

Multicenter, open-label, eenarmige studie om de lange termijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van 10 mg / kg olesoxime bij patiënten met SMA te evalueren

Gepubliceerd: 07-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Hoofddoel: Het belangrijkste doel van deze open-label, eenarmige studie is om verder te karakteriseren wat de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid is van olesoxime in SMA. Het primaire veiligheidsdoel van deze studie is als volgt: De veiligheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43897

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BN29854

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Aandoening aan spieren en zenuwen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Olesoxime, Spinale musculaire atrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vanwege progressieve proximale spierzwakte, werd in de studie

TRO19622CLEQ1275-1, de MFM D1 + D2 score als de meest geschikte meting beschouwd bij patiënten met SMA type 2 en niet-ambulante Type 3 en werd deze als zodanig gebruikt als het primaire eindpunt van de studie. Aangezien deze open-label studie is bedoeld om verdere klinische informatie te verstrekken en het complementeren van de resultaten van de TRO19622CLEQ1275-1 studie, is consistentie in de primaire eindpunten gewenst. Het primaire eindpunt is daarom MFM D1 + D2.

Secundaire uitkomstmaten

Hoewel MFM D1 + D2 wordt beschouwd als de meest geschikte maat voor de onderzoekspopulatie en gedefinieerd als primaire eindpunt in de studie TRO19622CLEQ1275-1 en in deze studie, is het belangrijk om de Totale MFM score te meten, welke de D3 reflecterende distale motorische functie bevat. De Total MFM, D1 + D2 + D3 scoren en de HFMS scoren zijn dan ook opgenomen als secundaire werkzaamheidsmaatregelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een autosomaal recessieve neuromusculaire aandoening klinisch gekenmerkt door progressieve spierzwakte en atrofie. Bij de meeste patiënten is de ziekte het resultaat van homozygote deletie of mutatie van het overlevings motor neuron eiwit (SMN) gen SMN1 (Lefebvre 1995). Klinische ernst is omgekeerd gecorreleerd met SMN2 gen aantal kopieën (Kolb en Kissel 2011).

SMA leidt tot overwegend proximale spieratrofie en zwakte en potentieel tot medische complicaties. Er is geen effectieve farmacologische behandeling voor SMA (Lewelt et al., 2012). De behandeling is ondersteunend aan de doelen om de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren en om handicaps te minimaliseren (Wang et al., 2007).

Olesoxime (RO7090919, cholest 4EN-3-on, oxime), een cholesterol-achtige verbinding geïdentificeerd door de overlevingsbevorderende activiteit op trofische factor ontnomen motorische neuronen in kweek. Olesoxime toonde neuroprotectieve effecten in vier diersmodellen van motorische zenuw degeneratie, evenals anti-nociceptieve en neuroprotectieve effecten in experimentele modellen van pijnlijke perifere neuropathie veroorzaakt door diabetes of chemotherapie. Olesoxime bindt aan eiwitten die zijn betrokken bij de vorming of modulatie van de mitochondriale permeabiliteitstransitieporie complex. Door binding aan deze eiwitten kunnen olesoxime essentiële mitochondriële functies zoals calcium buffering bewaren bij gestresste neuronen, waardoor neuronale degeneratie en dood verminderen (Bordet et al., 2010).

Zeventien klinische Fase 1, 2 en 2/3 studies werden uitgevoerd met olesoxime waaronder een Fase 2/3 dubbelblinde studie in SMA (Studie TRO19622CLEQ1275-1): 849 gezonde proefpersonen en patiënten zijn blootgesteld aan olesoxime. Informatie over niet-klinische farmacologie, niet-klinische veiligheid en klinische ervaring kan worden gevonden in de Olesoxime Investigator's Brochure (IB).

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Het belangrijkste doel van deze open-label, eenarmige studie is om verder te karakteriseren wat de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid is van olesoxime in SMA.

Het primaire veiligheidsdoel van deze studie is als volgt:

De veiligheid van olesoxime bij patiënten met SMA te evalueren, met de nadruk op de aard, de frequentie en de ernst van de bijwerkingen, evenals de effecten op de laboratoriumwaarden, vitale functies en het elektrocardiogram (ECG) parameters.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn als volgt:

De effectiviteit van olesoxime in vergelijking met de natuurlijke geschiedenis van de ziekte bij patiënten met SMA te evalueren, zoals gemeten door MFM D1 + D2 en MFM Total scores en HFMS scores.

De ziekte in verband medische complicaties en procedures olesoxime behandelde patiënten te vergeleken met de natuurlijke geschiedenis van de ziekte te beoordelen, gericht op de aard, de frequentie van voorkomen en de ernst.

Het ziekteverloop tussen het laatste bezoek van de studies TRO19622CLEQ1275-1 en TRO19622CLEQ1115-1 en nulmeting in deze studie te evalueren, zoals gemeten door de motor functionele schalen (bijv MFM) en zoals gemeten door de natuurlijke aard, de frequentie en de ernst van de medische procedures.

De farmacokinetische (PK) doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

De farmacokinetiek van olesoxime in de doelgroep met behulp van Bayesiaanse feedback analyse op basis van een populatie farmacokinetisch model (waar nodig en toegestaan door de data) te onderzoeken.

De patiënt gerapporteerde resultaten (PRO) doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

Het vergelijken van de veranderingen in de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en de relatie met andere maatregelen van de status van de ziekte (zoals motoriek schalen), na behandeling met olesoxime versus het natuurlijke verloop van de ziekte bij patiënten met SMA, zoals gemeten door PedsQL kern, en neuromusculaire sub -Schalen.

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven te beoordelen en economische modellering uit te voeren met behulp van de EQ-5D-5L.

Mantelzorger gerelateerde uitkomsten doelen:

De experimentele doelen van deze studie zijn als volgt:

De kwaliteit van leven te beoordelen van mantelzorger en om economische modellering uit te voeren middels het gebruik van Caregiver bron: Werk Productiviteit en Activity Impairment: Caregiver (WPAI: CG) en Caregiver generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Short Form-36 vragenlijst).

De experimentele doelen van deze studie zijn als volgt:

De olesoxime respons op de behandeling van FVC bij patiënten met SMA te verkennen.

Het percentage van responders bij patiënten met SMA, gedefinieerd als patiënten die geen daling in MFM scores te evalueren.

Het effect van SMN2 kopieaantal genen, transcripten en eiwitten betrokken bij pathologische trajecten van SMA bij patiënten met SMA op de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en effectiviteit van Olesoxime te onderzoeken.

De olesoxime respons op de behandeling op niveaus van SMN2 mRNA en SMN eiwit in het bloed te verkennen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, eenarmige studie om de resultaten over de verdraagzaamheid, veiligheid en werkzaamheid op lange termijn verder te evalueren bij patiënten met SMA die eerder deelnamen aan een van de volgende twee klinische studies:

- * Open-label Fase Ib-dosis-gevarieerde, enkelvoudige en meervoudige dosis studie om de veiligheid en de farmacokinetiek van olesoxime te beoordelen bij 6-25 jaar oude Spinal Motor Atrofie (SMA) patiënten (TRO19622CLEQ1115-1), en
- * Fase II / III, multicenter, gerandomiseerde, adaptieve, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar de veiligheid en werkzaamheid van olesoxime in 3-25 jaar oud spinale musculaire atrofie (SMA) patiënten (TRO19622CLEQ1275-1) te beoordelen.

Het onderzoek zal bestaan uit Historische Data Collection, screening, de behandeling, en de veiligheid van de follow-up periode. Het onderzoek zal plaatsvinden in ongeveer 23 locaties in 7 landen in Europa. Alle patiënten die deelnamen aan de hierboven genoemde studies zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan deze studie. Het maximum aantal patiënten in deze studie wordt 171.

Historische Data Collection

Alle patiënten die deelnamen aan TRO19622CLEQ1115-1 of TRO19622CLEQ1275-1 wordt gevraagd om medische geschiedenis en informatie van alle relevante medische procedures die hebben plaatsgevonden tussen het laatste studie bezoek van de patiënt van TRO19622CLEQ1115-1 of TRO19622CLEQ1275-1 studies en het screeningsbezoek van deze studie aan te leveren, inclusief:

- * Motor Function Assessment met behulp van een SMA gevalideerde motorische functie schaal, zoals de MFM en HFMS;
- * patiënt handicap status als beoordeeld tijdens routinematige klinische bezoeken, zoals Brooke of Vignos schalen;
- * alle gedocumenteerde medische procedures en therapieën met betrekking tot het natuurlijk beloop van de ziekte SMA volgens het advies van de behandelende onderzoeker.

Het verzoek om gedetailleerde informatie verstrekking over medische voorgeschiedenis zal worden gedocumenteerd in een aparte Informed Consent Form (bijlage 2 in protocol).

Patiënten (of hun wettelijke vertegenwoordigers) die weigeren gedetailleerde informatie over medische voorgeschiedenis te geven komen nog wel in aanmerking voor deelname aan de behandelingsfase van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Olesoxime wordt gegeven als 100 mg / ml orale suspensie. Het geneesmiddel wordt gedurende het onderzoek eenmaal per dag met voedsel in de avond toegediend in een dosis van 10 mg / kg: oraal of via een maagsonde met voedsel. De klinische formulering is een poeder en oplosmiddel voor de bereiding van een orale suspensie. Het geneesmiddel wordt

geleverd door Roche. Het uiteindelijke geneesmiddel voor onderzoek (IMP kits) wordt geleverd als een doos met daarin een bruine glazen fles met 7,5 g olesoxime poeder en een amberkleurige glazen fles met sesamololie. Het poeder wordt gevormd bij het eerste gebruik tot een homogene suspensie bestaande uit 100 mg / ml Olesoxime in sesam olie. IMP wordt toegediend in ml in een dosis van 10 mg / kg met geschikte orale apparaten. Voor meer informatie verwijzen wij u naar de Investigator's brochure, de apotheek handleiding en instructie van de patiënt voor gebruik.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de klinische ontwikkeling van olesoxime, zijn 849 gezonde vrijwilligers en patiënten blootgesteld aan dit medicijn. Olesoxime heeft aangetoond dat het goed wordt verdragen bij alle geteste doseringsregimes waaronder gelijktijdige toediening van riluzole of beta-interferonen. Tot op heden zijn er geen risico's geïdentificeerd met olesoxime therapie.

Op basis van gegevens over de werkzaamheid van de voltooide studies en op basis van de veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen tot op heden, is de sponsor van mening dat de baten-risico balans positief is voor de voortzetting van het programma met olesoxime.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446 GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Deelname aan de eerdere studies (TRO19622CLEQ11150-1 of TRO19622CLEQ1275-1)
- * Kunnen voldoen aan het studie protocol, naar het oordeel van de onderzoeker, met inbegrip van de mogelijkheid om de te bestuderen behandeling te nemen en de studiebezoeken uit te kunnen voeren
- * Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: instemming om een aanvaardbare anticonceptie methode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van olesoxime.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker, niet geschikt zijn om deel te nemen aan deze open label studie
- * Patiënten die overgevoeligheid ontwikkeld hebben tegen het onderzoeksgeneesmiddel olesoxime of een van de formuleringsexcipiënten, zoals sesamolie
- * Gelijktijdige of eerdere deelname aan een ander studie met een onderzoeksmedicijn of apparaat binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening
- * Gelijktijdige of eerdere deelname aan een studie met een survival motor neuron eiwit gen (SMN2) gericht antisense oligonucleotide binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
- * Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn om zwanger te worden tijdens de studie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-07-2016
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olesoxime
Generieke naam:	Olesoxime

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2015-001589-25-NL
CCMO	NL54816.041.15
Ander register	nog niet bekend