

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar tadalafil voor de ziekte van Duchenne

Gepubliceerd: 16-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat eenmaal daags oraal gebruikt tadalafil over een periode van 48 weken de afname in de ambulante doet afnemen, dit te bepalen aan de hand van de 6MWD en vergeleken met de placebo bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40274

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H6D-MC-LVJJ (219-732)

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne musculaire dystrophie, Kind, PDE5 remming, tadalafil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire beoordelingscriteria voor de werkzaamheid is:

- Binnen 6 minuten gelopen afstand (6MWD)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire beoordelingscriteria voor de werkzaamheid die zijn:

- North Star Ambulation Assessment (NSAA)
- Getimedede functieonderzoeken (vanuit rugligging op de grond opstaan, 10 meter lopen/hardlopen, 4 treden oplopen/aflopen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Duchenne (Duchenne muscular dystrophy, DMD) is een fatale, spierverzwakkende ziekte die doorgaans bij jongetjes wordt vastgesteld en waarvoor geen goedgekeurde, ziektegerichte behandelingen bestaan. Gentherapie en stamceltransplantatie hebben slechts beperkte klinische vorderingen te zien gegeven. Hoewel pogingen tot herstel van de dystrofine-expressie in spieren door het bestrijden van bepaalde mutaties (bijv. *exon-skipping* of *stop codon read-through* strategieën) betere resultaten te zien geven, zijn ze slechts relevant voor een relatief klein percentage van de jongetjes met DMD met deze specifieke mutaties. Een farmacologische aanpak voor behandeling van de grotere groep van jongetjes met DMD ongeacht de genetische mutatie, door targetting van een pathofysiologisch mechanisme downstream van de dystrofine-deficiëntie, zou tegemoetkomen aan een substantiële, onbeantwoorde medische behoefte.

Niet-klinische en vroege klinische onderzoeken hebben *proof of concept*

geleverd dat PDE5-remming met tadalafil een positief effect zou kunnen hebben op het behoud van de spierfunctie bij DMD door de bij lichaamsbeweging ontstane toestroming van bloed naar de spieren te verbeteren en zo een belangrijke disfunctie bij deze ziekte te verbeteren. Onderzoek H6D-MC-LVJJ (LVJJ) is een Fase 3, mondiaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebogecontroleerd, parallel onderzoek met 3 armen ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, eenmaal daags oraal toegediend bij ambulante jongetjes met DMD die reeds een behandeling met corticosteroiden ondergaan.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat eenmaal daags oraal gebruikt tadalafil over een periode van 48 weken de afname in de ambulantie doet afnemen, dit te bepalen aan de hand van de 6MWD en vergeleken met de placebo bij jongetjes met de ziekte van Duchenne (DMD). Er worden twee verschillende doses tadalafil (0,3 mg/kg en 0,6 mg/kg) vergeleken met de placebo.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- testen van de hypothese dat eenmaal daags oraal gebruikt tadalafil over een periode van 48 weken, vergeleken met de placebo bij jongetjes met DMD:
 - de daling van de algemene score van de North Star Ambulatory Assessment (NSAA) doet afnemen,
 - de prestatieverminderingen doet afnemen bij getimede functieonderzoeken: vanuit rugligging op de grond opstaan, 10 meter lopen/hardlopen, trap oplopen en trap aflopen,
 - de tijd vertraagt tot therapieresistente verslechtering van 10% in de 6MWD,
 - de tijd vertraagt tot therapieresistente verslechtering van 10% in de getimede functieonderzoeken: vanuit rugligging op de grond opstaan, 10 meter lopen/hardlopen, trap oplopen en trap aflopen,
 - de vermindering in de Quality of Life (QoL) doet afnemen, te meten aan de hand van de Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) schaal voor het algemeen functioneren en de volgende kernschalen: Upper Extremity/Physical Functioning, Transfer/Basic Mobility en Sports/Physical Functioning (Daltroy et al. 1998).
- typeren van de farmacokinetiek van tadalafil bij pediatrische patiënten met DMD, en beoordelen van het verband tussen de blootstelling aan tadalafil en de werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten.

De verkennende doelstellingen in verband met de ambulantie-eindpunten van het onderzoek dienen om te beoordelen of eenmaal daags oraal gebruikt tadalafil gedurende 48 weken vergeleken met de placebo bij jongetjes met DMD:

- de vermindering in de ambulantie doet afnemen, te meten aan de hand van:

- het percentage verschil met de baseline in de 6MWD, en
- het verschil met de baseline voor het percentage van de voorspelde 6MWD, gebaseerd op de leeftijd en lengte van de patiënt

- de vermindering in de ambulantie doet afnemen, gemeten aan de hand van de afzonderlijke componenten van de NSAA

De andere verkennende doelstellingen dienen om te beoordelen of eenmaal daags oraal gebruikt tadalafil gedurende 48 weken vergeleken met de placebo bij jongetjes met DMD:

- de vermindering in de prestaties van de bovenste ledematen doet afnemen, zoals gemeten aan de hand van de *Performance of the Upper Limb* (PUL) schaal
- de vermindering in de longfunctie doet afnemen, te meten aan de hand van spirometrie
- de hartfrequentie in rust verlaagt, te meten met een ecg.

Onderzoeksopzet

Fase 3, wereldwijd, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 3 armen van tadalafil bij patiënten met DMD. Het onderzoek bestaat uit een 48 weken durende dubbelgeblindeerde behandelingsfase, gevolgd door een 48 weken durende open-label extensiefase. De twee te bestuderen dagelijkse tadalafil-doses zijn 0,3 mg/kg en 0,6 mg/kg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de dubbelgeblindeerde periode wordt tadalafil of een overeenkomstige placebo eenmaal daags oraal ingenomen in een van de 2 streefdoses (0,3 mg/kg of 0,6 mg/kg). Er wordt een doseringsalgoritme gebruikt om de 2 dagelijkse streefdoses in de verschillende gewichtscategorieën te verkrijgen, met een combinatie van tadalafil (Cialis) tabletten in de bestaande sterkten (2,5, 5, 10, en 20 mg) of overeenkomstige placebo-tabletten. In de open-label extensieperiode ontvangen alle patiënten aanvankelijk tadalafil, maar weten ze nog steeds niet welke streefdosis ze krijgen: 0,3 mg/kg of 0,6 mg/kg. Patiënten die tijdens de dubbelgeblindeerde behandelingsperiode waren ingedeeld bij de groepen die tadalafil kregen, beginnen de extensieperiode met dezelfde streefdosis tadalafil. Patiënten die tijdens de dubbelgeblindeerde behandelingsfase waren ingedeeld bij de placebogroep, worden voor de open-label extensieperiode aselect ingedeeld bij een groep die 0,3 mg/kg dan wel 0,6 mg/kg tadalafil krijgt. De uiteindelijke, in de extensieperiode bestudeerde streefdosis is afhankelijk van de uiteindelijke ongeblindeerde uitkomsten van de primaire analyse van de werkzaamheid na 48 weken na voltooiing van de dubbelgeblindeerde behandelingsperiode.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksmiddel tadalafil en de onderzoeksprocedures. Een overzicht hiervan treft u in bijlage 3 van het informatie en toestemmingsformulier voor ouders / voogd. Daarnaast kunnen de combinaties van geneesmiddelen en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Hoewel het onderzoeksmiddel wordt onderzocht als een mogelijke behandeling voor de ziekte van Duchenne, bestaat de kans dat de proefpersoon daarvan geen enkel medisch voordeel heeft. De resultaten van de onderzoeken leveren de proefpersoon mogelijk informatie op over zijn gezondheid en wellicht hebben patiënten in de toekomst baat bij de informatie die uit dit onderzoek wordt verkregen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center NA
Indianapolis IN 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center NA
Indianapolis IN 46285
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar tad ... 16-06-2025

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Jongens met bewezen DMD
- Leeftijd 7 tot en met 14 jaar
- Ambulant, gedefinieerd als 6MWD van 200 t/m 400 meter
- Baseline-meting 6MWD binnen 20% van de 6MWD bij screening
- Linkerventriekeljectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$, te bepalen aan een ten tijde van de screening gemaakt ecg, of gebaseerd op documentatie van een ecg dat is verricht binnen 30 dagen van bezoek 1 indien een kopie van het dossier kan worden verkregen als brondocumentatie van de LVEF ten tijde van screening
- Systematisch gebruik van corticosteroiden gedurende ten minste 6 maanden direct voorafgaand aan de screening, zonder significante veranderingen in de totale dagelijkse dosis of het medicatieschema (behalve bij personen met aanpassingen in verband met gewichtsveranderingen) gedurende ten minste 3 maanden direct voorafgaand aan de screening, plus de redelijke verwachting dat de totale dagelijkse dosis en het medicatieschema tijdens het onderzoek niet significant zullen veranderen (behalve voor aanpassing aan gewichtsverandering).
- Er wordt schriftelijke toestemming verkregen na voorlichting van de ouders/wettelijk voogd en schriftelijke instemming van de patiënt voordat onderzoeksprocedures worden verricht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Symptomatische cardiomyopathie of hartfalen (New York Heart Association Class III of IV)
- Verandering in profylaxe voor hartfalen binnen 3 maanden voor aanvang van de onderzoeksbehandeling
- Hartritmestoornis, gedefinieerd als sinusritme met ectopische contracties of geleidingsstoornissen, of enig ander ritme dan een sinusritme op het ten tijde van de screening gemaakte ecg
- Hulp van continue mechanische beademing [avond gebruik van bi-niveau positieve drukbeademing (BPAP) of continue positieve drukbeademing (CPAP) therapie is toegestaan]
- Contra-indicatie voor tadalafil (gebruik van vormen van organisch nitraat, op regelmatig of onregelmatige basis, of bekende ernstige overgevoeligheid voor tadalafil)
- Anamnese van significante nierinsufficiëntie, gedefinieerd als het ondergaan van nierdialyse of een serum cystatine C-niveau $\geq 2,35$ mg/L
- Klinisch bewijs van cirrose
- Diagnose van netvliesandoening (bijv. erfelijke netvliesandoeningen, retinopathia praematurorum)
- Nieuwe of veranderde behandeling met kruiden- of voedingssupplementen met

verwachting van effect op spiersterkte of -werking gedurende 1 maand voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. ;Zie "additional remarks" paragraaf voor uitleg over het protocol addendum (exclusie criteria 36)

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:	06-05-2014
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cialis
Generieke naam:	tadalafil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2013-001194-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01865084
CCMO	NL45034.058.13