

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van viltolarsen bij ambulante jongens met Duchenne-spierdystrofie (DMD)

Gepubliceerd: 21-10-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstelling(en): • Het vergelijken van de werkzaamheid van viltolarsen, intraveneus toegediend (IV) in wekelijkse doses van 80 mg/kg gedurende een behandelperiode van 48 weken vs. placebocontroles bij ambulante jongens met DMD in de...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd             |
| <b>Type aandoening</b>      | Spieraandoeningen     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52888

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NS Pharma - NS-065/NCNP-01-301 - VIL301

### Aandoening

- Spieraandoeningen

### Synoniemen aandoening

DMD, Duchenne-spierdystrofie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** NS Pharma, Inc.

**Overige ondersteuning:** NS Pharma;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Ambulante jongens, DMD, Fase 3, Viltolarsen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- TTSTAND na 48 weken behandeling

### Secundaire uitkomstmaten

Hiërarchische analyses na 48 weken behandeling van de volgende metingen voor kracht en uithoudingsvermogen:

- Time to Run/Walk 10 Meters (TTRW)-test
- Six-minute Walk (6MWT)-test
- North Star Ambulatory Assessment (NSAA)
- Time to Climb 4 Stairs (TTCLIMB)-test
- Handdynamometer (elleboogstrekking, elleboogbuiging, kniestrekking en kniebuiging, alleen aan de dominante zijde)

- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur [de wijze van temperatuurmeting moet bij elke deelnemer en op alle beoordelingsmomenten tijdens het gehele onderzoek gelijk zijn])

- Lichamelijk onderzoek
- Klinische laboratoriumtests:
- Hematologie en klinische chemie

- Urineanalyse
- Urine cytologie
- Exogene tracer glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)
- Antistoffen tegen dystrofine en viltolarsen
- 12-afleidingen-ecg (elektrocardiogram)
- Klinische tekenen en symptomen (AE's en SAE's)
- Gradatie van klinische bijwerkingen en klinische-laboratoriumbijwerkingen

volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.4.03

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

DMD is een aandoening van progressieve zwakheid die leidt tot ernstige invaliditeit en uiteindelijk de dood. Patiënten met DMD hebben mutaties in dystrofine, een belangrijk spiereiwit. Om eiwitten te maken gebruikt ons lichaam een sjabloon (mRNA). DMD mutaties verstoren deze sjabloon wat leidt tot onjuiste of geen eiwitopbouw, waardoor een tekort aan het dystrofine-eiwit ontstaat. Momenteel zijn geneesmiddelen op basis van glucocorticoïden (GC) de enige behandeling waarvan is aangetoond dat dit de afname van de kracht en het functioneren bij DMD-patiënten vertraagt, maar deze behandeling kan aanzienlijke bijwerkingen vertonen. Nieuwe therapieën gebaseerd op specifieke genetische samenstellingen zijn in ontwikkeling. Viltolarsen is ontwikkeld om te reageren met het sjabloon dat gebruikt wordt voor het maken van het dystrofine-eiwit en de fouten voortkomend uit deze mutaties te corrigeren. Dit onderzoek is bedoeld om te onderzoeken hoe veilig en doeltreffend het nieuwe geneesmiddel viltolarsen is voor de behandeling van DMD. Artsen kunnen viltolarsen nog niet voorschrijven (buiten een onderzoek). De doeltreffendheid van viltolarsen zal worden vergeleken met de doeltreffendheid van een placebo. Een placebo is een geneesmiddel zonder een actief ingrediënt. Het is een \*namaak\*-geneesmiddel.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en):

- Het vergelijken van de werkzaamheid van viltolarsen, intraveneus toegediend (IV) in wekelijkse doses van 80 mg/kg gedurende een behandelperiode van 48

weken vs. placebocontroles bij ambulante jongens met DMD in de leeftijd van 4 tot 8 jaar, met behulp van de Time to Stand (TTSTAND)-test als maat voor kracht en functie.

Secundaire doelstelling(en):

- Het vergelijken van de werkzaamheid van viltolarsen, als IV-infusies toegediend in wekelijkse doses van 80 mg/kg bij ambulante jongens met DMD in de leeftijd van 4 tot 8 jaar gedurende een behandelperiode van 48 weken vs. placebocontroles, met behulp van hiërarchische uitkomsten op het gebied van kracht en uithoudingsvermogen en
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van viltolarsen, als IV-fusies toegediend in wekelijkse doses van 80 mg/kg bij ambulante jongens met DMD in de leeftijd van 4 tot 8 jaar.

Verkennde doelstelling(en):

- Het evalueren van de impact van behandeling met viltolarsen op de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven met betrekking tot de DMD van de deelnemer

## **Onderzoeksopzet**

Dit fase 3-onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra bij ambulante jongens met DMD in de leeftijd van 4 tot 8 jaar die wekelijks 80 mg/kg viltolarsen als IV-infusies krijgen toegediend gedurende een behandelperiode van 48 weken. De deelnemers worden willekeurig toegewezen aan viltolarsen 80 mg/kg/week of placebo, in een verhouding van 1:1.

Groep 1:

- 37 deelnemers
- Viltolarsen 80 mg/kg/week

Groep 2:

- 37 deelnemers
- Placebo

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Intraveneuze toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting: 50 bezoeken aan de kliniek, 1 telefoongesprek, echo van de nieren, uitvoeren van functie en kracht testen, het verzamelen van bloed en urine monsters en het invullen van 2 vragenlijsten, maken van ECGs en de bepaling van

GFR met een exogene tracer.

Risico's: gerelateerd aan het studiemedicijn en andere studieprocedures.

De meest voorkomende bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel (vitolarsen) worden hieronder opgesomd.

Diastolische bloeddruk verhoogd (5%), Veranderingen in de nierfunctie (43%), Immuun-/allergische symptomen waaronder uitslag en gewrichtspijn (7%), Verminderd vermogen van het hart om adequaat bloed in het lichaam rond te pompen (7%), Infecties (48%). Het risico op kanker van viltolarsen is onbekend en wordt momenteel onderzocht in dierproeven. Het mogelijke risico bij mensen kan momenteel niet worden uitgesloten

Het onderzoeksgeneesmiddel kan ook bijwerkingen veroorzaken die onbekend zijn.

De verrichtingen en testen uitgevoerd in deze studie hebben een aantal risico's die hieronder zijn opgenoemd:

1. Risico's bij het krijgen van een infuus: Uitslag of pijn op de plaats van het infuus, infectie op de plaats van het infuus, waaronder roodheid, zwelling en koorts. Standaard zorgverrichtingen voor infusen worden gevolgd om het risico te verminderen op specifieke infuusgerelateerde effecten.
2. Risico bij de plaatsing van de poort: De risico's van de operatie voor de plaatsing van de poort bevatten blauwe plekken, littekenvorming, langdurige bloeding op de operatieplaats en infectie. Voor de plaatsing van een poort is anesthesie nodig. Extra risico's bij een poort omvatten stolsels in de poort, storing van het poorthulpmiddel waardoor hij moet worden verwijderd of vervangen, de invoer van lucht tussen de longen en de borstkas waardoor de longen inklappen en letsel aan een groot bloedvat. Zoals bij elke operatie kunnen door deze operatie andere onverwachte risico's of complicaties optreden die niet vaak voorkomen maar ernstig kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden.
3. Risico's bij het gebruik van de poort: De risico's omvatten infecties, stolsels in de poort of in de ader (bijvoorbeeld in de ader die het bloed naar zijn hart voert), een verandering in de positie van de poort waardoor hij niet langer goed werkt of storing van het poorthulpmiddel waardoor hij moet worden verwijderd of vervangen. Een infectie kan een ernstige complicatie zijn die in zeldzame gevallen kan leiden tot sepsis, shock en/of de dood. U en uw kind worden getraind in het juiste gebruik en zorg van de poort om deze risico's te verminderen en te letten op mogelijke problemen.
4. Risico's van anesthesie bij DMD: Omdat DMD de spieren aantast lopen patiënten met DMD een verhoogd risico op ademhalingsproblemen door de anesthesie. Algemene anesthesie kan een verhoogd risico vormen zoals hartcomplicaties en de dood door de algemene anesthesie. De onderzoeksarts zal speciale instructies geven aan de chirurg die de plaatsing van de poort uitvoert, de keuze van de anesthesie zal met u worden besproken en alle stappen om risico's te verminderen zullen worden genomen.

5. Risico's bij de afname van bloedmonsters: Risico's verbonden met de afname van bloed uit zijn arm omvatten tijdelijk ongemak en/of blauwe plekken. Infectie, overmatig bloeden en/of flauwvallen zijn ook mogelijk maar onwaarschijnlijk. In zeldzame gevallen kan zich ernstig letsel zoals een bloeding onder de huid (hematoom) ontwikkelen. Om ongemak te verminderen kan een lokaal verdovende crème worden aangebracht. De bijwerkingen die kunnen worden verbonden aan de verdovende crème zijn verminderd gevoel in het gebied waar de crème wordt aangebracht.
6. Risico's van echo's van de nieren: Er zijn geen risico's bekend. Ongemak komt niet vaak voor, maar uw kind zal wat druk voelen en moet mogelijk meer drinken om een volle blaas te hebben. Soms geeft een echo niet de beelden die de arts nodig heeft en zijn andere tests nodig om de beelden te verkrijgen.
7. Risico van elektrocardiografie: Deze test kan irritatie aan de huid veroorzaken waar de elektrodes worden geplaatst.
8. Risico van exogene tracer GFR onderzoek: Voor dit onderzoek is het misschien nodig om een kleine hoeveelheid radioactieve tracer te injecteren (afhankelijk van de procedure in het ziekenhuis van uw kind) om de GFR te bepalen van uw kind. Het zeer kleine risico van dit, weegt niet op tegen de informatie die de meting oplevert. Het is zeer onwaarschijnlijk dat uw kind na de test bijwerkingen voelt, maar als u denkt dat dit wel het geval is, laat het de arts van uw kind weten.
9. Risico's van kracht- en functietesten: Het is mogelijk dat uw kind door deze testen vermoeider wordt dan na een regulier (niet voor het onderzoek) artsbezoek. Er bestaat ook een klein risico op vallen, kortademigheid of pijnlijke spieren.

## Contactpersonen

### Publiek

NS Pharma, Inc.

East Ridgewood Avenue, Suite 280S 140  
Paramus, NJ 07652  
US

### Wetenschappelijk

NS Pharma, Inc.

East Ridgewood Avenue, Suite 280S 140  
Paramus, NJ 07652  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ouder(s) of wettelijk voogd(en) van deelnemer heeft (hebben) schriftelijk geïnformeerde toestemming en goedkeuring onder de Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), indien van toepassing, verstrekt voorafgaand aan enige procedures in het kader van het onderzoek; deelnemers wordt gevraagd om schriftelijk of mondeling instemming te geven in overeenstemming met de plaatselijke vereisten;
2. Deelnemer heeft een bevestigde diagnose van DMD, gedefinieerd als:
  - a. Deelnemer is mannelijk met klinische tekenen die passend zijn voor DMD en
  - b. Deelnemer heeft een of meerdere bevestigde DMD mutatie(s) in het dystrofinegen waarbij skippen van exon 53 mogelijk is om het mRNA leesraam voor dystrofine te herstellen, inclusief bepaling van eenduidig gedefinieerde exongrenzen (met behulp van technieken zoals Multiplex Ligatieafhankelijke Probeamplificatie [MLPA], array-comparatieve genomische hybridisatie (CGH) of andere technieken waarmee dit mogelijk is);
3. Deelnemer is  $\geq 4$  jaar en  $< 8$  jaar op het moment van toediening van het eerste infuus in het onderzoek;
4. Deelnemer kan zelfstandig lopen zonder hulpmiddelen;
5. Deelnemer kan de TTSTAND zonder hulp binnen 10 seconden uitvoeren, zoals beoordeeld tijdens het screeningsbezoek en het pre-infusiebezoek (Opmerking: de TTSTAND die onafhankelijk van de NSAA wordt uitgevoerd moet worden gebruikt om te bepalen of u in aanmerking komt);
6. Deelnemer en ouder(s)/voogd(en) zijn bereid en in staat om zich aan de geplande bezoeken, de toedieningsplanning voor het onderzoeksgeneesmiddel en de onderzoeksprocedures te houden;
7. Deelnemer moet sinds ten minste 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek een stabiele dosis glucocorticoïden (GC) gebruiken en naar verwachting de stabiele dosis GC blijven gebruiken tijdens de gehele duur van

het onderzoek.

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

1. Deelnemer heeft nu of heeft een voorgeschiedenis van chronische systemische schimmel- of virusinfecties;
2. Deelnemer heeft een acute ziekte gehad in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, op basis van het oordeel/besluit van de hoofdonderzoeker;
3. Deelnemer heeft bewijs van symptomatische cardiomyopathie (opmerking: asymptomatische hartafwijking bij onderzoek zou geen reden tot exclusie vormen);
4. Deelnemer heeft een allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of een van de bestanddelen ervan;
5. Deelnemer heeft ernstige gedragsproblemen of cognitieve problemen die deelname aan het onderzoek naar mening van de onderzoeker uitsluiten;
6. Deelnemer heeft eerder of nu een medische aandoening, medische voorgeschiedenis, lichamelijke bevindingen of laboratoriumafwijkingen die nadelige gevolgen zouden kunnen hebben voor de veiligheid van de deelnemer, waardoor het onwaarschijnlijk is dat de behandeling en opvolging correct worden voltooid of die de beoordeling van de onderzoeksresultaten verhindert, naar het oordeel van de onderzoeker;
7. Deelnemer heeft een operatie ondergaan in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste geplande toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of er is een operatie gepland tijdens de duur van het onderzoek;
8. Bij de screening zijn de testresultaten van de deelnemer positief voor hepatitis-B-antigen, hepatitis-C-antistof of humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-antistof;  
(Opmerking: Een positief resultaat voor hepatitis-C-antistof is acceptabel als die wordt vergezeld van een negatieve hepatitis-C-RNA-test en normale bilirubine- en gamma-glutamyltransferaseresultaten.)
9. Deelnemer gebruikt momenteel een ander experimenteel geneesmiddel of heeft een ander experimenteel geneesmiddel gebruikt in de drie maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel of, als dit langer is, binnen vijf keer de halfwaardetijd van de medicatie;
10. Deelnemer heeft eerder meegedaan aan een interventioneel onderzoek naar viltolarsen.
11. Deelnemer gebruikt momenteel een ander exon skipping-middel of heeft een ander exon skipping-middel gebruikt in de drie maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
12. Deelnemer heeft een vorm van gentherapie ondergaan.
13. Deelnemer neemt momenteel idebenone, anabole steroïden (bv. oxandrolon) of producten met resveratrol of adenosinetrifosfaat of heeft iets dergelijks genomen in de drie maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Co-enzym Q10 of creatine zijn alleen toegestaan als de

deelnemer tenminste drie maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel en gedurende het onderzoek een stabiele dosis krijgt.

14. Opmerking: Er is geen exclusie criterium #14. Dit criterium is verwijderd uit het protocol bij Amendement 4 (versie 3.0, gedateerd 08 Januari 2021); echter, de nummering is behouden om fouten bij documentatie te voorkomen;

15. Deelnemer heeft hydronefrose, hydro-ureter, nier- of urinewegcalculi of uterale stenose gehad volgens de medische geschiedenis of vastgesteld door een nierecho.

## 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: | 29-09-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 13                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Viltolarsen  |
| Generieke naam: | Viltolarsen  |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 21-10-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 08-01-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 03-03-2020                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-03-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 08-05-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 28-10-2020                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-02-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 01-03-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 14-05-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 07-06-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 16-07-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-07-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 17-11-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 01-12-2021                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 21-12-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 16-01-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 01-09-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 18-09-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

## 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  | EUCTR2019-002076-13-NL |
| CCMO     | NL70538.000.19         |

## Resultaten

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:     | 19-10-2023 |
| Datum resultaten gemeld: | 13-11-2024 |

Totaal aantal deelnemers: 10

**Datum eerste publicatie onderzoek**  
06-11-2024