

ESSENCE (CASIMERSEN/ VYONDYS; SRP-4045/SRP-4053)

Sarepta Therapeutics

שלב 3. מגייס

Study of SRP-4045 and SRP-4053 in DMD Patients (ESSENCE)

תקציר

התרופות מיועדות לדילוג על חסר באקסון, מתאים לדילוג על אקסון 45 (Casimersen) או 53 (Vyondys/Golodirsen) ויצירת דיסטרופין קצר יותר. זהו מחקר רנדומלי, סמוי שישווה את הטיפול בתרופה לפלצבו. המשתתפים- בני 7-13 בעלי יכולת אמבולטורית הנוטלים סטרואידים באופן קבוע התרופה תינתן בעירוי תוך ורידי, בתדירות שבועית. משך המחקר 96 שבועות. למחקר יהיה מחקר המשך שמשכו יהיה 48 שבועות נוספים. במחקר ההמשך יקבלו כל המשתתפים את תרופת המחקר (בהתאם למוטציה הספציפית שלהם). המדד העיקרי שיוערך יהיה השינוי בתוצאת מבחן 6 דקות הליכה.

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	שם המחקר
ארצות הברית, אירופה, קנדה, ישראל) בי"ח שניידר)	מתקיים ב
Exon skipping 45, 53	אסטרטגיית טיפול
Exon skipping 45- CASIMERSEN Exon skipping 53- VYONDYS/ Golodirsen	שמות נוספים לתרופה
<p>התרופה מתאימה לחולי דושן עם אבחון גנטי המתאים לדילוג על אקסון 45 או 53. החומר הפעיל נקשר לאקסון ובכך מאפשר דילוג עליו, חיבור בין שני קצות החסר והיווצרות של חלבון דיסטרופין מקוצר</p> <p>מוטציות חסר אפשריות המתאימות לדילוג על אקסון 45 (אך אינן מוגבלות ל, 12-44): 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55.</p> <p>מוטציות חסר אפשריות המתאימות לדילוג על אקסון 53 (אך אינן מוגבלות ל, 42-52): 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52, 54-58.</p>	מהות הטיפול



מטרת המחקר	
מטרתו העיקרית של המחקר לבדוק את יעילות הטיפול ב-SRP4045 ו-SRP-4053 בהשוואה לפלצבו בחולי דושן המתאימים לטיפול מבחינה גנטית	
מגדר	בנים
גיל	7-13
טיפול בסטרואידים	כן, מינון קבוע ויציב של סטרואידים לפחות 24 שבועות
יכולת אמבולטורית	כן
מספר משוער של משתתפים	במחקר ישתתפו 222 נבדקים, 111 לכל אחת מקבוצות תרופות המחקר
הכללה קריטריונים להכללה ואי הכללה	<ol style="list-style-type: none"> 1. אבחנה גנטית לדושן עם מוטציה המתאימה לטיפול ב'דילוג על אקסון exon ' 45 skipping 2. טיפול במינון קבוע ויציב של סטרואידים לפחות 24 שבועות 3. שריר biceps או אחר בגפה עליונה תקין ביד ימין ושמאל. 4. מרחק הליכה במבחן 6 דקות הליכה גדול או שווה ל 300 מטר וקטן מ 450 מטר 5. תפקוד נשמתי יציב (forced vital capacity predicted FVC) גדול או שווה ל 50%)
אי הכללה	<ol style="list-style-type: none"> 1. טיפול גנטי בעבר או בהווה 2. טיפול נוכחי או ב 12 שבועות לפני שבוע ראשון של המחקר בתרופה ניסיונית כלשהי למעט deflazacort 3. ניתוח משמעותי ב-3 חודשים לפני שבוע ראשון של המחקר 4. עדות קלינית למחלה משמעותית
סוג המחקר	מחקר רב מרכזי, כפול סמיות
תיאור המחקר	קבוצות המחקר
	<p>המחקר יכלול 3 קבוצות:</p> <ul style="list-style-type: none"> - קבוצת שתקבל את תרופת המחקר SRP 4045 30 מ"ג/ק"ג - קבוצה שתקבל את תרופת המחקר SRP 4053 30 מ"ג/ק"ג - קבוצה שתקבל פלצבו <p>במחקר ההמשך תקבל קבוצת הפלצבו את אחת משתי התרופות, בהתאם לקב' המקורית אליה הייתה שייכת בקבוצת ביקורת .</p> <p>יחס החלוקה יהיה 2:1 לקבוצת התרופה האקטיבית לעומת פלצבו.</p>



עירוני תוך ורידי אחת לשבוע	דרך מתן התרופה	
המחקר יחולק לשני חלקים- חלק ראשון- מחקר רנדומלי סמוי שימשך על פני 96 שבועות חלק שני- מחקר המשך ל-48 שבועות נוספים (עד שבוע 144 מתחילת המחקר) בחלק זה קבוצת הפלצבו תקבל תרופת מחקר אקטיבית	משך המחקר	
שינוי במרחק הליכה במבחן 6 דקות הליכה (בשבוע 96 ביחס לבדיקה בנקודת ההתחלה של המחקר)	מדדי תוצאה עיקריים	מדדי התוצאה
1. שינוי במרחק הליכה במבחן 6 דקות הליכה בשבוע 144 לעומת נקודת ההתחלה 2. שינוי ברמות דיסטרופין בשבוע 48 ו-96 ביחס לנקודת ההתחלה (בשיטות מדידה שונות) 3. יכולת קימה מרצפה באופן עצמאי, ייבדק בשבוע 96 ו-144 4. זמן עד לאיבוד יכולת הליכה (LOA) Loss of Ambulation 5. שינוי בציון מבחן תפקודי של מוטוריקה גסה North Star Ambulatory Assessment (NSAA) בשבוע 96 ו-144 ביחס ל נקודת ההתחלה 6. שינוי בתפקודי ריאות ע"פ Forced Vital Capacity Percent (FVC%) בשבוע 96 ו-144 ביחס ל נקודת ההתחלה	מדדים משניים	
בטיחות תוערך ע"י דיווח על תופעות לוואי, בדיקות מעבדה, בדיקת סימנים חיוניים, בדיקת א.ק.ג, בדיקה פיזיקלית. כמו כן, יבוצעו בדיקות דם להערכת הפרמוקנטיקה של התרופה	בטיחות	

תוצאות ביניים ומחקרים קודמים-

במחקר Golodirsen שלב 2, 53 exon skipping הוצגו עיקרי התוצאות הבאות:

בטיחות:

- בכל הנבדקים היה דיווח על תופעות לוואי אך רובן לא חמורות ולא קשורות לתרופת המחקר
- 4 חולים דיווחו על תופעת לוואי חמורה שלא הייתה קשורה לתרופת המחקר
- רגישות לתרופה הופיעה לרב כפריחה בלבד ולא היו תופעות לוואי חריגות בהיבט זה.
- אף מטופל לא הפסיק את השתתפותו במחקר בגלל תופעות לוואי

יעילות:

- בשבוע 48 נצפתה עלייה ברמות הדיסטרופין ל 1.019 אחוז מהנורמה לעומת 0.095 בתחילת המחקר
- כמו כן, נצפתה עלייה ברמות ה'דילוג' על אקסון (exon skipping) מ 2.59 בנקודת ההתחלה ל 18.95%

לאחר 48 שבועות



במחקר CASIMERSEN שלב 3, 45 Exon skipping הוצגו עיקרי התוצאות הבאות:
יעילות:

- בתוצאות ביניים בשבוע 48, בביופסיית שריר נמצאה עלייה ברמת הדיסטרופין ל- 1.73% מהנורמלי בהשוואה ל 0.92% בבדיקת הבסיס. שינוי זה היה מובהק סטטיסטי בקב' המחקר לעומת קבוצת הביקורת שקיבלה פלצבו
- ב-22 ילדים מתוך קבוצת הטיפול (שקיבלו את תרופת המחקר) נבדקה גם רמת העלייה ב- exon-skipping mRNA. בכולם נצפתה עלייה ששיקפה 100% תגובה ברמת ה mRNA.
- נמצא קשר מובהק סטטיסטי בין העלייה בדילוג על אקסון וביטוי הדיסטרופין

[למידע מפורט](#) אודות המחקר באתר בינלאומי של מחקרים קליניים
[באתר חברת Sarepta](#) למידע אודות המחקר

