

Gvinostat (Epidys)

Italfarmaco

חולי דושן אמבולטורים, שלב 3. פעיל, סיים גיוס

Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy

תקציר-

התרופה מיועדת לשיפור התחדשות תאי שריר ולהפחתת הדלקת והתפשטות הפיברוזיס בשרירים. זהו מחקר רנדומלי, סמוי שישווה את הטיפול בתרופה לפלצבו (יחס 2:1). לאחר שנה וחצי יוכלו המשתתפים בקבוצת הפלצבו לקבל את תרופת המחקר. המשתתפים - בני 6-17, בעלי יכולת אמבולטורית הנוטלים סטרואידים באופן קבוע. הנבדקים יחולקו לקבוצות על פי שימוש בסטרואידים התרופה תינתן בתמיסה דרך הפה פעמיים ביום. משך המחקר 18 חודשים. המדד העיקרי שיוערך יהיה בתוצאת בדיקת טיפוס 4 מדרגות.

Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy		שם המחקר	
ארה"ב, קנדה, אירופה וישראל		מתקיים ב	
שימור ושיפור מצב השריר ותפקודו		אסטרטגיית טיפול	
החומר Givinostat מעבב את אנזימי ה-HDAC הפועלים באופן מוגבר במחלות ניווניות וגורמים לשיבוש בתהליכי ההתחדשות התאית. התרופה עשויה להגביר את הייצור של סיבי השריר החדשים. בנוסף, ה-Givinostat עשוי להפחית את הדלקת ואת התפשטות השומן והפיברוזיס בשרירים.		מהות הטיפול	
לבחון את היעילות והבטיחות של התרופה Givinostat בחולי דושן אמבולטורים ביחס לטיפול פלסבו (יחס 2:1)		מטרת המחקר	
בנים	מגדר	אוכלוסיית המחקר	
6-17	גיל		
כן, באופן קבוע לפחות 6 חודשים	טיפול בסטרואידים		
כן	יכולת אמבולטורית		



169	מספר משוער של משתתפים	
<ol style="list-style-type: none"> 1. חולים אמבולטוריים בני 6 ומעלה בזמן הכניסה למחקר עם אבחנה וסימנים קליניים אופייניים לדושן (כגון חולשה פרוקסימלית ורמות CK גבוהות) 2. אבחנה גנטית לדושן 3. חתימה על הסכמה מדעת 4. יכולים לבצע שני מבחני עליית מדרגות (במרווח של ± 1 שניה) 5. ממוצע שתי בדיקות טיפוס מדרגות הקטן או שווה ל 8 שניות 6. זמן קימה מרצפה גדול שווה ל-3 שניות וקטן מ 10 שניות 7. ציון בדיקת כוח שריר הארבע ראשי (quadriceps) הגדול או שווה ל-3 בבדיקת ידנית 8. משתמשים בסטרואידים באופן קבוע לפחות 6 חודשים לפני המחקר ללא שינויים בסוג ו/או במינון (למעט לצורך התאמה למשקל גוף) וצפויים להמשיך בכך במשך המחקר 9. הסכמה לשימוש באמצעי מניעה להריון 	הכללה	קריטריונים להכללה ואי הכללה
<ol style="list-style-type: none"> 1. חשיפה לתרופת מחקר אחרת, idebenone, בזמן של 3 חודשים לפני הכניסה למחקר 2. חשיפה לתרופה לשימור/ חידוש דיסטרופין לדג' 'דילוג' על אקסון (Exon skipping) בטווח של 6 חודשים טרם הכניסה למחקר 3. שימוש בתרופה אחרת בעלת פוטנציאל להשפעה על התפקוד השרירי בטווח של חודשיים טרם התחלת המחקר כגון הורמון גדילה. ויטמין D, קלציום ותכשירים אחרים יורשו כל עוד היו בשימוש של מינון קבוע במשך 3 חודשים לפני כניסה למחקר. שימוש בטסטוסטרון יתאפשר במידה וייתן באינדקציה לאיחור בהתבגרות (puberty), במינון קבוע לפחות 6 חודשים ושערכיו תקינים לגילו 4. ניתוח היכול להשפיע על כוח ותפקוד השריר בזמן של 3 חודשים לפני המחקר או צפוי להיות במהלכו 5. מגבלת טווח DF בקרסול גדול או שווה ל 10 מעלות של PF 6. שינוי בטיפול בקונטרקטורה כגון גבסים, סדי לילה, מתיחות ועוד 3 חודשים טרם הכניסה למחקר או הצפויים להיות במהלכו 7. נוכחות מחלה שלחווה דעתו של החוקר יכולה לפגוע בטיחותו של הנבדק, במהלך המעקב והערכת התוצאות של המחקר 8. אבחנה נוירולוגית או סומטית אחרת מדושן שאינה יציבה 9. ספירת טסיות בסקרינינג נמוכה מגבול הערכים התקינים 	אי הכללה	



<p>10. קרדיומיופתייה סימפטומטית, כשל לבבי או left ventricular ejection fraction הקטן מ 50 אחוז</p> <p>11. מחלה או ליקוי בתפקודי כבד כיום או בעבר</p> <p>12. תפקודי כליות לקויים</p> <p>13. טריגליצרידים מעל 300 מ"ג לד"ל בצום</p> <p>14. בעיות לבביות כגון: $QTcF < 450$ שניות או היסטוריה של גורמי סיכון להפרעה לבבית מסוג torsades de pointes (טכיקארדיה חדרית)</p> <p>15. מחלה פסיכיאטרית או מצב סוציאלי העלול לפגוע ביכולת להבין ולעמוד בבדיקות השריר בפרט ובפרוטוקול המחקר ככלל</p> <p>16. אלרגיה ידועה לתרופה givinostat או אחד ממרכיביה</p> <p>17. אי סבילות ל sorbitol malabsorption (סוכר) או לפרוקטוז</p> <p>18. קונטרה אינדקציה לביצוע בדיקת MRI או MRS לדג' פרכוסים וקלסטרופוביה</p>		
<p>מחקר רנדומלי, כפול סמיות, מבוקר כולל קבוצת פלצבו</p>	<p>סוג המחקר</p>	<p>תיאור המחקר</p>
<p>הנבדקים יחולקו ביחס של 2:1 לתרופת המחקר ופלצבו לאחר 18 חודשים קבוצת הפלצבו תוכל לקבל את תרופת המחקר ולהנס למחקר ההמשך</p> <p>כמו כן, תהיה חלוקה לתת קבוצות על פי שימוש בסטרואידים:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deflazacort בשימוש יומי - Deflazacort בשימוש לסרוגין - שימוש יומי בסטרואידים מסוג אחר - שימוש לסרוגין בסטרואידים מסוג אחר 	<p>קבוצות המחקר</p>	
<p>בתמיסה דרך הפה פעמיים ביום, בזמן אוכל.</p>	<p>דרך מתן התרופה</p>	
<p>18 חודשים</p>	<p>משך המחקר</p>	
<p>ממוצע השינוי בתוצאת בדיקת טיפוס 4 מדרגות לאחר 18 חודשים בהשוואה לקבוצת הפלצבו</p>	<p>מדדי תוצאה עיקריים</p>	<p>מדדי התוצאה</p>



	מדדים משניים	
1. ממוצע השינוי בבדיקת הליכה ל 6 דקות		
2. ממוצע השינוי בזמן מעבר לקימה מרצפה		
3. ממוצע השינוי בכמות יחסית של רקמת השומן בשריר בבדיקת MRS (Magnetic Resonance Spetroscopy)		
4. ממוצע השינוי בבדיקת ניידות תפקודית North Star Ambulatory (NSAA) Assessment		
5. ממוצע השינוי בכוח יישור ברך וכיפוף מרפק כפי שיימדד ב hand-held myometry (HHM)		
כל הערכות יבוצעו לאחר 18 חודשים		

מחקרים נוספים

Givinostat in Duchenne's muscular Dystrophy Long-term Safety and Tolerability Study

- מחקר בתווית פתוחה
- מטרה- הערכת היעילות הבטיחות והסבילות לטווח ארוך של התרופה בחולי דושן
- גיוס- גיוס פעיל ע"פ הזמנה. יגויסו נבדקים שהשלימו מחקרים קודמים בתרופה Givinostat
- יגויסו נבדקים בני 7 שנים ומעלה, ללא מגבלה על יכולת הליכה
- המינון ההתחלתי יהיה זהה למינון שניתן בסיום המחקר הקודם
- יבוצע ניטור קבוע אחר טסיות למטרות בטיחות וכן יקבעו קריטריונים ספציפיים בגינם יש להפסיק באופן קבוע או זמני את מתן התרופה ויבוצעו התאמות במינון בהתאם
- מספר משתתפים משוער- 100 נבדקים
- התרופה תילקח דרך הפה פעמיים ביום
- מדד התוצאה העיקרי יהיה מספר תופעות הלוואי
- זמן מעקב של כשנה

תוצאות מחקרים קודמים

- בטיחות- (מעל 500 מטופלים כולל טיפול במחלות נוספות שאינן דושן/בקר)
- תופעות הלוואי שהופיעו היו בדרגת חומרה קלה וכללו בעיקר ירידה ברמת הטסיות, כאבי בטן, שלשולים והקאות ועלייה ברמות טריגליצרידים.

יעילות-

- הראו עלייה בקוטר סיב שריר וברגנרציה, ירידה בנזק ברקמה, ברקמה הפיברוטית ושומן
- ב MRI נצפתה האטה בהתקדמות המחלה בהשוואה לנתונים קודמים



- לקיחת התרופה Givinostat ביחד עם סטרואידים עכבה את איבוד ההליכה (לגיל 15.2 לעומת מחקר קודם בו גיל איבוד ההליכה היה 13.5)
- תפקודי ריאה- הראו ירידה של 2.3% ב FVC והתייצבות ב PEF לעומת ירידה של 4-6% ביכולת תפקודי הריאה המתוארת בספרות

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

[למידע אודות המחקר באתר החברה Italafarmaco](#)

[לצפייה בהרצאה](#) אודות המחקר מתוך כנס 2020

