

Een Observationeel Onderzoek bij Deelnemers met Ryanodinereceptor 1- Gerelateerde Myopathieën (RYR1-RM) om Optimale Eindpuntmetingen te Bepalen.

Gepubliceerd: 30-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Primaire doelstelling • Het bepalen van de mate waarin spiersterkte is aangetast bij patiënten met RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties en het beschrijven van metingen in de loop der tijd. Secundaire doelstellingen • Het bepalen van de mate waarin...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARMGO RYR1-RM Eindpuntmetingen

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

spier zwakte en vermoeidheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARMGO Pharma, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eindpuntmetingen, RYR1-RM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de beoordeling van de spierkracht en de verandering of variabiliteit in spierkracht gedurende de duur van het onderzoek. Dit zal worden getest met behulp van meerdere methoden, waaronder Quantitative Muscle Assessment (QMA), Manual Muscle Test (MMT) en Hand Held Dynamometry (HHD). In dit onderzoek zullen ook aanvullende tests voor het meten van kracht worden gebruikt, waaronder de 10 meter looptest, de 1 minuut zit-sta-test en de trapklimtest. De te meten spieren zijn nekflexie, schouderabductie, elleboogflexie, knie-extensie en flexiekracht. Het onderzoek zal in wezen de eindpunten bepalen die in verdere onderzoeken moeten worden meegenomen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn onder meer:

- Vermoeidheid, fysiek functioneren en fysieke activiteit zullen worden gemeten met behulp van PRO's (Patiënten vragenlijsten).
- Demografische en klinische kenmerken (medicatiegebruik inclusief huidige en eerdere medicatie, medische geschiedenis, lichamelijk, neurologisch en functioneel onderzoek, lengte, gewicht, BMI en vitale functies)
- Patiëntsymptomen zullen worden gerapporteerd met behulp van een

symptomendagboek dat door patiënten in hun eigen woorden zal worden ingevuld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ryanodinereceptor-isoform 1-gerelateerde myopathiën (RYR1-RM) zijn zelden voorkomende, langzaam progressieve neuromusculaire ziekten. Ze vormen de vaakst voorkomende klasse van aangeboren myopathiën veroorzaakt door pathogene varianten in het ryanodinereceptor-isoform 1 (RYR1)-gen en omvatten een heterogeen spectrum van histopathologische en klinische subtypes. Het RYR1-gen codeert het Ca^{2+} -afgiftekanaal van een grote skeletspier - RyR1. RyR1 wordt ingebed in het membraan van het sarcoplasmatisch reticulum van de skeletspier en is een cruciale component voor effectieve excitatie-contractie-koppeling van de skeletspier. Mutaties in het RYR1-gen leiden tot het chronisch lekken van Ca^{2+} uit het sarcoplasmatisch reticulum en treffen voornamelijk de excitatie-contractie-koppeling. Het chronisch lekken van Ca^{2+} in het sarcoplasma kan leiden tot vermeerderde mitochondriaal-gerelateerde oxidatieve stress, RyR1-kanaaloxidatie en celschade, wat tot myopathie leidt. Getroffen personen hebben lichte tot ernstige symptomen die variëren van vertraagde motorische mijlpalen, proximale spierzwakte, hypotonie, verstoorde ambulatie, gewrichtscontracturen en vermoeidheid tot scoliose, oftalmoplegie en ademhalingsbetrokkenheid. Hoewel RYR1-RM in verband is gebracht met significante morbiditeiten en vroege mortaliteit, is er momenteel geen goedgekeurde behandeling voor deze invaliderende aandoening. Er is dus duidelijk een onvervulde behoefte aan behandelingen voor RYR1-RM. Rycals® is een nieuwe klasse van Ca^{2+} -kanaalstabilisatoren die momenteel in klinische ontwikkeling is. Er is een RyR1-bindende locatie vastgesteld waar de Rycal-samenstelling, ARM210 (S48168), zich coöperatief bindt aan adenosinetrifosfaat (ATP), de gesloten status van het kanaal stabiliseert en de pathologische opening van de porie voorkomt. ARM210 (S48168) wordt naar verwachting een ziektemodificerende therapie voor RYR1-RM-patiënten bij wie lekkend RyR1 het enige defect is. Er zijn klinische fase I-onderzoeken met ARM210 (S48168) bij gezonde vrijwilligers voltooid. ARM210 (S48168) was veilig en werd goed verdragen in onderzoeken met enkele en meerdere doses en is nu onderzocht bij 7 patiënten met RYR1-RM. Voordat wordt doorgesgaan naar fase II moeten de juiste eindpunten worden bepaald. Dit niet-interventionele onderzoek is gepland om bewijs te verkrijgen ter ondersteuning van de optimale eindpunten voor een fase II-onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het bepalen van de mate waarin spiersterkte is aangetast bij patiënten met

RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties en het beschrijven van metingen in de loop der tijd.

Secundaire doelstellingen

- Het bepalen van de mate waarin vermoeidheid en lichamelijk functioneren zijn aangetast bij patiënten met RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties.
- Het beschrijven van de demografische en klinische kenmerken van patiënten met RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties in de praktijksetting.

Verkenkende doelstelling

- Het beoordelen van het Syde®-apparaat voor gebruik bij patiënten met RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationeel, prospectief onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de spiersterkte bij deelnemers met RYR1-RM met autosomaal-dominante mutaties. Het onderzoek zal bestaan uit maximaal 4 bezoeken, elk met een tussenpauze van ongeveer 30 dagen, met de volgende afwijkingsmogelijkheden om flexibiliteit in de planning van deelnemers mogelijk te maken, gedefinieerd als volgt: Screeningsbezoek (0 dagen), bezoek 1 (± 3 dagen), bezoek 2 ($-14/ \pm 3$ dagen) en bezoek bij einde van onderzoek ($-14/\pm 3$ dagen). Daarom zou de tijdsduur voor een deelnemer om alle vier bezoeken te voltooien variëren van minimaal 59 dagen tot maximaal 99 dagen. De totale duur van het onderzoek is ongeveer 9 maanden, van gegevensverzameling tot rapportage van resultaten.

Inschatting van belasting en risico

Fysieke risico's na deelname aan het onderzoek worden niet verwacht. In dit onderzoek worden krachtmetingen uitgevoerd die geen risico mogen opleveren voor proefpersonen. Ze kunnen echter ongemak en vermoeidheid ervaren bij het uitvoeren van de activiteiten die nodig zijn voor de fysieke beoordeling. De proefpersonen krijgen de mogelijkheid om indien nodig korte pauzes te nemen tussen de beoordelingen. Het dragen van het Syde®-apparaat mag ook geen enkel risico voor de proefpersonen met zich meebrengen. Ze kunnen enig ongemak ervaren bij het dragen van het apparaat, maar de verwachting is dat dit niet ongemakkelijker is dan het dragen van een horloge, maar dan rond de enkels. Deelname aan het onderzoek kost de proefpersonen extra tijd.

Contactpersonen

Publiek

ARMGO Pharma, Inc.

923 Saw Mill River Road PMB 260
Ardsley NY 10502
US

Wetenschappelijk

ARMGO Pharma, Inc.

923 Saw Mill River Road PMB 260
Ardsley NY 10502
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)

- Volwassen mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder bij de screening.
- Bevestigde genetische diagnose van RYRI-RM met autosomaal-dominante mutatie en ondersteunend klinisch fenotype met aantoonbare proximale zwakte bij ten minste één van de baselinebeoordelingen van het onderzoek.
- Bewijs van minstens één aantoonbaar tekort in spierfunctie/motorische functie, beoordeeld aan de hand van MMT en beoordeeld aan de hand van de MRC-schaal voor spiersterkte bij lichamelijk onderzoek.
- In staat om 10 meter te lopen, met of zonder hulp, bijv. met een wandelstok (beoordeeld aan de hand van de 10-MWT).
- Bereid en in staat om zich te houden aan de geplande bezoeken en onderzoeksprocedures.

- Bereid om het Syde®-apparaat te krijgen bij het screeningsbezoek (alleen voor insluiting voor de verkennende doelstelling).
- In staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en de onderzoeksprocedures in het informatie- en toestemmingsformulier te begrijpen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige longfunctiestoornis bij de screening (FVC < 40% voorspeld) of aanwijzingen voor longexacerbatie (let op: longexacerbaties verwijzen naar acuut verergerende ademhalings symptomen als gevolg van een afname van de longfunctie).
- Significante cognitieve stoornis waarmee het protocol niet kan worden gevolgd, naar het oordeel van de onderzoeker.
- Patiënten met progressieve neurologische aandoeningen (bijv. de ziekte van Parkinson).
- Niet-ambulante patiënten.
- Zwangere vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 10-09-2024

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2024
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
CCMO	NL85968.091.24