

Een fase 3 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van dagelijkse subcutane injecties met elamipretide te evalueren bij proefpersonen met primaire mitochondriale ziekte als gevolg van pathogene nucleaire DNA-mutaties (nPMD)

Gepubliceerd: 01-03-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Primair doel • Het effect evalueren van een enkele dagelijkse subcutane toediening van elamipretide gedurende 48 weken op de: * Gelopen afstand (in meter) op de 6-minuten looptest (6MWT) Secundair doel • Het effect evalueren van een enkele dagelijkse...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51595

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPIMD-301

Aandoening

- Overige aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

energiestofwisselingsziekte, nuclaire Primaire Mitochondriale Ziekte

Aandoening

Primary mitochondrial disease resulting from pathogenic nuclear DNA mutations. Congenital, familial and genetic disorders. Cytoplasmic disorders congenital. Genetic mitochondrial abnormalities NEC.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stealth BioTherapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Stealth BioTherapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblind, Elamipretide/MTP-131, Fase III, Primaire Mitochondriële ziekten

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair

- Het effect evalueren van een enkele dagelijkse subcutane toediening van

elamipretide gedurende 48 weken op de:

- * Gelopen afstand (in meter) op de 6-minuten looptest (6MWT)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

- Het effect evalueren van een enkele dagelijkse subcutane toediening van

elamipretide gedurende 48 weken gemeten aan de hand van veranderingen in de:

- * Totale tijd (in seconden) van de vijfvoudige zit-naar-staan-test (5XSST;

Five-Times Sit-to-Stand Test)

* Totale tijd (in seconden) van de drievoudig getimedede up-and-go-test (3 TUG)

* Patiënt Global Impression of Severity (PGI-S) schaal

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alle Primaire mitochondriale aandoeningen (PMDs) delen een centrale pathofysiologie van disfunctionele oxidatieve fosforylering, met bijbehorende verminderde bio-energetica en verhoogde oxidatieve stress. PMD's tasten meestal de lichaamsweefsels aan die de meeste energie nodig hebben, waaronder de hersenen, spieren, hart, netvlies en cochlea, maar kunnen een extreem wisselend klinisch beeld hebben.

Mitochondriën zijn een dynamisch, cellulair netwerk van organellen die centraal betrokken zijn bij het cellulaire metabolisme. Mitochondriën bestaan onder andere uit een buitenmembraan dat relatief permeabel is voor kleine opgeloste stoffen en een strak gereguleerd binnenmembraan (IMM) waar energieproductie plaatsvindt.

Mitochondriën zijn zeer dynamische en adaptieve organellen met meerdere stress-responsmechanismen die aanpassing mogelijk maken aan variabele bio-energetische eisen en disfunctie geassocieerd met erfelijke of verworven genetische mutaties, ziekte en veroudering. Bij nucleaire PMD (nPMD) veroorzaken pathogene nDNA-mutaties ETC-disfunctie en bijbehorende oxidatieve stress die cardiolipine beschadigt, het kenmerkende fosfolipide van het binnenste mitochondriale membraan (IMM). Dit is essentieel voor de mitochondriale en ETC-structuur, functie en stressrespons.

Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor nPMD. Dit heeft geleid tot een gevarieerd gebruik van verschillende voedingssupplementen, afhankelijk van de voorkeuren van de arts en de patiënt. De behoefte aan goedgekeurde veilige en effectieve behandelingsopties voor patiënten met nPMD blijft een ernstige on vervulde medische behoefte..

Elamipretide (MTP 131, SS-31) is een eersteklas mitochondriaal beschermend middel waarvan is aangetoond dat het de levensvatbaarheid van de cellen en de orgaanfunctie verbetert bij verschillende ziekten, waaronder skeletspier-, cardiovasculaire, renale, metabolische, neurodegeneratieve en genetische mitochondriale ziekten.

MTP-131 richt op het binnenmembraan die de structuur en functie ervan stabiliseert. De verwachting is dat dit zal resulteren in een algehele verbetering van de functie van de cel en het orgaan.

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Het effect evalueren van een enkele dagelijkse subcutane toediening van elamipretide gedurende 48 weken op de:
 - * Gelopen afstand (in meter) op de 6-minuten looptest (6MWT)

Secundair doel

- Het effect evalueren van een enkele dagelijkse subcutane toediening van elamipretide gedurende 48 weken gemeten aan de hand van veranderingen in de:
 - * Totale tijd (in seconden) van de vijfvoudige zit-naar-staan-test (5XSST; Five-Times Sit-to-Stand Test)
 - * Totale tijd (in seconden) van de drievoudig getimede up-and-go-test (3 TUG)
 - * Patiënt Global Impression of Severity (PGI-S) schaal
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige dagelijkse subcutane doses elamipretide die gedurende 48 weken worden toegediend

Onderzoeksopzet

Dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen zal ongeveer 130 proefpersonen, bestaande uit 90 proefpersonen met nPMD geassocieerd met pathogene mutaties van het mitochondriale replisoom ('replisoomgerelateerde mutaties') includeren voor primaire analyse en een aanvullende subset van maximaal 40 proefpersonen met nPMD geassocieerd met andere niet-replisoomgerelateerde mutaties.

In deze 48 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde beoordeling met parallele groepen van de werkzaamheid en veiligheid van enkelvoudige dagelijkse subcutane doses elamipretide die worden toegediend als behandeling voor proefpersonen met nPMD, zullen proefpersonen worden gerandomiseerd (in een verhouding van 1:1) naar één van de twee groepen:

- * 48 weken enkelvoudige dagelijkse SC-doses van 60 mg elamipretide of
- * 48 weken enkelvoudige dagelijkse SC-doses placebo.

Na geïnformeerde toestemming zullen proefpersonen een screeningsperiode maximaal 28 dagen doorlopen om geschiktheid voor inschrijving in het onderzoek te bepalen. Gescreende proefpersonen die aan elk van de inclusie- en geen van de exclusiecriteria voldoen, zullen deelnemen aan de behandelingsperiode van 48 weken en een follow-upperiode van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

proefpersonen worden gerandomiseerd (in een verhouding van 1:1) naar één van de twee groepen: > 48 weken enkelvoudige dagelijkse SC-doses van 60 mg elamipretide of > 48 weken enkelvoudige dagelijkse SC-doses placebo. Proefpersonen die naar de actieve arm zijn gerandomiseerd zullen een enkelvoudige dagelijkse SC-doses van 60 mg MTP-131 krijgen. Proefpersonen die naar de placeboarm zijn gerandomiseerd, zullen een qua volume

overeenkomende placebo SC toegediend krijgen. De placebo bestaat uit natriumchloride, fosfaatbuffer en benzylalcohol, vergelijkbaar met hulpstoffen die worden gebruikt om het onderzoeksmiddel te vervaardigen, maar zonder werkzame stof.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de proefpersonen aan dit onderzoek duurt ongeveer 56 weken (13 maanden). In totaal zal de proefpersoon ongeveer 7 keer het ziekenhuis bezoeken. Elk bezoek duurt tussen de 1 en 3 uur met uitzondering van de visite in week 12 (deze duurt 4h) en in week 24 (duurt 8-9h).

Deze studie is opgedeeld in 3 periodes na het ondertekenen van de patiënteninformatiebrief: een screenings (maximaal 28 dagen), een behandelperiode (48 weken) en een vervolgperiode (follow-upperiode; 4 weken).

De volgende tests en procedures zullen plaatsvinden tijdens de ziekenhuisbezoeken:

- Lichamelijk onderzoek (inclusief wegen en lengte meten), vitale functies worden gemeten, demografische en medische gegevens worden gevraagd en verzameld.
- Er worden bloed- en urinemonsters afgenomen. Bloed wordt getest op hepatitis B en C en HIV.
- Zwangerschapstest voor vrouwen die zwanger kunnen worden
- ECG
- Er worden vragen gesteld over geschiktheid en symptomen.

Contactpersonen

Publiek

Stealth BioTherapeutics Inc.

Kendrick Street, Building C-West 140
Needham MA02494
US

Wetenschappelijk

Stealth BioTherapeutics Inc.

Kendrick Street, Building C-West 140
Needham MA02494
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor opname in het onderzoek als aan alle volgende criteria wordt voldaan:

1. Bereid en in staat zijn om een ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier te verstrekken voorafgaand aan deelname aan onderzoeksgelateerde procedures.
2. Is het ermee eens en is in staat zich te houden aan de onderzoeksvereisten voor de duur van het onderzoek, inclusief het toedienen van de toegewezen behandeling.
3. Leeftijd van ≥ 18 jaar en ≤ 70 jaar op het moment van screening.
4. Gediagnosticeerd met nPMD met een overheersende klinische manifestatie van myopathie, die progressieve externe oftalmoplegie (PEO) en inspanningsintolerantie en/of skeletspierzwakte moet omvatten, met genetische bevestiging van ofwel:
 - a. Nucleaire DNA-mutatie van het mitochondriale replisoom (replisoomgerelateerde mutatie), waaronder de volgende genen: POLG 1/2; TWINKLE (C10ORF2); TYMP; DGUOK; TK2; RRM2B; RNASEH1; SSBP; MGME1; DNA2; ANT1 (SLC25A4); SUCLG1; SUCLA2; MPV17
 - of
 - b. Andere pathogene mutaties die specifiek zijn voor nucleair DNA.
5. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten akkoord gaan met het gebruik van een van de volgende anticonceptiemethoden vanaf de datum waarop ze het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen tot 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel:

- a. Onthouding, wanneer dit overeenstemt met de voorkeur en de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. De proefpersoon stemt ermee in een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken als ze seksueel actief worden.
- b. Relaties met mannelijke partners die operatief zijn gesteriliseerd door vasectomie (de vasectomieprocedure moet ten minste 60 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek zijn uitgevoerd).
- c. Barrière methode (bijv. condoom of occlusief kapje) met zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème EN ofwel hormonale anticonceptie (oraal, geïmplantéerd of injecteerbaar) of een spiraaltje of intra-uterien systeem.

Opmerking: niet-vruchtbaar potentieel wordt gedefinieerd als chirurgische sterilisatie (bijv. bilaterale ovariëctomie, hysterectomie of afbinden van de eileiders) of postmenopauzaal (gedefinieerd als permanente stopzetting van de menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek).

6. Mannelijke proefpersonen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de datum waarop zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen tot 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden van het onderzoek uitgesloten als aan een van de volgende criteria wordt voldaan:

- 1. Kan de functietests 6MWT, 3TUG of 5XSST niet uitvoeren. Het gebruik van een loophulpmiddel is toegestaan; het gebruik moet echter gedurende de gehele onderzoeksperiode consistent blijven.
- 2. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding geven.
- 3. Wandelingen < 150 meter of > 450 meter tijdens de 6MWT (alleen screeningsbezoek).
- 4. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) is <30 ml/min/1,73 m², met behulp van de onderzoeksvergelijking Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (alleen screeningsbezoek).
- 5. Heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening een ziekenhuisopname ondergaan of heeft tijdens het onderzoek een geplande ziekenhuisopname of een chirurgische ingreep ondergaan, tenzij naar het oordeel van de onderzoeker wordt geconcludeerd dat dit geen invloed heeft op de uitkomstmetingen van het

onderzoek.

6. Heeft naar de mening van de onderzoeker een klinisch significante luchtwegaandoening en/of hartaandoening die de onderzoeksbeoordelingen zouden kunnen verstoren.

7. Heeft een eerdere interventionele hartprocedure ondergaan (bijv. hartkatheterisatie, angioplastiek/percutane coronaire interventie, ballonvalvuloplastiek, enz.) in de 3 maanden voorafgaand aan de screening.

8. Heeft een voorgeschiedenis van of een huidige ernstige neurologische stoornis, ernstige epilepsie, ernstige ataxie of ernstige neuropathie die naar de mening van de onderzoeker het vermogen om aan alle onderzoeksvereisten te voldoen, kan verstoren.

9. Actieve maligniteit of elke andere vorm van kanker waarvan de proefpersoon <2 jaar ziektevrij is. Gelokaliseerde plaveiselcelcarcinomen of niet-invasieve basaalcelcarcinomen zijn toegestaan, mits voorafgaand aan de screening adequaat behandeld.

10. Heeft een solide orgaantransplantatie ondergaan.

11. Is eerder gediagnosticeerd met een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of hepatitis C.

12. Heeft een voorgeschiedenis van een systemische eosinofiele ziekte en/of een eosinofielentelling >1.000 cellen $\times 10^6/l$ tijdens het screeningsbezoek.

13. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een interventioneel klinisch onderzoek (d.w.z. met een onderzoeksproduct of -apparaat, met stamceltherapie of met gentherapie) binnen 30 dagen voorafgaand aan het huidige onderzoek; of momenteel is ingeschreven voor een niet-interventioneel klinisch onderzoek dat, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk interfereert met de resultaten van het huidige onderzoek (bijv. onderzoek naar oefentherapie).

14. Heeft elamipretide (MTP-131) gekregen in het afgelopen jaar na het screeningsbezoek.

15. Volgens de onderzoeker heeft de proefpersoon in het voorgaande jaar een voorgeschiedenis van middelenmisbruik gehad.

16. Heeft een eerdere of huidige medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou verhinderen dat de proefpersoon veilig deelneemt aan en/of alle evaluaties en vereisten van het onderzoek naar beste vermogen voltooit.

17. Heeft een allergie geschiedenis op het onderzoeksgeneesmiddel of op een van

de componenten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-01-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elamipretide
Generieke naam:	Elamipretide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2023
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
EudraCT	EUCTR2021-003907-16-NL
CCMO	NL79768.091.22
Ander register	NTC05162768