

Fase 3-, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van apitegromab (SRK-015) bij patiënten met later optredende spinale spieratrofie die als achtergrondtherapie nusinersen of risdiplam krijgen (SAPPHIRE)

Gepubliceerd: 10-03-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Primaire doelen-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met placebo met behulp van de HFMSE bij patiënten van 2 tot en met 12 jaar
Hoofdzakelijke secundaire doelen-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SRK-015-003

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

neuromusculaire ziekte, SMA

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Scholar Rock Inc.
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Spinale spieratrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline in HFMSE-totaalscore na 12 maanden

Secundaire uitkomstmaten

-Aandeel patiënten met ≥ 3 -punten verandering ten opzichte van baseline in de HFMSE-totaalscore na 12 maanden

-Verandering van baseline in RULM-totaalscore na 12 maanden

-Verandering ten opzichte van baseline in aantal bereikte mijlpalen in de motorische ontwikkeling van de WHO na 12 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SMA is een ziekte van het hele lichaam (Wirth 2020). Hoewel is aangetoond dat de SMN-gerichte therapieën, waaronder gentherapie (onasemnogene abeparvovec-xioi [ZOLGENSMA®]) en de SMN-upregulatortherapie nusinersen and risdiplam (ook wel SMN-corrector genoemd) die is goedgekeurd voor de behandeling van SMA de klinische resultaten aanzienlijk verbetert door de achteruitgang van de motorische functie te voorkomen of te verminderen, patiënten kunnen blijven lijden aan een aanzienlijke motorische functiestoornis omdat SMN-gerichte therapieën richten zich op SMN-afhankelijke routes en hebben geen directe invloed op de skeletspieren om de atrofie die al heeft plaatsgevonden om te keren (Mercuri 2018, Mercuri 2020).

Bijgevolg blijft er een on vervulde medische behoefte aan een complementaire therapeutische strategie, namelijk spiergerichte therapie, die spieratrofie kan aanpakken en daardoor de motorische functie bij patiënten met SMA kan verbeteren. Door zijn nieuwe werkingsmechanisme als selectieve remmer van myostatine-activering, apitegromab (SRK-015) heeft het potentieel om een ** klinisch betekenisvol effect te hebben op de motorische functie bij een brede populatie van patiënten met SMA die worden behandeld met SMN-upregulatortherapieën op de achtergrond (bijv. nusinersen [SPINRAZA®] of risdiplam [EVRYSDI] ®) (SPINRAZA Food and Drug Administration [FDA] Voorschrijfinformatie [PI] 2020, SPINRAZA Samenvatting van de productkenmerken [SmPC] 2022, EVRYSDI FDA PI 2022, EVRYSDI SmPC 2022).

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met placebo met behulp van de HFMSE bij patiënten van 2 tot en met 12 jaar

Hoofdzakelijke secundaire doelen

-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met placebo op basis van het aantal patiënten met klinische verbetering bij patiënten van 2 tot 12 jaar oud

-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met placebo door veranderingen in de functie van de bovenste ledematen te meten met behulp van de Revised Upper Limb Module (RULM) bij patiënten van 2 tot 12 jaar oud

-Beoordeel de werkzaamheid van apitegromab in vergelijking met placebo door veranderingen te meten in het aantal mijlpalen in de motorische ontwikkeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bij patiënten van 2 tot 12 jaar oud

Onderzoeksopzet

Deze fase 3-studie zal worden uitgevoerd op ongeveer 55 tot 60 onderzoekslocaties wereldwijd om de veiligheid en werkzaamheid van apitegromab te evalueren in vergelijking met placebo als aanvullende therapie bij nusinersen of risdiplam bij niet-ambulante patiënten met later optredende SMA. In de voornaamste werkzaamheidspopulatie zullen 2 dosisniveaus van apitegromab worden geëvalueerd om het laagste effectieve dosisniveau verder te beoordelen. Patiënten zullen worden gerandomiseerd om apitegromab . te krijgen (10 mg/kg of 20 mg/kg) of een bijpassende placebo via intraveneuze (IV) infusie. De proef omvat screening-, behandelings- en veiligheidscontroleperioden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Voor de belangrijkste werkzaamheidspopulatie worden ongeveer 156 patiënten die bij de screening van 2 tot en met 12 jaar oud zijn, 1:1:1 dubbelblind gerandomiseerd om elke 4

weken apitegromab 10 mg/kg, apitegromab 20 mg/kg of placebo te krijgen. de 52 weken durende behandelingsperiode. Randomisatie voor de belangrijkste werkzaamheidspopulatie zal worden gestratificeerd naar type achtergrondtherapie (d.w.z. nusinersen of risdiplam) en leeftijd bij aanvang van SMN-upregulatortherapie (≥ 5 en < 5). • Voor de verkennende subpopulatie worden maximaal 48 patiënten die 13 tot en met 21 jaar oud zijn bij screening 2:1 dubbelblind gerandomiseerd om elke 4 weken apitegromab 20 mg/kg of placebo te krijgen gedurende de 52 weken durende behandelingsperiode. Randomisatie voor de verkennende subpopulatie zal worden gestratificeerd naar type achtergrondtherapie (d.w.z. nusinersen of risdiplam).

Inschatting van belasting en risico

- Het onderzoek duurt voor patiënten in totaal ongeveer 76 weken.
- Extra bezoeken aan het ziekenhuis, aanvullende fysieke tests, waaronder een test op zwangerschap.
- In totaal wordt er ongeveer 150ml bloed afgenomen. Dit bedrag levert geen problemen op (ter vergelijking: een bloeddonatie houdt in dat er elke keer 500 ml bloed wordt afgenomen). Mogelijke bijwerkingen van bloedonderzoek zijn flauwvallen, pijnlijke plek en gevoelig gebied op de injectieplaats en, in zeldzame gevallen, een infectie.
- Als het onderzoeksmiddel niet werkt voor de patiënt, kan hij/zij een toename van zijn/haar ziekte symptomen zien.

Contactpersonen

Publiek

Scholar Rock Inc.

Binney Street, 3rd Floor 301
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Scholar Rock Inc.

Binney Street, 3rd Floor 301
Cambridge MA 02142
US

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geïnformeerde toestemmingsdocument ondertekend door de patiënt als de patiënt wettelijk meerderjarig is. Als de patiënt wettelijk minderjarig is, document met geïnformeerde toestemming ondertekend door de ouder of wettelijke voogd van de patiënt en de mondelinge of schriftelijke toestemming van de patiënt verkregen, indien van toepassing en in overeenstemming met de regelgevende en wettelijke vereisten van de deelnemende locatie.
2. Mannen en vrouwen van 2 tot en met 21 jaar oud bij Screening
3. Geschatte levensverwachting >2 jaar vanaf screening
4. Gedocumenteerde diagnose van 5q SMA
5. Gediagnosticeerd met later optredende SMA (d.w.z. type 2 en type 3 SMA) voordat een goedgekeurde SMN-upregulatortherapie (d.w.z. nusinersen of risdiplam) werd ontvangen. Patiënten die nooit zelfstandig konden lopen, worden geclassificeerd als type 2. Patiënten die eerder zonder hulp konden lopen, worden geclassificeerd als type 3.
6. Moet niet-ambulant zijn bij screening. Niet-ambulante patiënten moeten onafhankelijk kunnen zitten (zit rechtop met het hoofd rechtop gedurende ten minste 10 seconden; gebruikt geen armen of handen om het lichaam in evenwicht te brengen of de ondersteunende positie te ondersteunen) volgens motorische mijlpalen van de WHO bij screening
7. Het ontvangen van één achtergrondtherapie voor SMA (d.w.z. nusinersen of risdiplam) gedurende de hieronder gespecificeerde periode en zal naar verwachting gedurende het hele onderzoek op dezelfde behandeling blijven
 - A. Als u de SMN-upregulatortherapie nusinersen krijgt, moet u vóór de screening ten minste 10 maanden doseren (d.w.z. het oplaadregime en ten minste 2 onderhoudsdoses hebben voltooid)
 - B. Als u de SMN-upregulatortherapie met risdiplam krijgt, moet de dosering vóór

screening ten minste 6 maanden zijn voltooid

8. Motorfunctiescore (HFMSE) ≥ 10 en ≤ 45 bij het screeningsbezoek

9. Geen fysieke beperkingen die zouden voorkomen dat de patiënt tijdens het onderzoek uitkomstmaten van de motorische functie ondergaat

10. In staat om onderzoeksgeneesmiddelinfusies te ontvangen en bloedmonsters af te geven door het gebruik van een perifere IV of een IV-toegangsapparaat voor de lange termijn dat de patiënt heeft geplaatst om redenen die onafhankelijk zijn van het onderzoek (dwz voor medische achtergrondzorg en niet voor het doel van het ontvangen van apitegromab in de studie), gedurende de hele studie

11. In staat zijn om zich te houden aan de vereisten van het protocol, inclusief reizen naar de proeflocatie en het voltooien van alle proefprocedures en proefbezoeken

12. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bij de screening een negatieve zwangerschapstest hebben en ermee instemmen om tijdens het onderzoek en gedurende 20 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ten minste 1 aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken. Vrouwelijke patiënten van wie wordt verwacht dat ze aan het einde van de studie reproductieve volwassenheid hebben bereikt, moeten ermee instemmen zich te houden aan studie-specifieke anticonceptievereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) op **elk moment ontvangen

2. Eerdere behandeling met apitegromab

3. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreactie of intolerantie voor SMN-upregulatortherapieën

4. Voorgeschiedenis van een overgevoelighedsreactie op een mAb of recombinant eiwit dat een Fc-domein draagt *(bijv. een oplosbaar receptor-Fc-fusie-eiwit), apitegromab, of hulpstoffen van apitegromab

5. Invasieve beademing of tracheostomie nodig

6. Voedingsstatus die de afgelopen 6 maanden niet stabiel was en naar verwachting niet stabiel zal zijn tijdens het onderzoek of medische noodzaak voor:

een maag/nasogastrische voedingssonde, waarbij de meeste voedingen via deze route worden gegeven, zoals beoordeeld door de onderzoeker

7. Grote orthopedische of andere interventionele ingrepen, waaronder wervelkolom- of heupoperaties, waarvan wordt aangenomen dat ze de mogelijkheid hebben om de

vermogen van de patiënt om beoordeeld te worden op uitkomstmaten van motorische functies, binnen 6 maanden vóór screening of verwacht tijdens het onderzoek

8. Behandeling met andere onderzoeksgeneesmiddelen in een klinische studie binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden, welke langer is, vóór screening

9. Gebruik van valproïnezuur of hydroxyureum binnen 90 dagen voor screening

10. Gebruik van therapieën met mogelijk significante spiereffecten (bijv.

androgenen, insuline-achtige groeifactor, groeihormoon, systemische bèta-agonist, botulinumtoxine of spierverslappers of spierversterkende supplementen) of mogelijk significante neuromusculaire effecten (bijv. acetylcholinesteraseremmers) anders dan goedgekeurde SMN-upregulatortherapie binnen 60 dagen vóór screening

11. Gebruik van systemische corticosteroïden binnen 60 dagen voor screening. Geïnhaleerde of plaatselijke steroïden zijn toegestaan.

12. Elke acute of comorbide aandoening die het welzijn van de patiënt verstoort binnen 7 dagen vóór screening, inclusief actieve systemische infectie, de noodzaak van acute behandeling of klinische observatie om welke reden dan ook

13. Ernstige contracturen (National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) of scoliose (algemeen richtlijn voor Graad 3) bij Screening. Op basis van klinisch oordeel moeten alle aanwezige contracturen of scoliose stabiel zijn geweest in de afgelopen 6 maanden, wordt verwacht stabiel te zijn gedurende het hele onderzoek, en belet niet dat de patiënt wordt beoordeeld op uitkomstmaten van de motorische functie gedurende het hele proces.

14. Gebruik van chronische niet-invasieve beademingsondersteuning overdag gedurende >16 uur per dag in de 2 weken vóór toediening, of naar verwachting regelmatig dergelijke dagelijkse beademingsondersteuning gedurende de hele proef chronisch ontvangen

15. Zwanger of borstvoeding

16. Elke andere aandoening of klinisch significant laboratoriumresultaat of ECG-waarde die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid of therapietrouw, zou de patiënt beletten het onderzoek met succes af te ronden, of de interpretatie van de resultaten verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 29-07-2022
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Apitegromab
Generieke naam: Apitegromab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2021-005314-34-NL
CCMO	NL80453.028.22