

Een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van idebenone bij patiënten met Duchenne spierdystrofie die glucocorticoïde steroïden krijgen

Gepubliceerd: 20-09-2016 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

Primair:* Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen zoals gemeten door veranderingen in Forced Vital...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SIDEROS

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

spierdystrofie, ziekte Neuromusculaire

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd.

Overige ondersteuning: The research is funded by the sponsor company as described in the question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne spierdystrofie, Idebenone, SNT-III-012

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen zoals gemeten door veranderingen in Forced Vital Capacity predicted percentage (FVC %p), gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- * Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen zoals gemeten door Veranderingen in Peak Expiratory Flow percent predicted (PEF %p) ,gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.
- * Time to loss van 10% van de Baseline Forced Vital Capacity (FVC) gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.
- * Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het

vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie zoals gemeten door veranderingen in Inspiratory Flow Reserve (IFR) gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.

* Om de tijd tot klinisch relevante gebeurtenissen en ziektemijlpalen te beoordelen.

Overige:

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van idebenone te beoordelen bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DMD is een ziekte die ongeveer 1 op de 3000 jongens treft. De ziekte tast de spieren aan, waaronder de spieren van de ademhaling en het hart. Er is behoefte aan nieuwe behandelingen voor deze ziekte, maar ook aan de beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van deze behandelingen.

Idebenone is een kleine molecule die geoptimaliseerd is om het transport van elektronen in mitochondriën ("cellulaire energiecentrales") te vergemakkelijken. Ze draagt bij tot het behoud van een correcte elektronenstroom, die nodig is voor de productie van cellulaire energie. Zenuw- en spiercellen, waaronder long- en hartspiercellen, zijn bijzonder energieverblindend en zijn daardoor vatbaarder voor snel functieverlies of celdood wanneer de mitochondriën geen afdoende energie produceren. Men neemt aan dat, door de mitochondriale functie te handhaven en cellen te beschermen tegen oxidatieschade, Idebenone celbeschadiging kan voorkomen en de productie van energie in beschadigd zenuw- en spierweefsel kan verhogen bij patiënten met DMD.

Doel van het onderzoek

Primair:

* Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie bij patiënten met DMD die

glucocorticoïdesteroïden krijgen zoals gemeten door veranderingen in Forced Vital Capacity predicted percentage (FVC %p), gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.

Secundair:

- * Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen zoals gemeten door
- * Veranderingen in Peak Expiratory Flow percent predicted (PEF %p) , gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.
- * Time to loss van 10% van de Baseline Forced Vital Capacity (FVC) gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.
- * Om de werkzaamheid van idebenone vergeleken met placebo te beoordelen bij het vertragen van het verlies van ademhalingsfunctie zoals gemeten door veranderingen in Inspiratory Flow Reserve (IFR) gebruikmakende van in het ziekenhuis uitgevoerde spirometrie.

Overige:

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van idebenone te beoordelen bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen
- * Om de farmacokinetiek (PK) van Idebenone te beoordelen bij een dosis van 300 mg 3 maal daags (900 mg/dag) bij patiënten met DMD die glucocorticoïdesteroïden krijgen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, mat parallel-groepen, multicenter onderzoek ter beoordeling van idebenone versus placebo.

Vanwege het zeer hoog onderscheidend vermogen van de studie (op basis van een protocol-gespecificeerde herevaluatie van de variabiliteit van de gegevens en het onderscheidend vermogen van de studie uitgevoerd in april 2020) en de on vervulde medische behoefte in deze patiëntenpopulatie, zal er een tussentijdse analyse worden uitgevoerd in Q3/Q4 2020. Bij de tussentijdse analyse zal worden beoordeeld of de studie vroegtijdig kan worden beëindigd vanwege overtuigende effectiviteit of vroegtijdig kan worden beëindigd vanwege futiliteit.

In het geval dat de studie vroegtijdig wordt beëindigd vanwege overtuigende effectiviteit, zullen alle patiënten worden gevraagd de behandeling voort te zetten en bezoek 8/Einde van de behandeling bij te wonen in het centrum (in te plannen binnen 1 maand na de beslissing tot beëindiging van de studie), uitsluitend voor veiligheidsbeoordelingen. Tijdens bezoek 8 wordt aan alle patiënten de mogelijkheid geboden over te stappen naar de SIDEROS-Extensie (SIDEROS-E) studie. Voor patiënten die aan SIDEROS-E deelnemen, zal bezoek 8 ook het Einde van de studie-bezoek vormen. Voor patiënten die niet deelnemen

aan SIDEROS-E, zal bezoek 9/Opvolging (voor veiligheidsopvolging) het Einde van de studie-bezoek vormen, dat 4 weken na bezoek 8/Einde van de behandeling plaats zal vinden.

In het geval dat op basis van de tussentijdse analyse de studie vroegtijdig wordt beëindigd vanwege futiliteit, zullen alle patiënten worden gevraagd onmiddellijk te stoppen met de behandeling en langs te komen voor bezoek 9/Opvolging, Einde van de studie-bezoek, 4 weken nadat de behandeling is stopgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding voor de geblindeerde toediening van orale idebenone of placebo. We willen op het einde een minimum 200 evalueerbare patiënten die glucocorticoïd steroïden nemen hebben. Groep A: 900 mg idebenone/dag Groep B: overeenkomstige placebo tabletten twee tabletten oraal in te nemen drie keer per dag bij de maaltijd.

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

Capnografie:

Een capnograaf meet de koolstofdioxide (CO₂) die u uitademt. Dit geeft de onderzoeksarts nuttige informatie over uw ademhalingsstelsel. Er wordt enkele minuten een zeer klein, zacht buisje aan uw neus bevestigd (beide neusgaten) dat de lucht die u uitademt opvangt en naar een apparaat stuurt om die te meten. Dit is een korte, veilige procedure die geen enkel ongemak veroorzaakt.

Ademhalingstesten:

Voor de ademhalingstesten moet u in een speciaal apparaat ademen. Men zal u laten zien hoe u dat moet doen en hier volgt een beschrijving: eerst diep inademen en ervoor zorgen dat uw lippen goed rond het mondstuk sluiten; u moet daarna zo snel als u kunt uitademen tot uw longen leeg zijn. Hoe lang deze test duurt, hangt af van de grootte van uw longen, maar meestal duurt hij maar een paar seconden. We kunnen u ook vragen om opnieuw in te ademen en zo lang mogelijk traag uit te ademen.

Er kan een clip op uw neus nodig zijn, zodat u niet tegelijkertijd via de neus uitademt, of een maskertje op uw gezicht worden gezet als u uw lippen niet goed rond het mondstuk kunt sluiten.

Het nmd-1-apparaatje voor thuis wordt gebruikt om hetzelfde te meten als bij de ziekenhuistesten. De ademhalingstherapeut zal u tonen hoe u het apparaatje gebruikt (u krijgt ook een korte handleiding mee). Tijdens deze testen, thuis en in het ziekenhuis, mag u zich niet ziek voelen, maar het is wel mogelijk dat u zich een beetje duizelig of kortademig voelt omdat u zo diep hebt moeten ademen.

U kunt tussen de testen in 5 minuten pauzeren.

De ademtesten, met inbegrip van de thuishtesten, zijn onschadelijk en meten alleen hoe goed en hoe krachtig u in- en uitademt.

Bloedzuurstofsaturatie (O2 Sat)

Deze test wordt uitgevoerd tijdens de ziekenhuisbezoeken om de zuurstofconcentratie in uw bloed te meten. Er wordt korte tijd (1 tot 2 minuten) een apparaat op uw vinger geplaatst; dit veroorzaakt geen enkel ongemak.

Elektrocardiogram (ECG)

Er is een test om de harfunctie te meten, een elektrocardiogram (ecg). Deze test is niet-invasief en pijnloos. Het elektrocardiogram (ecg) registreert uw hartslag door de kleine veranderingen van de elektriciteit die uw hart produceert op het huidoppervlak te meten. Om deze veranderingen te meten, worden elektrodenpleisters op uw borst geplaatst, waaraan draden zijn bevestigd. De test duurt ongeveer 5 tot 10 minuten.

Bloedanalyse

Bij elk bezoek worden bloedmonsters afgenomen voor analyse. Deze procedure kan eventueel ongemak veroorzaken. Bij elk studiebezoek wordt ongeveer 10 ml bloed (2 theelepels) afgenomen. Over de hele studie zal dit ongeveer 100 ml bloed zijn. Uw bloed wordt naar een centraal laboratorium in het Verenigd Koninkrijk gestuurd, waar het volledig worden gebruikt. Uw bloed wordt niet bewaard, noch in het ziekenhuis noch in het centrale laboratorium.

Voordelen:

We weten nog niet helemaal hoe Idebene uw ziekte kan helpen maar uit de gegevens die we tot nu uit vorige studies hebben verzameld, mogen we veronderstellen dat Idebene de achteruitgang van uw ademhaling kan vertragen. Ook andere mensen met deze ziekte kunnen voordeel hebben bij de kennis die we uit deze studie halen. Maar we zijn niet zeker of uw deelname aan de studie voor u enig voordeel zal brengen.

Contactpersonen

Publiek

Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd.

Hohenrainstrasse 24
Pratteln CH-4410
CH

Wetenschappelijk

Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd.

Hohenrainstrasse 24
Pratteln CH-4410
CH

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)

Mannelijke patiënten met $35\% * FVC * 80\%$ van de voorspelde waarde bij screening en aan baseline en die, naar de mening van de onderzoeker, in de fase zijn waarin hun ademhalingsfunctie vermindert

2. Minimum 10 jaar oud bij screening.

3. Ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier.

4. Gedocumenteerde diagnose van DMD (ernstige dystrofinopathie) en klinische kenmerken consistent met typerende DMD bij diagnose (d.w.z.. gedocumenteerde vertraagde motorische vaardigheden en spierzwakte tegen de leeftijd van 5 jaar). DMD moet worden bevestigd door mutatieanalyse in het dystrofine gen of door aanzienlijk verlaagde

niveaus van dystrofine proteïne (d.w.z. afwezig of $< 5\%$ van normaal) op een Western blot of bij immunostaining.

5. Chronisch gebruik van systemisch glucocorticoïd steroïden voor DMD-gerelateerde aandoeningen, bezig gedurende minimaal 12 maanden voorafgaand aan de baseline zonder dosisaanpassingen voor mg/kg in de laatste 6 maanden (alleen dosisaanpassing

bepaald door gewichtsveranderingen zijn toegestaan).

6. Vermogen om betrouwbare FVC waarden te bieden bij screening en aan baseline en reproduceerbaar n binnen 15% (relatieve verandering) aan baseline in vergelijking met screening.

7. Patiënten beoordeeld door de onderzoeker als bereid en in staat om te voldoen aan de eisen van de studie, met de vereiste cognitieve vaardigheden en kunnen studiemedicatie doorslikken.

8. Patienten die gevaccineerd zijn voor screening met het 23-valente pneumococcal polysaccharide vaccin of met een ander pneumococcal polysaccharide vaccin dat voldoet aan de nationale richtlijnen en die jaarlijks gevaccineerd worden met het geïnactiveerde griep vaccin.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatisch hartfalen (gedefinieerd als patiënten met een structurele hartziekte, kortademigheid, vermoeidheid en verminderde tolerantie voor beweging, stage C van de ACCF/AHA richtlijnen of NYHA klasse III-IV) en/of symptomatische ventriculaire aritmieën..

2. Huidige deelname aan een ander therapeutisch onderzoek en/of gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 90 dagen voorafgaand aan de baseline (enige toegestane uitzondering is gebruik van deflazacort in de VS als onderdeel van het Expanded Access Program), of een corticosteroïdenproduct in trial voor regimenoptimalisatie, waarvoor de patiënt voldeed aan het inclusie criterium 5).

3. Huidige exon-skipping of read-through gentherapie voor DMD; eerdere exon-skipping of read-through gentherapie is toegestaan wanneer de therapie meer dan 6 maanden voor de screening is gestopt.

4. Geplande of verwachte spinale fixatiechirurgie tijdens de studieperiode (zoals beoordeeld door de onderzoeker, bv door snel evoluerende scoliosis), vroegere spinale fixatiechirurgie is toegestaan als deze langer dan 6 maanden voor de screening plaatsvond.

5. Astma, bronchitis/COPD, bronchiectasie, emfyseem, pneumonie of aanwezigheid van een andere niet-DMD ademhalingsziekte die invloed heeft op de ademhalingsfunctie.

6. Chronische gebruik van beta2-agonisten of gebruik van andere bronchusverwijdende/bronchusvernauwende medicatie (inhalatiesteroiden, sympathomimetica, anticholinergica, antihistamines); chronisch gebruik wordt gedefinieerd als een dagelijkse inname gedurende meer dan 14 dagen.

7. Een bronchopulmonale ziekte waarvoor behandeling met antibiotica was vereist binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.

8. Matige of ernstige leverinsufficiëntie als bepaald en gedocumenteerd door de onderzoeker (leverfunctietests LFT, medische voorgeschiedenis of, wanneer de parameters van de formule beschikbaar zijn voor het centrum (zie Bijlage B),

Child-Pugh klasse B [7 tot 9 punten] of Child-Pugh klasse C [10 tot 15 punten] zouden indicatief kunnen zijn voor dergelijke aandoeningen) of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)., 9. Eerdere of huidige medische aandoening of afwijking bij laboratoriumtests die volgens de onderzoeker voor de patiënt een aanzienlijk risico zou veroorzaken, de studieresultaten zou kunnen vervalsen of een aanzienlijke verstoring zou zijn van de deelname van de patiënt aan de studie 1.

10. Voorgeschiedenis of huidig drugs- of alcoholmisbruik of gebruik van marihuana producten/roken.

11. Gekende individuele overgevoeligheid voor idebenone of voor een of meer van de bestanddelen/hulpstoffen van de studiemedicatie.

12. Ademhalingsondersteuning overdag (gedefinieerd als gebruik van ademhalingsondersteuning terwijl men wakker is).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-01-2018
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Idebenone
Generieke naam:	Raxone

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
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: 19-12-2017
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: 25-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2020
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	EUCTR2016-000602-10-NL
CCMO	NL58933.058.16