

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

Gepubliceerd: 08-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het beoordelen van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab vergeleken met placebo in combinatie met systemische corticosteroïden bij proefpersonen met niet-ambulante Duchenne-spierdystrofie (van 12 jaar en ouder).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54339

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LELANTOS ONE

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

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

Beoordeling van de functie:

- Verandering in de totale score van de Prestaties van de bovenste extremiteit (Performance of Upper Limb, PUL) 2.0-versie, vanaf de basislijn tot week 52.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Verandering in percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (percent predicted forced vital capacity, ppFVC) vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld door spirometrie.
- Verandering in de grijpkracht van de handen vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld door myometrie van de hand (Hand Held Myometry, HHM).
- Verandering in het percentage linkerventrieklejectiefractie (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF %) vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld door MRI.
- Verandering in percentage voorspelde expiratoire piekstroom (percent predicted peak expiratory flow, ppPEF) vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld door spirometrie.

Veiligheidsbeoordelingen

- • Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (Treatment-emergent adverse events, TEAE's), tijdens de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (Treatment-emergent serious adverse events TESAE's), klinisch significante afwijkende laboratoriumtests, stopzetting van de behandeling vanwege TEAE's en overgevoeligheid/anafylactische reacties.
- Aantal en percentage proefpersonen met ziekenhuisopnames als gevolg van ernstige bijwerkingen met pulmonaire en/of cardiale oorza(a)k(en)
- Aantal en percentage proefpersonen met botbreuken.
- Metingen van de ulnalengte voor het indirect meten van de groeisnelheid (cm/jaar) bij proefpersonen jonger dan 18 jaar.

Exploratieve eindpunten

- Verandering in de subscores van drie regionale dimensies (hoog niveau (schouder), midden niveau (elleboog), distaal niveau (pols en hand) van de PUL, vanaf de basislijn tot week 52.
- Verandering in ernstpercentage van de Duchenne-videobeoordeling vanaf de basislijn tot week 52.
- Verandering in percentage voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (forced expiratory volume at 1 second, FEV1) vanaf de basislijn tot week 52.
- Analyse van progressie van gedilateerde cardiomyopathie (dilated cardiomyopathy, DCM) door genetische analyse

Fibrose/MRI-beoordelingen:

- Veranderingen in fibrorescore van de biceps brachii, vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld door MRI.
- Veranderingen in cardiale fibrorescore vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld aan de hand van late gadolinium-verbetering (Late Gadolinium Enhancement, LGE).
- Verandering in percentage van de myocardiale omtrekbelasting [Global Circumferential Strain (GCS)] vanaf de basislijn tot week 52, beoordeeld aan de hand van een cardiale MRI.

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 beoordelen van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab vergeleken met placebo in combinatie met systemische corticosteroïden bij proefpersonen met niet-ambulante Duchenne-spierdystrofie (van 12 jaar en ouder).

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met pamrevlumab of placebo in combinatie met systemische corticosteroïden bij proefpersonen met niet-ambulante duchenne-spierdystrofie van 12 jaar en ouder. Ongeveer 90 mannelijke proefpersonen worden in een verhouding van 1:1

gerandomiseerd naar respectievelijk groep A (pamrevlumab + systemische corticosteroïde) of groep B (placebo + systemische corticosteroïde). Proefpersonen die de 52 weken durende studie voltooien (beide groepen) komen mogelijk in aanmerking voor het overstappen naar een studie met een open-label, uitbreidingsbehandeling (open-label, extension, OLE) met pamrevlumab + systemische corticosteroïden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De totale deelname aan het onderzoek duurt ongeveer 64 weken (4 weken screening, 52 weken behandeling en een opvolgingsbezoek voor veiligheid 28 dagen (+/- 3 dagen) na de laatste dosis en een afsluitend opvolgingstelefoongesprek voor veiligheid 60 dagen (+/- 3 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 inclusiecriteria en beslist om mee te doen aan dit onderzoek, wordt hij willekeurig toegewezen aan 1 van 2 behandelingsgroepen: Behandelingsgroep A: pamrevlumab + systemische corticosteroïde Behandelingsgroep B: placebo + systemische corticosteroïde Het onderzoeksmiddel of de placebo wordt om de 2 weken toegediend; dit geeft in totaal 27 infusen in de 52 weken durende behandelingsperiode. Als hij de volledige behandelingsperiode van 52 weken voltooit, wordt hij gevraagd om ongeveer 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel terug te komen (in week 56) voor een veiligheidsbeoordeling bij Einde van Onderzoek en ook een afsluitend telefoongesprek voor veiligheid 60 dagen na de laatste dosis. 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 en kanker van de alvleesklier.

Sommige volwassenen die pamrevlumab hebben genomen, kregen bijwerkingen. Deze ongewenste veranderingen waren over het algemeen licht of matig van ernst en van korte duur.

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

- hoofdpijn
- nasofaryngitis
- braken
- hoesten
- koorts
- rugpijn
- misselijkheid

Soms krijgen mensen ernstige reacties op geneesmiddelen, dit kunnen allergische reacties zijn of kunnen gebeuren tijdens de infusie. De volgende symptomen

kunnen duiden op een allergische reactie:

- een uitslag
- moeilijk kunnen ademen
- piepende ademhaling (fluitend geluid in de borst)
- een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u duizelig wordt of een licht gevoel in het hoofd krijgt)
- zwelling rond de mond, keel of ogen
- een snelle polsslag
- meer zweten dan normaal.

RISICO'S VAN CORTICOSTEROIDEN

Langdurig gebruik van deze types geneesmiddelen kan leiden tot gewichtstoename en verzwakte botten, een verhoogd risico op breuken, immuunsuppressie en onderdrukking van de werking van de bijniere.

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 onderzoeken met mensen. Vooraf geplande en niet-dringende orthopedische operaties moeten worden uitgesteld tot 60 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

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

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor de studie, moeten proefpersonen voldoen aan alle volgende criteria:

Leeftijd, toestemming en anticonceptie

1. Mannen van ten minste 12 jaar oud, niet-ambulant bij de aanvang van de screening
2. Schriftelijke toestemming door de patiënt en/of wettelijke vertegenwoordiger volgens regionale/nationale vereisten en/of vereisten van de institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie
3. Mannelijke proefpersonen met partners in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie gebruiken tijdens de uitvoering van de studie en gedurende 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

DMD-diagnose:

4. Medische voorgeschiedenis omvat diagnose van DMD en bevestigde Duchenne-mutatie met behulp van een gevalideerde genetische test

Prestatiecriteria:

5. Brooke-score voor armen en schouders ≤ 5
6. In staat om een MRI-test te ondergaan van de bovenarmen (Biceps Brachii-spier) en de hartspier
7. In staat om spirometrie te doen

Pulmonale en cardiale criteria:

8. Gemiddeld (van screening en dag 0) percentage voorspeld FVC tussen 45 tot en met 85
9. Linkerventrikel-ejectiefractie $\geq 50\%$ zoals bepaald door lokale cardiale MRI

afgelezen bij de screening of binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie (dag 0)

10. Indien proefpersonen een voorgeschiedenis van cardiomyopathie hebben, moet de proefpersoon ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening een stabiel dosisschema van cardiomyopathie-geneesmiddelen/geneesmiddelen voor hartfalen gebruiken (bv. angiotensineconverterende enzymremmers, aldosteronreceptorblokkers, angiotensinereceptorblokkers en bètablokkers).

Indien proefpersonen geen diagnose van cardiomyopathie hebben, is er geen dosisschema van cardiomyopathie-geneesmiddelen/geneesmiddelen voor hartfalen noodzakelijk om in aanmerking te komen.

11. Een stabiele dosis van systemische corticosteroïden gebruiken gedurende minimaal 6 maanden, zonder substantiële verandering in dosering gedurende minimaal 3 maanden (behalve aanpassingen voor veranderingen in lichaamsgewicht) voorafgaand aan screening. De dosering van corticosteroïden moet voldoen aan de aanbevelingen van de DMD Care Considerations Working Group (bv. prednison of prednisolon 0,75 mg/kg per dag of deflazacort 0,9 mg/kg per dag) of een stabiele dosis. Een redelijke verwachting is dat dosering en doseringsschema tijdens de duur van de studie niet significant zal veranderen.

Vaccinatie:

12. Toestemming voor en ontvangen van jaarlijkse griepvaccinaties tijdens de duur van het onderzoek.

Laboratoriumcriteria:

13. Adequate nierfunctie: cystatine C $\leq$ 1,4 mg/l

14. Adequate parameters voor hematologie en elektrolyten:

a. Bloedplaatjes $> 100.000/\text{mcl}$

b. Hemoglobine $> 12 \text{ g/dl}$

c. Absoluut aantal neutrofielen $> 1500/\mu\text{l}$

d. Calcium (Ca), kalium (K), natrium (Na), magnesium (Mg) en fosfor (P) niveaus in serum vallen binnen een klinisch aanvaard bereik voor DMD-patiënten.

15. 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)

Om in aanmerking te komen mogen proefpersonen niet voldoen aan alle volgende criteria:

Algemene criteria:

1. Eerdere blootstelling aan pamrevlumab
2. BMI ≥ 40 kg/m² of gewicht > 117 kg
3. Voorgeschiedenis van:
 - a. allergische of anafylactische reactie op menselijke, gehumaniseerde, chimere of muriene monoklonale antilichamen
 - b. overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of een onderdeel van het onderzoeksmiddel
 - c. overgevoeligheidsreactie op contrastmiddelen op basis van gadolinium (GBCA) die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van een MRI
4. Blootstelling aan een onderzoeksmiddel (al dan niet voor DMD), 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 is, met uitzondering van systemische corticosteroiden, waaronder deflazacort

Beoordelingen van hart, nieren en longen:

5. Ernstig ongecontroleerd hartfalen (NYHA-klassen III-IV) of nierdysfunctie, waaronder een van de volgende:
 - a. Behoeftte aan intraveneuze diuretica of inotrope ondersteuning binnen 8 weken voorafgaand aan de screening
 - b. Ziekenhuisopname voor een exacerbatie van hartfalen of aritmie binnen 8 weken voorafgaand aan de screening
 - c. Patiënten met glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m² of met ander bewijs van acute nierschade, zoals bepaald door de onderzoeker
6. Aritmie waarvoor antiaritmische behandeling nodig is
7. Heeft ≥ 16 uur continue beademing nodig
8. Ziekenhuisopname vanwege respiratoir falen binnen 8 weken voorafgaand aan de screening
9. Slecht gecontroleerde astma of onderliggende longziekte zoals bronchitis, bronchiëctasie, emfyseem, terugkerende longontsteking die naar het oordeel van de onderzoeker de ademhalingsfunctie kan beïnvloeden

Klinische beoordelingen:

10. De onderzoeker is van mening dat de proefpersoon niet in staat zal zijn om volledig deel te nemen aan de studie en deze om welke reden dan ook te voltooien, waaronder het niet in staat zijn om te voldoen aan de studieprocedures en -behandeling, of andere relevante medische of psychiatrische aandoeningen

Onderzoeksoopzet

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:	02-12-2021
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pamrevlumab
Generieke naam:	Pamrevlumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
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:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement

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	EUCTR2020-000698-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04371666
CCMO	NL74934.091.20