

# Een fase 2-, tweedelig onderzoek met meerdere oplopende doses SRP-5051 voor dosisbepaling en vervolgens dosisuitbreiding, bij patiënten met Duchenne spierdystrofie die vatbaar zijn voor behandeling met het overslaan van exon 51

Gepubliceerd: 30-08-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509935-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A: Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere oplopende doses SRP-5051 (4 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg en 30...

|                             |                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                             |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54626

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SRP-5051-201

### Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

DMD, spierdystrofie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sarepta Therapeutics, Inc.  
**Overige ondersteuning:** Sarepta Therapeutics;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Duchenne spierdystrofie, Exon 51, SRP-5051

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Deel A

- Incidentie van bijwerkingen (AE's)
- Klinisch significante laboratoriumafwijkingen (bijv. hematologie, chemie [inclusief elektrolyten], coagulatie, urineonderzoek)

Deel B

Verandering ten opzichte van baseline in dystrofine-eiwitniveau (zoals gemeten met Western-blot) na 28 weken

### Secundaire uitkomstmaten

Deel A

PK-parameters van SRP-5051 in plasma en urine, en van zijn belangrijkste metaboliet SRP-5051A in plasma, bij elk dosisniveau

Deel B

- Verandering ten opzichte van baseline in exon-skipping-niveau (zoals gemeten met ddPCR) na 28 weken

- Incidentie van AE's
- Incidentie, ernst en omkeerbaarheid van hypomagnesiëmie
- Klinisch significante laboratoriumafwijkingen (bijv. hematologie, chemie [inclusief elektrolyten], coagulatie, urineonderzoek)
- PK-parameters van SRP-5051 in plasma en urine, en van de belangrijkste metaboliet SRP-5051A in plasma
- Verandering van baseline in PDPF en gemiddelde intensiteit, zoals gemeten met immunofluorescentie-assay

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Cellen in ons lichaam bevatten genen. Deze genen bevatten instructies die ons lichaam vertellen hoe te groeien en te werken door het produceren van eiwitten. Genen zijn opgebouwd uit verschillende gedeeltes, exons genoemd. Als een exon ontbreekt, dan kan dit verhinderen dat het juiste eiwit wordt geproduceerd.

Eén van de eiwitten die onze genen maken, wordt *\*dystrofine\** genoemd. Dystrofine is belangrijk voor de bescherming van spieren tegen overbelasting en schade tijdens activiteiten. DMD wordt veroorzaakt door een mutatie of wijziging in het gen dat dystrofine maakt. Bij sommige patiënten wordt DMD veroorzaakt doordat exon 51 ontbreekt. Als een persoon DMD heeft, is zijn of haar lichaam niet in staat om voldoende werkende dystrofine aan te maken om zijn of haar spieren te beschermen. Het onderzoeksmiddel heeft als doel de productie van dystrofine te verbeteren door exon 51 over te slaan.

### Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509935-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A:

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere oplopende doses SRP-5051 (4 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg en 30 mg/kg), elke 4 weken intraveneus (IV) toegediend, en het bepalen van de maximale getolereerde dosis (MTD)

## Deel B

Evalueren van het dystrofine-eiwitniveau in skeletspierweefsel na behandeling met SRP-5051, IV elke 4 weken toegediend in de doses die zijn geselecteerd op basis van gegevens uit deel A

## Onderzoeksopzet

Dit Fase 2, multicenter, open-label onderzoek omvat de volgende onderdelen:

- Deel A (meerdere oplopende doses [MAD]), dat bedoeld is om de veiligheid en verdraagbaarheid van SRP-5051 die elke 4 weken IV wordt toegediend op MAD-niveaus te evalueren en de MTD te bepalen
- Deel B, dat bedoeld is om de behandeling te onderzoeken met SRP-5051 die elke 4 weken IV wordt toegediend in de doses die zijn geselecteerd op basis van gegevens uit Deel A, en dat de volgende 2 patiëntengroepen omvat:
  - o Eerder behandeld (PT) cohort: patiënten die eerder een behandeling met SRP-5051 kregen, deel A van dit onderzoek of in onderzoek 5051-102
  - o Behandelingsnaïeve (TN) cohort: patiënten die aan het begin van deel B voor het eerst deelnamen aan het onderzoek en die niet eerder een behandeling met SRP-5051 hebben gekregen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A (MAD, voor dosisbepaling) krijgen patiënten elke 4 weken oplopende doses SRP-5051, beginnend met het dosisniveau voor hun toegewezen MAD-cohort (4 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, of 30 mg/kg), toegediend via intraveneuze infusie over een periode van 60 minuten ( $\pm$  5 minuten). In deel B zullen patiënten SRP-5051 Q4W ontvangen in een van de dosisniveaus die worden weergegeven in tabel 4 van het protocol. Op basis van beschikbare dystrofinegegevens uit deel A wordt voorspeld dat elk dosisniveau binnen het therapeutische bereik ligt en dat daarom verdere evaluatie nodig is (paragraaf 7.2 van het protocol). Patiënten zullen hun dosis van het onderzoeksgeneesmiddel deel B ontvangen in overeenstemming met een paradigma op basis van gewicht, bestaande uit 2 niveaus van lichaamsgewicht:  $\geq$  18 kg tot  $<$  50 kg; en  $\geq$  50 kg (Tabel 4 van het protocol). De dosis die elke patiënt tijdens deel B krijgt, zal daarom gebaseerd zijn op zijn lichaamsgewichtmeting bij het overeenkomstige doseringsbezoek (zie het schema met gebeurtenissen in tabel 2 en tabel 3 van het protocol). Alle doses SRP-5051 in het onderzoek moeten worden toegediend via IV-infusie gedurende een periode van 60 minuten ( $\pm$  5 minuten).

## Inschatting van belasting en risico

Zie tabellen 2 en 3 'Schedule of events' in het protocol (p 26-32) voor meer informatie.

Tijdens de bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies en vragen over demografische gegevens

en medische geschiedenis.

- ECG en echocardiogram
- Longfunctie onderzoek
- Vragenlijsten
- Bloed- en urineonderzoek
- Beoordeling van de kracht en fysiek functioneren
- Spierbiopsie

De patiëntenparticipatie in dit onderzoek zal ongeveer 104 weken duren. Gedurende deze periode zal de patiënt het ziekenhuis ongeveer 56 keer bezoeken.

Op twee momenten zullen de patiënten in het ziekenhuis moeten overnachten.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de IB en patiëntinformatiebrief

De onderzoekspopulatie is nodig om de haalbare en betrouwbare klinische uitkomsten voor patiënten in alle stadia van DMD te kunnen onderzoeken, en om een beter inzicht te krijgen in de progressie van DMD in deze populatie

## Contactpersonen

### Publiek

Sarepta Therapeutics, Inc.

First Street 215  
Cambridge, MA 02142  
US

### Wetenschappelijk

Sarepta Therapeutics, Inc.

First Street 215  
Cambridge, MA 02142  
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)

Inclusiecriteria voor patiënten die eerder zijn behandeld met SRP-5051.

Patiënten die eerder zijn behandeld met SRP-5051, moeten voldoen aan alle volgende criteria om deel te nemen aan dit onderzoek:

I1. Heeft eerder een SRP-5051-behandeling ondergaan in deel A van dit onderzoek of in onderzoek 5051-102.

I2. Indien seksueel actief, stemt ermee in een mannencondoom te gebruiken tijdens een dergelijke activiteit gedurende de gehele duur van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De seksuele partner moet gedurende deze periode ook een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie bijlage 1 van het protocol) voor richtlijnen over zeer effectieve anticonceptiemethoden).

I 3. Is bereid om geïnformeerde toestemming of geïnformeerde instemming te geven (indien van toepassing) en heeft (een) ouder(s) of wettelijke voogd(en) die bereid is (zijn) schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek .

Inclusiecriteria voor patiënten die nog niet eerder met SRP-5051 waren behandeld.

Patiënten die nog niet eerder met SRP-5051 waren behandeld, moeten aan alle volgende criteria voldoen om aan dit onderzoek deel te nemen:

I1. Is mannelijk.

I2. Is 7 t/m 21 jaar, inclusief.

I3. Heeft een genetische diagnose van DMD en een out-of-frame deletiemutatie van het DMD-gen die vatbaar is voor behandeling met exon 51-skipping.

I4. Heeft gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een stabiele dosis orale corticosteroïden gebruikt of heeft gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel geen corticosteroïden gekregen.

I5. Heeft een stabiele longfunctie (FVC  $\geq$  40% van voorspelde waarde en geen nachtelijke beademing vereist als gevolg van de complicaties van DMD) die, naar het oordeel van de onderzoeker, in de loop van het onderzoek waarschijnlijk geen significante decompensatie zal vertonen.NB: Patiënten die nachtelijke

beademing gebruiken wegens slaapapneu, obesitas of andere aandoeningen veroorzaakt door corticosteroïden mogen deelnemen aan het onderzoek als voorspelde FVC  $\geq 40\%$ .

I6. Indien seksueel actief, stemt ermee in een mannencondoom te gebruiken tijdens dergelijke activiteit gedurende de gehele duur van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De seksuele partner moet gedurende deze periode ook een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie bijlage 1 van het protocol voor richtlijnen over zeer effectieve anticonceptiemethoden).

I 7. Is bereid om geïnformeerde toestemming of geïnformeerde instemming te geven (indien van toepassing) en heeft (een) ouder(s) of wettelijke voogd(en) die bereid is (zijn) om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek.

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

Uitsluitingscriteria voor patiënten die eerder zijn behandeld met SRP-5051:

E1. Heeft een infectie of heeft binnen 12 weken voorafgaand aan dag -1 een infectie gehad waarvoor intraveneuze behandeling met een antibioticum, of orale antibiotica die de nier- of hartfunctie kunnen beïnvloeden vereist is/was.

E2. Heeft een bekende nierziekte (geïdentificeerd met eGFR [berekend met Schwartz 2012 cystatine C vergelijking] van  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) of had een acuut nierletsel binnen 24 weken voorafgaand aan screening.

E3. Grote operatie binnen 12 weken voorafgaand aan screening, of geplande operaties of procedures die de uitvoering van het onderzoek zouden verstoren.

E4. Aanwezigheid van andere klinisch significante ziekte, waaronder hart-, long-, lever-, nier-, hematologische, immunologische of gedragsziekte, of infectie of maligniteit.

E5. Elke andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de deelname van de patiënt aan het onderzoek zou kunnen belemmeren, inclusief gewichtsverlies tot  $< 18 \text{ kg}$ .

E6. Niet kunnen voldoen aan het onderzoeksprotocol.

E7. Is een medewerker van de Onderzoeker of studiecentrum, met directe betrokkenheid bij het voorgestelde onderzoek of andere onderzoeken onder leiding van die Onderzoeker of studiecentrum, alsmede gezinsleden van de medewerkers of de Onderzoek

E8. Elke patiënt die medicijnen gebruikt die naar de mening van de onderzoeker het risico op bloedingen verhogen

E9. Aantal bloedplaatjes  $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

E10. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (dwz SRP-5051) of voor een van de componenten ervan.

E11. Heeft:

a. Hypomagnesiëmie ( $<$  ondergrens van normaal) bij screening

b. Abnormale elektrolytwaarde(n) die door de onderzoeker klinisch significant

worden geacht na medische beoordeling en in overleg met de medische monitor bij screening

c. Serumcreatinine > bovengrens van normaal (ULN) bij screening.

E12. Heeft kwantitatieve urine-analyse of urinemicroscopie bevindingen boven de bovengrens van ULN voor RBC's of WBC's.

E13. Urine-eiwit/creatinineratio (UPCR)  $\geq$  200 mg/g en urine-albumine/creatinineratio (UACR)

$\geq$  30 mg/g OF 24-uurs urinewaarden voor eiwit  $\geq$  200 mg/24 uur en albumine  $\geq$  30 mg/24 uur tijdens screening. (Merk op dat 24-uurs urine-eiwit niet tijdens de screening hoeft te worden gecontroleerd als wordt voldaan aan de UPCR-/UACR-criteria.)

E14. GGT  $> 3 \times$  ULN tijdens screening

E15. Wordt behandeld met een protonpompremmer, lisdiureticum of thiazidediureticum op het moment van aanvang van het onderzoek.

E16. Behandeling met een exon 51-skipping-therapie binnen 4 weken voorafgaand aan de screening, of op elk moment met een experimentele gentherapie voor de behandeling van DMD.

Voor andere uitsluitingscriteria verwijzen wij u naar Protocol

Uitsluitingscriteria voor patiënten die niet eerder behandeld zijn met SRP-5051:

E1. Bekende geschiedenis van hypomagnesiëmie binnen 12 weken voorafgaand aan screening.

Voor TN Cohort-patiënten die deelnemen aan de studie in deel B

E2. Heeft een lichaamsgewicht  $< 18$  kg.

E3. Heeft de diagnose diabetes (elk type).

E4. Start of wijziging van de dosering (behalve voor aanpassingen om rekening te houden met veranderingen in gewicht of veranderingen in de standaardzorg) binnen 12 weken voorafgaand aan Screening op een van de volgende: angiotensineconverterende enzymremmers, angiotensinereceptorblokkers, -blokkers, of kalium.

E5. Vereist anti-aritmische en/of diuretische therapie voor hartfalen.

E6. Heeft een infectie of heeft binnen 12 weken voorafgaand aan dag -1 een infectie gehad waarvoor intraveneuze behandeling met een antibioticum, of orale antibiotica die de nier- of hartfunctie kunnen beïnvloeden vereist is/was.

E7. Heeft een bekende nierziekte (geïdentificeerd met eGFR [berekend met Schwartz cystatine C vergelijking] van  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of had een acuut nierletsel binnen 24 weken voorafgaand aan screening.

E8. Grote operatie binnen 12 weken voorafgaand aan screening, of geplande operaties of procedures tijdens de studie die de uitvoering van het onderzoek zouden verstoren.

E9. Aanwezigheid van andere klinisch significante ziekte per oordeel/discretie van de onderzoeker, waaronder hart-, long-, lever-, nier-, hematologische, immunologische of gedragsziekte, of infectie of maligniteit.

E10. Elke andere omstandigheid die naar de mening van de onderzoeker de deelname van de patiënt aan het onderzoek zou kunnen belemmeren.

E11. Niet kunnen voldoen aan het onderzoeksprotocol.



E12. Is een medewerker van de Onderzoeker of studiecentrum, met directe betrokkenheid bij het voorgestelde onderzoek of andere onderzoeken onder leiding van die Onderzoeker of studiecentrum, alsmede gezinsleden van de medewerkers of de Onderzoek

E13. Elke patiënt die medicijnen gebruikt die naar de mening van de onderzoeker het risico op bloedingen verhogen

E14. Aantal bloedplaatjes  $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

E15. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (dwz SRP-5051) of voor een van de componenten ervan.

E16. Heeft:

a. Hypomagnesiëmie ( $<$  ondergrens van normaal) bij screening

b. Abnormale elektrolytwaarde(n) die door de onderzoeker klinisch significant worden geacht na medische beoordeling en in overleg met de medische monitor bij screening

c. Serumcreatinine  $>$  bovengrens van normaal (ULN) bij screening.

E17. Heeft kwantitatieve urine-analyse of urinemicroscopie bevindingen boven de bovengrens van ULN voor RBC's of WBC's.

E18. Urine-eiwit/creatinine-verhouding (UPCR)  $\geq 200$  mg/g en albumine/creatinine-verhouding (UACR)  $\geq 30$  mg/g OF 24-uurs urinewaarden voor eiwit  $\geq 200$  mg/24 uur en albumine  $\geq 30$  mg/24 uur bij Screening

Voor andere uitsluitingscriteria verwijzen wij u naar Protocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-07-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 6                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

### Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2019

Soort: Eerste indiening

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: 14-04-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2021

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-02-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 18-11-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-01-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 09-06-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 25-08-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-09-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 06-11-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2024

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                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2023-509935-23-00  |
| EudraCT            | EUCTR2019-000601-77-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04004065            |
| CCMO               | NL70632.000.19         |