

Een fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en verkennende werkzaamheid van DYN101 bij patiënten van 16 jaar of ouder met centronucleaire myopathiën die veroorzaakt zijn door mutaties in DNM2 of MTM1.

Gepubliceerd: 21-06-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 3 enkelvoudige oplopende dosisniveaus (*single ascending dose*, SAD) en 3 meervoudige oplopende dosisniveaus (*multiple ascending dose*, MAD) van DYN101. Secundair: • Beoordelen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

(Unite-CNM)

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Spierziekte; Centronucleaire myopathieën

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dynacure

Overige ondersteuning: Dynacure

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: centronucleaire myopathieën, DYN101

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SAD en MAD van DYN101, beoordeeld aan de hand van het aantal en de ernst van AE*s en SAE*s gemeld vanaf het ondertekenen van het centrale ICF tot aan het laatste onderzoeksbezoek.

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van de FK-parameters van DYN101 in plasma na SAD en MAD van DYN101.
- Beoordelen van de effecten van DYN101 (waaronder DNM2-mRNA-niveaus en DYN101-concentratie) in spierbiopsieën.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit wetenschappelijke onderzoek wordt een onderzoeksmiddel met de naam DYN101 getest voor de behandeling van centronucleaire myopathieën (CNM*s). DYN101 is een onderzoeksmiddel omdat de veiligheid en werkzaamheid voor de behandeling van CNM*s nog steeds in wetenschappelijke onderzoeken wordt bekeken.

Doel van het onderzoek

2 - Een fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, fa ... 6-05-2025

Primair:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 3 enkelvoudige oplopende dosisniveaus (*single ascending dose*, SAD) en 3 meervoudige oplopende dosisniveaus (*multiple ascending dose*, MAD) van DYN101.

Secundair:

- Beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van SAD en MAD van DYN101.
- Verkennen van het inwerken van DYN101 op het doel in spieren.

Verkenkend:

- Onderzoeken van het effect van behandeling met DYN101 op de klinische beoordelingen op diverse betrokken gebieden (ademhaling, spierkracht en -functie, dysfagie).
- Verkennen van de impact van CNM en de behandeling ervan op symptomen, functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL).
- Beoordelen van de aanwezigheid van anti-geneesmiddelantilichamen (ADA*s) tegen DYN101 door bloedmonsters af te nemen.
- Beoordelen van het metabole profiel van DYN101 door bloed- en urinemonsters af te nemen.
- Bijdragen aan de algehele kennis over CNM en de behandeling ervan door bloed- en spiermonsters af te nemen voor verder verkennend biomarkeronderzoek en genetisch onderzoek.

Onderzoeksopzet

Dit is een eerste bij mensen uitgevoerd, open-label, multicentrisch fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, FK, FD en preliminaire werkzaamheid van DYN101 na SAD en MAD bij proefpersonen van ≥ 16 jaar oud met CNM*s veroorzaakt door mutaties in DNM2 of MTM1.

Er worden ongeveer 18 proefpersonen geselecteerd volgens de inclusie- en exclusiecriteria. Proefpersonen kunnen gerekruteerd worden uit een lopend onderzoek naar het natuurlijk beloop (*natural history study*, NHS) om solide baselinegegevens vast te stellen met een minimale vereiste van 3 gegevenstijdstippen uit het NHS.

Het onderzoek zal bestaan uit een prescreening-toestemming, een screeningsperiode, een aanlooperperiode (indien van toepassing), een SAD-deel met 4 weken follow-up na IMP-toediening en een wash-out-periode van minstens 12 weken (gevolgd door follow-up-telefoongesprekken tot het MAD-deel begint), een MAD-deel van 12 weken en een MAD-uitbreidingsdeel van 12 weken. Alle proefpersonen zullen deelnemen aan het SAD-, MAD- en MAD-uitbreidingsdeel, tenzij zij zich terugtrekken. Einde-van-behandelingsbeoordelingen worden uitgevoerd nadat 24 weken van MAD-behandeling zijn voltooid, d.w.z. bij het bezoek in week 25. Proefpersonen worden 3 maanden na de laatste IMP-toediening telefonisch benaderd door gekwalificeerde medewerkers van de locatie voor follow-up over ongewenste voorvallen (AE*s) en gelijktijdige medicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan een wetenschappelijk onderzoek kan ongemakken veroorzaken voor uw dagelijks leven. Denk goed na over de hoeveelheid tijd die het onderzoek vereist en uw verantwoordelijkheden als onderzoekspatiënt voordat u besluit om mee te doen. Uw verantwoordelijkheden als onderzoekspatiënt zijn:

- Wees eerlijk over uw medische voorgeschiedenis en uw huidige aandoeningen. Dit geldt ook voor de periode na het einde of stopzetting van het onderzoek en totdat eventuele bijwerkingen verdwijnen.
- Vertel de onderzoeksarts of u in de afgelopen 30 dagen aan een wetenschappelijk onderzoek heeft meegedaan of momenteel aan een ander wetenschappelijk onderzoek meedoet.
- Kom naar alle bezoeken zoals staat beschreven in paragraaf 2.
- Vertel de onderzoeksarts als u problemen krijgt tijdens het onderzoek. Informeer de onderzoeksarts als u tijdens het onderzoek, ongeacht de reden, naar het ziekenhuis moet en als u ziek wordt.
- Volg de anticonceptiemethode die wordt aanbevolen door de onderzoeksarts; zie de beschrijving in paragraaf 4.
- Houd u aan eventuele regels over medicatie (inclusief vrij verkrijgbare medicatie en kruidensupplementen) die u tijdens deelname aan dit onderzoek niet mag gebruiken. De onderzoeksarts of het onderzoeksteam zal hierover met u praten.
- Vermijd inspannende activiteiten tijdens het onderzoek (vanaf het screeningsbezoek tot uw laatste bezoek).
- Gebruik 24 uur vóór elk bezoek waarin u DYN101 krijgt en 24 uur na de toediening geen alcohol of recreatieve/verdoovende middelen. Tijdens het onderzoek mag u dagelijks maximaal 3 glazen wijn, bier of iets vergelijkbaars gebruiken. Het onderzoeksteam zal bij elk bezoek controleren of u de stoffen niet gebruikt.
- Net als elke patiënt die meedoet aan een geneesmiddelonderzoek, krijgt u een kaartje met informatie over dit onderzoek en de contactgegevens van het onderzoekscentrum. Ook krijgt u instructies over de maatregelen die u moet nemen als u symptomen of bijwerkingen krijgt. Dit kaartje moet u altijd bij u dragen.
- Vertel de onderzoeksarts als u moet stoppen met het onderzoek en kom naar het onderzoekscentrum voor een laatste veiligheidscontrole.

Uw deelname aan het onderzoek kan op elk moment om welke reden dan ook stoppen, zoals:

- De sponsor of de onderzoeksarts besluit om het onderzoek te stoppen, omdat er nieuwe informatie beschikbaar is of vanwege de veiligheid.
- De sponsor of de onderzoeksarts besluit om uw deelname aan het onderzoek voor uw veiligheid te stoppen.
- U houdt zich niet aan de onderzoeksregels.
- U heeft een nieuw letsel of een nieuwe ziekte.
- U besluit om te stoppen.

6. Mogelijke bijwerkingen/complicaties

Alle geneesmiddelen kunnen bij sommige mensen bijwerkingen veroorzaken. Daar dient u rekening mee te houden voordat u besluit of u meedoet aan het onderzoek. Tot op heden zijn er met DYN101 geen medisch-wetenschappelijke onderzoeken bij mensen uitgevoerd.

Hoewel DYN101 specifiek voor CNM*s wordt getest, bevatten andere geneesmiddelen op de markt een vergelijkbare werkzame stof. Tijdens de behandeling met DYN101 zou u daarom de volgende bijwerkingen kunnen krijgen:

- Tijdelijke toename van de leverenzymen (moleculen die de chemische reacties in het lichaam versnellen). Dit kan wijzen op een ontstoken of beschadigde lever.
- Verminderde nierfunctie. De afbraakproducten van DYN101 worden door de nieren uitgescheiden.
- Trombocytopenie - dit is een aandoening die wordt veroorzaakt door een ernstige daling van het aantal bloedplaatjes, wat de bloedstolling kan beïnvloeden en tot bloedingen kan leiden. De symptomen van trombocytopenie zijn:
 - o Neusbloedingen, bloedend tandvlees (spontaan of tijdens het poetsen van de tanden), donkere of bloederige ontlasting of bloed in de urine, bloed braken, ongewoon zware menstruatie of andere ongewone bloedingen (zoals langdurig bloeden na een snee).
 - o Vaker of gemakkelijker ontstaan van blauwe plekken, of blauwe plekken die ontstaan zonder letsel.
 - o Rode of paarse puntachtige vlekjes op de huid, in het mondslijmvlies of in het wit van de ogen.
 - o Stijfheid in de nek, ongewone sufheid, ernstige hoofdpijn of wazig of dubbel zien.
 - o Hevige buikpijn.

Inbrengen van intraveneuze katheter

Om DYN101 toe te dienen, wordt er een intraveneuze katheter direct in uw ader ingebracht. In het gebied waar de intraveneuze katheter in uw ader wordt ingebracht, kunnen op die plek pijn, ontsteking, blauwe plek, vorming van bloedpropjes en, in zeldzame gevallen, een infectie optreden.

Allergische reacties

Zoals bij het innemen van alle geneesmiddelen is er kans op een allergische reactie. Als u een zeer ernstige allergische reactie heeft, kan uw leven in gevaar zijn. Sommige symptomen van een allergische reactie zijn een jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling, kortademigheid, opvliegers (warm gevoel) en een langzame hartslag.

Als u een van deze symptomen of andere bijwerkingen tijdens het onderzoek krijgt, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen en de onderzoeksarts en het onderzoeksteam te informeren.

Bloedafname

De risico's van bloedafname zijn flauwvallen en pijn, blauwe plekken, zwelling of (in zeldzame gevallen) een infectie op de plek waar de naald werd

ingebracht. Deze ongemakken zijn kort en van tijdelijke aard.

De totale hoeveelheid die tijdens uw deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek wordt afgenomen, bedraagt niet meer dan 540.5 ml (ongeveer 36.5 eetlepels) voor verplichte bloedafnames en nog eens 56,5 ml (ongeveer 4 eetlepels) voor optionele bloedmonsters. Afhankelijk van het oordeel van de onderzoeksarts kunnen er echter extra monsters nodig zijn.

Elektrocardiogram

De pleisters die voor de ecg op uw huid worden geplakt, kunnen soms huidirritatie veroorzaken, zoals roodheid of jeuk.

Spierbiopsie

Er wordt operatief een klein monster van spierweefsel genomen dat wordt getest. Afhankelijk van het oordeel van de onderzoeksarts wordt er een naaldbiopsie of open biopsie uitgevoerd. In geval van een naaldbiopsie wordt een brede naald gebruikt om een monster van spierweefsel af te nemen. In geval van een open biopsie wordt een klein sneetje door de huid tot aan de spieren gemaakt en een monster van het spierweefsel genomen. Voor elke procedure krijgt u waarschijnlijk een lokale verdoving om het gebied gevoelloos te maken. Die kan eerst wat prikken. In bepaalde centra kan deze procedure worden uitgevoerd in een operatiezaal en krijgt u een algemeen verdovingsmiddel (in dit geval is er 1 dag tussen de spierbiopsie en de toediening van DYN101). Het kan een paar dagen duren voordat de ledemaat (arm of dijbeen) is hersteld. Omdat dit een invasieve procedure is, bestaat er een kleine kans op infectie en langdurig bloeden. Er kan ook een blauwe plek ontstaan. Omdat u een verdovingsmiddel krijgt, kunt u in het begin wat slaperig, verward, duizelig of misselijk zijn. Informeer de onderzoeksarts als u weet dat u allergisch bent voor een of meer verdovingsmiddelen.

Risico's voor een ongeboren kind

Bij elk bezoek vinden sommige of alle van de onderstaande tests/procedures plaats:

- Vragen over geschiktheid
- Demografische vragen
- Beoordeling medische voorgeschiedenis
- Beoordeling van medicatie en behandeling
- Toediening van onderzoeksmiddel
- Lichamelijk onderzoek
- Elektrocardiogram (ecg)
- Vitale functies
- Echo van de lever
- Bloed- en urinemonsters voor veiligheidsonderzoek
- o Bloedafname voor bloedplaatjestelling
- Zwangerschapstest op urine
- Bloedafname voor farmacokinetisch onderzoek
- Bloedafname voor onderzoek op antistoffen

- Bloed- en urinemonsters voor metabole profilering
- Beoordeling van bijwerkingen en ongewenste effecten
- Vragenlijsten
- Longfunctietests
- Spierkracht- en functietests

Contactpersonen

Publiek

Dynacure

Bioparc 3, 850 Boulevard Sébastien Brant Bioparc 3, 850 Boulevard Sébastien Brant
Illkirch - Graffenstaden 67400
FR

Wetenschappelijk

Dynacure

Bioparc 3, 850 Boulevard Sébastien Brant Bioparc 3, 850 Boulevard Sébastien Brant
Illkirch - Graffenstaden 67400
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw van ≥ 16 jaar* oud op de datum van ondertekening van het centrale ICF. De eerste proefpersoon (d.w.z. de schildwacht) in elke cohort moet 18 jaar of ouder zijn.
*voor Duitsland moet de proefpersoon 18 jaar of ouder zijn in overeenstemming met lokale en nationale regels.
2. Heeft een gedocumenteerde mutatie in DNM2 of MTM1.
3. aantal bloedplaatjes $> 150.000/\mu\text{l}$
4. Heeft naar het oordeel van de onderzoeker een symptomatische CNM, minstens licht tot matig getroffen, d.w.z. vertoont klinische symptomen in minstens 2 van de 4 relevante gebieden die in dit onderzoek worden onderzocht (ademhalingsfunctie, spierkracht en -functie, dysfagie) en is ambulant, d.w.z. kan 10 stappen lopen, indien nodig met ondersteuning/hulp. Als een proefpersoon niet ambulant is, maar naar het oordeel van de onderzoeker goed functioneert, kan hij/zij worden opgenomen na bespreking met de sponsor.
5. Heeft kennis van, is in staat en bereid tot het volledig naleven van de bezoekfrequentie, onderzoeksprocedures en beperkingen, waaronder anticonceptie-eisen.
6. Is in staat tot het geven van schriftelijke, ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming/instemming om aan het onderzoek deel te nemen. Ouderlijke toestemming (één ouder of beide ouders) en een instemming voor proefpersonen jonger dan 18 jaar kan volgens lokale wetgeving vereist zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante leverziekte
2. Klinisch significante nierziekte
3. Aanwezigheid van significante comorbiditeiten of aandoeningen anders dan CNM of klinisch significante bevindingen tijdens screening van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, vitale functies of ECG-opname waarbij naar het oordeel van de onderzoeker en de medisch monitor deelname niet in het beste belang van de proefpersoon zou zijn (bijv. risicovol voor de veiligheid of het welzijn) of die de voor het protocol gespecificeerde beoordelingen kan verhinderen, beperken of verstoren (bijv. het afnemen van een spierbiopsie).
4. Voor vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden: zwangerschap of borstvoeding, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.
5. Huidig of vroeger misbruik van alcohol of recreatieve/narcotische drugs (met uitzondering van cafeïne en nicotine), dat naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon en/of de naleving van de onderzoeksprocedures in gevaar kan brengen.
6. Is momenteel ingeschreven in een interventioneel onderzoek of is ingepland

voor deelname aan een ander onderzoek terwijl hij/zij aan dit onderzoek deelneemt. Proefpersonen mogen aan registeronderzoeken deelnemen.

7. Huidige of relevante voorgeschiedenis van lichamelijke of psychiatrische ziekte, een medische stoornis die behandeling kan vereisen of waardoor het onwaarschijnlijk is dat de proefpersoon het onderzoek volledig kan voltooien, of een aandoening die overmatig risico van het IMP of de procedures inhoudt.

8. Inname van niet-toegestane therapieën zoals vermeld in het protocol binnen 12 weken voorafgaand aan de geplande eerste IMP-toediening.

9. Bekende of vermoedelijke intolerantie of overgevoeligheid voor IMP-bestanddelen of nauw verwante verbindingen, of voorgeschiedenis van een significante allergische reactie op IMP-bestanddelen zoals bepaald door de onderzoeker, zoals anafylaxie die ziekenhuisopname vereist.

10. Juridisch handelsonbekwaam of heeft slechts beperkte rechtsbevoegdheid. Onvoldoende geestelijke vermogens om de protocolvereisten volledig te begrijpen en alle vereiste onderzoeksprocedures te voltooien

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 18-02-2020

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
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	EUCTR2018-004089-33-NL
CCMO	NL69819.000.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-06-2022

Datum resultaten gemeld: 22-12-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

15-12-2022