

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase-3-onderzoek naar pamrevlumab (FG-3019) of placebo in combinatie met systemische corticosteroiden bij ambulante proefpersonen met Duchenne-spierdystrofie

Gepubliceerd: 09-02-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het evalueren van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab versus placebo in combinatie met systemische corticosteroiden die elke twee weken worden toegediend bij ambulante deelnemers met Duchenne musculaire dystrofie (leeftijd 6 tot <...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54230

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LELANTOS TWO

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: FibroGen, Inc.

Overige ondersteuning: FibroGen;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne Spierdystrofie (DMD), Fase 3, Pamrevlumab, Placebo-gecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ambulante functionele beoordeling:

- Verandering in de totale score van de NorthStar Ambulatory Assessment (NSAA) vanaf de baseline tot week 52.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Andere spierfunctiebeoordelingen:

- Verandering in beoordeling van de snelheid van 4 trappen beklimmen (4-stair climb velocity, 4SCV) vanaf de baseline tot week 52.
- Verandering in de looptest van 10 wandel-/looptest vanaf de baseline tot week 52.
- Veranderingen in tijd tot staan (Time to Stand, TTSTAND) vanaf de baseline tot week 52.
- Tijd tot verlies van ambulantie (Loss of Ambulation, LoA) vanaf de baseline tot week 52.

Verkenkend eindpunt:

- Verandering in percentage van ernst voor Duchenne videobeoordeling vanaf de baseline tot week 52.
- Verandering in ppFVC en ppPEF beoordeeld door spirometrie, vanaf de baseline tot week 52.

MRI-beoordeling:

- Veranderingen in de vastus lateralis spierfibrosescore van de onderste ledematen vanaf de baseline tot week 52, beoordeeld door MRI.

Veiligheidsbeoordelingen

- Alle tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment emergent adverse events, TEAE*s), ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s), klinisch significante afwijkende laboratoriumtests, stopzetting van de behandeling wegens behandelingsgerelateerde bijwerkingen (adverse events, AE*s) en overgevoeligheid/anafylactische reacties.
- Aantal en percentage proefpersonen met ziekenhuisopnames als gevolg van ernstige bijwerkingen met pulmonale en/of cardiale oorzaak.
- Aantal en percentage proefpersonen met botbreuken
- Groeisnelheid (height velocity, HV) per jaar (cm/jaar) vanaf de baseline tot week 52

Farmacokinetische/farmacodynamische (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) beoordeling

- Populatie PK/PD-analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol section 2. Introduction

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab versus placebo in combinatie met systemische corticosteroiden die elke twee weken worden toegediend bij ambulante deelnemers met Duchenne musculaire dystrofie (leeftijd 6 tot < 12 jaar).

Onderzoeksopzet

Een wereldwijde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie naar pamrevlumab of placebo in combinatie met systemische corticosteroiden bij deelnemers met Duchenne musculaire dystrofie, in de leeftijd 6 tot < 12 jaar (alleen ambulante deelnemers). Ongeveer 70 deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar respectievelijk groep A (pamrevlumab + systemische deflazacort of equivalente potentie van oraal toegediende corticosteroiden) of groep B (placebo + systemische deflazacort of equivalente potentie van oraal toegediende corticosteroiden). Deelnemers die 52 weken behandeling voltooien, komen mogelijk in aanmerking voor deelname aan de open-label-uitbreidingsbehandeling (extension treatment, OLE) met pamrevlumab + systemische corticosteroiden

Onderzoeksproduct en/of interventie

De totale deelname aan het onderzoek duurt ongeveer 64 weken (4 weken screening, 52 weken behandeling, een opvolgingsgezoek 4 weken later en een laatste opvolgingstelefoongesprek 60 dagen na de laatste dosis). Het kan tot 4 weken duren om te bepalen of iemand al dan niet kan meedoen aan dit onderzoek, op basis van de vraag of hij voldoet aan de inclusie-/exclusiecriteria. Als hij voldoet aan de criteria en beslist om mee te doen aan dit onderzoek, wordt hij willekeurig toegewezen aan 1 van 2 behandelingsgroepen: Behandelingsgroep A: pamrevlumab + systemische corticosteroiden Behandelingsgroep B: placebo + systemische corticosteroiden Het onderzoeksmiddel of de placebo wordt om de 2 weken toegediend; dit geeft in totaal 27 infusies in de 52 weken durende behandelingsperiode. Als hij de volledige behandelingsperiode van 52 weken voltooit, wordt hij gevraagd om ongeveer 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel terug te komen voor een veiligheidsbeoordeling. Ongeveer 60 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel wordt nog een opvolgingstelefoongesprek gehouden. Indien de patiënt in aanmerking komt, kan hij deelnemen aan de open-label-extensiefase na voltooiing van week 52 van de dubbelblinde fase.

Inschatting van belasting en risico

RISICO'S VAN PAMREVLUMAB

Pamrevlumab is bestudeerd bij volwassen patiënten met verschillende ziekten, zoals longziekte, nierziekte bij mensen met diabetes, littekenvorming in de lever door hepatitis B-infectie, Duchenne-spierdystrofie (spierzwakte bij kinderen en jongvolwassenen) en kanker van de alvleesklier.

Tot nu toe waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met pamrevlumab bij Duchenne spierdystrofie:

- hoofdpijn
- nasofaryngitis
- braken
- hoesten
- koorts (pyrexie)
- rugpijn
- misselijkheid

Mensen die pamrevlumab nemen kunnen een overgevoelighedsreactie ervaren. In zeldzame gevallen zijn ernstige allergische reacties, anafylaxie genaamd, waargenomen bij patiënten die pamrevlumab en het geblindeerde onderzoeksmiddel kregen. Deze gevallen traden op tijdens de toediening van het onderzoeksmiddel en werden beter met behandeling.

De volgende symptomen kunnen duiden op een allergische reactie:

- uitslag
- moeilijk kunnen ademen
- piepende ademhaling
- een plotselinge daling van de bloeddruk
- zwelling rond de mond, keel of ogen
- een snelle polsslag
- meer zweten dan normaal.

RISICO'S VAN CORTICOSTEROÏDEN

Het kind gebruikt corticosteroïden, die mogelijk bijwerkingen bij hem hebben. Eén ervan is een te trage reactie bij stress (door ziekte of door een infectie).

ANDERE RISICO'S

De aandoening wordt mogelijk niet beter of kan erger worden tijdens dit onderzoek. Vanwege de manier waarop pamrevlumab werkt, is het mogelijk dat breuken door het gebruik van pamrevlumab langzamer of minder volledig genezen, hoewel dit tot nu toe nog niet werd waargenomen bij diermodellen van wondgenezing of in onderzoeken met mensen.

De interactie tussen pamrevlumab en andere medicatie is nog niet bestudeerd. Zoals bij alle geneesmiddelen kan ook het onderzoeksmiddel een wisselwerking

hebben met andere geneesmiddelen op voorschrift, geneesmiddelen zonder voorschrift en supplementen of kruidenmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

FibroGen, Inc.

Illinois Street 409
San Francisco CA 94158
US

Wetenschappelijk

FibroGen, Inc.

Illinois Street 409
San Francisco CA 94158
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie: Leeftijd en toestemming: 1. Mannen ten minste 6 tot < 12 jaar oud bij de aanvang van de screening 2. Schriftelijke toestemming door patie*nt en wettelijke vertegenwoordiger volgens regionale/landelijke en/of IRB-/IEC-vereisten DMD-diagnose: 3. De medische voorgeschiedenis omvat diagnose van DMD en bevestigde Duchenne-mutatie met behulp van een gevalideerde genetische test. Pulmonale criteria: 4.

Gemiddeld percentage (van screening en dag 0) van voorspelde FVC boven 45% 5. Op een stabiele dosis van systemische corticosteroiden gedurende minimaal 6 maanden, zonder substantiële verandering in dosering gedurende minimaal 3 maanden (behalve aanpassingen voor veranderingen in lichaamsgewicht) voorafgaand aan de screening. De dosering van corticosteroiden moet voldoen aan de aanbevelingen van de DMD werkgroep m.b.t. zorgoverwegingen (Care Considerations Working Group) (bv. prednison of prednisolon 0,75 mg/kg per dag of deflazacort 0,9 mg/kg per dag) of stabiele dosis. Een redelijke verwachting is dat dosering en doseringsschema niet significant veranderen tijdens de duur van de studie. Prestatiecriteria: 6. In staat om 6MWD-test te voltooien met een afstand van minstens 270M maar niet meer dan 450M tijdens twee bezoeken binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie met $\leq 10\%$ variatie tussen deze twee tests. 7. In staat om op te staan (TTSTAND) van de vloer in < 10 seconden (zonder hulpmiddelen/orthosen) tijdens het screeningbezoek. 8. In staat om MRI-test te ondergaan voor vastus lateralis spier van de onderste ledematen. Vaccinatie: 9. Overeenkomst om tijdens de studie jaarlijkse vaccinaties tegen griep te krijgen. Laboratoriumcriteria: 10. Adequate nierfunctie: cystatine C $\leq 1,4$ mg/l 11. Adequate hematologie- en elektrolytenparameters: a. Bloedplaatjes $> 100.000/\text{mcl}$ b. Hemoglobine > 12 g/dl c. Absoluut aantal neutrofielen $> 1500/\mu\text{l}$ d. Concentraties calcium (Ca), kalium (K), natrium (Na), magnesium (Mg) en fosfor (P) in serum vallen binnen een klinisch aanvaard bereik voor DMD-patiënten 12. Adequate leverfunctie: a. Geen voorgeschiedenis of bewijs van leverziekte b. Gamma-glutamyltransferase (GGT): $\leq 3 \times$ bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) c. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers mogen niet voldoen aan eender welke van de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie: Algemene criteria: 1. Gelijktijdige ziekte anders dan DMD die spierzwakte en/of verminderde motorische functies kan veroorzaken 2. Ernstige intellectuele stoornis (bv. ernstig autisme, ernstige cognitieve stoornissen, ernstige gedragsstoornissen) die het vermogen om studiebeoordelingen uit te voeren verhinderen naar het oordeel van de onderzoeker 3. Eerdere blootstelling aan pamrevlumab 4. BMI > 40 kg/m² of gewicht > 117 kg 5. Voorgeschiedenis van : a) allergische of anafylactische reactie op menselijke, gehumaniseerde, chimere of muriene monoklonale antilichamen b) overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of een bestanddeel van het onderzoeksmiddel 6. Blootstelling aan een onderzoeksmiddel (voor DMD of niet), in de 30 dagen voorafgaand aan de start van de screening of het gebruik van goedgekeurde DMD-behandelingen (bv. eteplirsen (exondys 51), ataluren, golodirsen (vyondys 53), casimersen (amondys 45)) binnen 5 halfwaardetijden van de screening, afhankelijk van wat het langst duurt met uitzondering van systemische corticosteroiden, waaronder deflazacort Pulmonale, renale en cardiale criteria: 7. Vereist ≥ 16 uur continue beademing 8. Slecht gecontroleerde astma of onderliggende longziekte zoals bronchitis, bronchiectasie, emfyseem, terugkerende longontsteking die naar het oordeel van de onderzoeker de ademhalingsfunctie kan beïnvloeden 9. Ziekenhuisopname vanwege respiratoir falen binnen de 8 weken voorafgaand aan de screening 10. Ernstig ongecontroleerd hartfalen (NYHA-klassen III-IV), of nierfunctiestoornis, waaronder een van de

volgende: a. Behoeftte aan intraveneuze diuretica of inotrope ondersteuning binnen 8 weken voorafgaand aan de screening b. Ziekenhuisopname voor een verergering van hartfalen of aritmie binnen 8 weken voorafgaand aan de screening c. Patie*nten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m² of met andere aanwijzingen voor acuut nierletsel zoals bepaald door de onderzoeker 11. Aritmie waarvoor antiaritmische behandeling nodig is 12. Elk ander bewijs van klinisch significante structurele of functionele hartafwijking Klinisch oordeel: 13. De onderzoeker beoordeelt dat de deelnemer niet in staat zal zijn om volledig deel te nemen aan de studie en om het om eender welke reden te voltooien, waaronder niet in staat zijn om te voldoen aan de studieprocedures en behandeling, of andere relevante medische, chirurgische of psychiatrische aandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-03-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2023
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	EUCTR2020-000699-39-NL
CCMO	NL76025.091.21