouw.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek heeft een open-label onderzoeksdesign. Alle participanten worden geevalueerd gedurende een periode van 8 weken voor behandeling om een baseline vast te stellen. Alle participanten worden daarna behandeld met losmapimod van bezoek 4 t/m bezoek 9 en worden beoordeeld op relatief regelmatige intervallen op veranderingen van de baseline metingen. Een follow-up bezoek zal worden ingepland 4 weken na inname van de laatste dosering.

Verlenging:

Alle deelnemers die de OLS hebben afgerond mogen meedoen aan de verlenging van deze studie. Deelnemers kunnen doorgaan met behandeling van losmapimod. Deelnemers moeten iedere 12 weken naar het Radboudumc komen voor metingen voor effectiviteit, veiligheid en verkennen van biomarkers. De verlenging zal stoppen als 1) de deelnemer wil stoppen, 2) het medicijn geaccepteerd is en op de markt is, 3) Fulcrum het onderzoek stop zet omdat blijkt dat losmapimod niet werkzaam is.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek betekent niet dat de klinische symptomen, progressie van de ziekte of de onderliggende oorzaak van FSHD1 verbeterd of wordt genezen. Participanten kunnen bijwerkingen en complicaties ervaren van losmapimod en de testen die worden gedaan gedurende het onderzoek. Bijwerkingen van losmapimod die genoemd worden zijn hoofdpijn, vermoeidheid, nasofaryngitis, duizeligheid en rugpijn. Er zijn op dit moment geen veiligheidsrisico's te verwachten door losmapimod.

Contactpersonen

Publiek

Fulcrum Therapeutics

Landsdowne Street 26
Cambridge, Massachusetts 02139
US

Wetenschappelijk

Fulcrum Therapeutics

Landsdowne Street 26
Cambridge, Massachusetts 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. FSHD1 patiënten van 18 tot 65 jaar oud., 2. Patiënten moeten in staat zijn een informed consent formulier te ondertekenen., 3. Participanten hebben een bevestigde diagnose van FSHD1 met 1 tot 9 repeats via beoordeling van de lengte van het D4Z4 array op chromosoom 4 gebruikmakende van de calculator die door de sponsor beschikbaar is gesteld. Genetische bevestiging moet worden verkregen voor het maken van de screenende MRI en baseline spierbiopsie; genetische bevestiging kan op basis van eerdere testen op voorwaarde dat het geschikte documentatie betreft. Vanwege de stabiele transmissie van repeat lengte binnen

families, mogen participanten met klinische FSHD die eerstegraads familieleden hebben met genetisch bevestigde FSHD1 geïnccludeerd worden voor screening en MRI. Gedurende de screening wordt dan een genetische test gedaan. Als genetische testen gedurende de screening noodzakelijk zijn, start de 4-weken screening periode pas nadat de resultaten van de genetische testen binnen zijn., 4. Participanten moeten gemotiveerd en in staat zijn om zich te houden aan de geplande visites, behandelplan, restricties van het onderzoek, laboratorium testen, contraceptie methodes, geplande spierbiopsies, volledige MRI en andere onderzoeksprocedures., 5. Vrouwen mogen niet vruchtbaar zijn gedefinieerd als premenopauzale vrouwen met een gedocumenteerde eierstok ligatie of hysterectomie; of postmenopauzaal gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorrhoe of als de vrouw vruchtbaar is zij een hoog effectieve methode gebruikt om zwangerschap gedurende het onderzoek en 90 dagen na de laatste inname van het medicijn. Mannen moeten gebruik van contraceptie methoden vanaf het moment van de eerste inname van het medicijn tot 90 dagen na de laatste inname van het medicijn. , 6. Klinische ernst score tussen 2 en 4 op Ricci* schaal (schaal range loopt van 0 tot 5). Patiënten die gebruik maken van een rollator of rolstoel mogen niet deelnemen., 7. Patiënten moeten bereid zijn om 2 spierbiopsies en alle whole-body MRIs te ondergaan., 8. In staat om RWS, TUG en de FSHD PROs (FSHD-RODS en FSHD-HI) uit te voeren bij screeningsbezoek., 9. Participant moet een MRI-geschikte spier voor biopsie hebben, besloten door de centrale beoordelaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Participant heeft een voorgeschiedenis van een ziekte of klinische conditie die, in opzicht van de onderzoeker, mogelijk de resultaten kunnen beïnvloeden of een verhoogd risico geven bij inname van het te onderzoeken medicijn. Voorbeelden hiervan zijn: voorgeschiedenis van relevante medicijn of voedselallergieën, cardiovasculaire of centrale zenuwstelsel ziektes, klinisch significante pathologie, klinisch significante mentale ziektes, een voorgeschiedenis van kanker, behalve squameuze cel huidkanker, basaalcelcarcinoom en stage 0 cervix carcinoom in situ. (alle 3 zonder recidief in de afgelopen 5 jaar.) , 2. Participanten zijn bekend met of hebben een klinische verdenking op een infectie met het humaan immunodeficiëntie virus of hepatitis B of C virussen., 3. Klinisch significante lever- of nierdisfunctie., 4. Participanten die positieve screenen op hepatitis B antigen, hepatitis C virus antilichaam, of antilichamen tegen humaan immunodeficiëntie virus 1 en 2. , 5. Participant heeft een conditie die mogelijk een effect heeft op medicijnabsorptie, zoals gastrectomie, cholecystectomie, of andere gastrointestinale operaties)., 6. Een standaard 12-afleidingen ECG die een QTcF van >450msec (mannen) of QTcF >470msec (vrouwen) laat zien. Indien de QTcF boven deze waarden komt, wordt de ECG 2x herhaald en wordt het gemiddelde van alle QTcF waardes genomen., 7. Participant heeft een geschiedenis van cardiale

ritmestoornissen waarvoor ze medicijnen moeten gebruiken; of een voorgeschiedenis van abnormale ECGs die, volgens de onderzoeker of medische monitor, inclusie moet uitsluiten., 8. Mannen die een vrouwelijke partner hebben die van plan zijn zwanger te worden gedurende het onderzoek of binnen 90 dagen na laatste inname van het te onderzoeken medicijn., 9. Participant heeft in 90 dagen voor de start van de therapie bloed gedoneerd of verloren (minstens 500mL)., 10. Vaccinatie met een verzwakt levend vaccin binnen 6 weken van therapie., 11. Participant heeft een geschiedenis van gebruik van alcohol, pijnstillers, opioïden, en/of ongeoorloofd drugsmisbruik zoals gedefinieerd door de American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, in de 6 maanden voor screening; of participanten met een positief resultaat tijdens de drugscreening., 12. Deelname aan een klinisch onderzoek waarin ze een medicijn hebben genomen binnen de volgende periode voor inclusie van dit onderzoek: 30 dagen, 5 keer de halfwaardetijd of twee keer de duur van het biologisch effect van het onderzochte medicijn (welke het langst is)., 13. Als participanten die medicijnen of supplementen slikken die mogelijk spierfunctie beïnvloeden (beoordeeld door de behandelend arts of geïnccludeerd in de lijst van Appendix 15.1 van het protocol), moeten participanten voor gedurende ten minste 3 maanden een stabiele dosering hebben voor inclusie en moeten die dosering gedurende het onderzoek aanhouden. Verandering in dosering of stoppen van de behandeling gedurende het onderzoek mag alleen vanuit strikt medische redenen gedaan worden door de behandelend arts en met duidelijke documentatie en een bericht aan de sponsor., 14. Participant heeft een voorgeschiedenis van sensitiviteit voor de te onderzoeken medicatie of bestanddelen daarvan, of een sensitiviteit voor medicijnen die, volgens de onderzoeker of medische monitor, een contraindicatie voor deelname is., 15. Vrouwen die zwanger zijn, bevestigd door een positieve humaan choriongonadotrofine (hCG) test bij de screening of voor het starten van de behandeling.

16. Vrouwen die borstvoeding geven., 17. Participant wil niet of is niet in staat om alle procedures in het protocol op te volgen., 18. Participant heeft een contraindicatie voor een MRI-scan (waaronder ernstige claustrofobie, of metaalsplinters in het lichaam die niet MRI-compatible zijn)., 19. Participant was mentaal of wettelijk onbekwaam in de 2 jaar voor inclusie., 20. Participant heeft abnormale resultaten uit de bloedtesten die indicatie geven op mogelijke significante medische ziektes, die volgens de onderzoeker of medische monitor, inclusie uitsluiten., 21. Participant, of naast familielid van de participant, is de (hoofd)onderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator, of een ander staflid dat direct betrokken is bij het onderzoek., 22. Participant heeft antistollingsmedicijnen genomen voor ten minste 1 maand en trombocytenaggregatieremmers voor ten minste 1 week voor elk spierbiopt. Deze medicijnen zijn verboden, omdat ze het risico op hematomen verhogen na een spierbiopt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-08-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Losmapimod
Generieke naam:	niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-512736-29-00
EudraCT	EUCTR2019-001006-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04004000
CCMO	NL69446.091.19