

## Vamorolon (VBP15)

### Santhera Pharmaceuticals (ReveraGen)

#### שלב 2b. פעיל, סיים גיוס

## A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)

תקציר-

התרופה מיועדת להפחתת הדלקת. זהו מחקר רנדומלי, סמוי שישווה את הטיפול בתרופה בשני מינונים, גבוה ונמוך, לפלצבו ולתרופה ממשפחת הסטרואידים. המשתתפים - בנים בני 4-7, בעלי יכולת אמבולטורית הנוטלים סטרואידים באופן קבוע. התרופה תינתן דרך הפה. משך המחקר 48 שבועות המדד העיקרי שיוערך יהיה השינוי בתוצאת מבחן (TTSTAND) Time to Stand Test

A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study With Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)		שם המחקר	
ארה"ב, אירופה, קנדה, אוסטרליה, ישראל		מתקיים ב	
אנטי דלקתי		אסטרטגיית טיפול	
התרופה ומורולון (Vamorolon) היא נוסחה של סטרואיד חדש שאמור לשמר את הפעילות האנטי-דלקתית (דרך דיכוי NFkB בשלוב עם פעילות שאינה אופיינית לסטרואידים כמו ייצוב הממברנה) ויחד עם זאת, להפחית בצורה משמעותית את תופעות הלוואי הלא רצויות, כמו עיכוב בגדילה ואוסטאופורוזיס		מהות הטיפול	
להעריך את הבטיחות, היעילות פרמקודינאמיקה ופרמקוקינטיקה (תכונות ו'התנהגות' התרופה בגוף) של ומרולון בהשוואה לפלצבו ולפרדיזון (prednisone)		מטרת המחקר	
בנים	מגדר	אוכלוסיית המחקר	
4-7	גיל		
ללא למעט טיפול של פחות מחודש ושהסתיים לפני למעלה מ 3 חודשים, טיפול בשאיפה או מקומי שהסתיים 4 שבועות טרם קבלת מינון ראשון או אם ניתן במינון קבוע לפחות למשך 4 שבועות ומתוכנן להמשיך גם לאורך כל המחקר	טיפול בסטרואידים		



יכולת אמבולטורית	בן	
מספר משוער של משתתפים	121	
הכללה	קריטריונים להכללה ואי הכללה	1. הסכמה מדעת וכיסוי ביטוחי
		2. אבחנה מוכחת לדושן
		3. $\geq 4$ years and $< 7$ שנים בזמן הגיוס למחקר
		4. משקל גוף גדול מ 13 ק"ג וקטן מ 39 ק"ג בבדיקת הסקרינינג
		5. יכולת הליכה ללא אביזר עזר
		6. מסוגלים לבצע את מבחן המעבר לעמידה (Time to Stand Test (TTSTAND) ללא עזרה ובפחות מ 10 שניות בזמן סקרינינג
		7. בדיקות מעבדה בטווח התקין או במידה ולא אינם משמעותיות קלינית לדעת החוקר
		8. הוכחה לחיסון מחלת האבעבועות
		9. יכולים לבלוע כמוסת תרופה, יבדק עם פלצבו בזמן מפגש סקרינינג
		10. מסוגלים לעמוד בפרוטוקול המחקר
אי הכללה		1. ליקויים בתפקודי כבד, כליה, סכרת, או מערכת חיסונית ירודה כיום או בעבר.
		2. זיהום פטרייתי או ויראלי מערכתי כיום או בעבר
		3. מחלה אקוטית בטווח של 4 שבועות לפני קבלת המינון הראשון
		4. שימוש בתרופות הפועלות דרך רצפטורים קורטיקומינרלים בטווח של 4 שבועות לפני קבלת מינון ראשון של התרופה
		5. היסטוריה של בעיות ביתרת הכליה (hyperaldosteronism ראשוני)
		6. קרדיומיופתיה סימפטומטית
		7. מטופל כרגע או טופל בעבר בסטרואידים או מדכאי חיסון אחרים. למעט: טיפול של פחות מחודש ושהסתיים לפני למעלה מ 3 חודשים, טיפול בשאיפה או מקומי שהסתיים 4 שבועות טרם קבלת מינון ראשון או אם ניתן במינון קבוע לפחות למשך 4 שבועות ומתוכנן להמשיך גם לאורך כל המחקר.
		8. אלרגיה או רגישות לאחד ממרכיבי התרופה
		9. שימוש ב idebenone בטווח של 4 שבועות לפני מינון ראשון של המחקר
		10. בעיות התנהגותיות או קוגניטיביות שעל פי דעתו של החוקר יקשו על הכללתו של הנבדק במחקר.
		11. מצב רפואי כיום או בעבר, אבנורמליות בבדיקות מעבדה או בבדיקה פיזיקלית היכולים להשפיע על בטיחותו של המטופל, ולפגוע במעקב ותוצאות המחקר לפי חוות דעתו של החוקר.



<p>12. לקיחת תוספי מזון או צמחי מרפא היכולים להשפיע על תפקודם של השרירים לדג' Co-enzyme Q10, creatine בטווח של 4 שבועות לפני קבלת תרופת המחקר</p> <p>13. שימוש ביום או בטווח של 3 חודשים לפני קבלת תרופת המחקר בטיפול מאושר לדושן כולל Exondys51 and Translarna</p> <p>14. קבלת חיסון 'חי' 14 יום לפני קבלת תרופת המחקר</p> <p>15. שימוש ביום או בטווח של 3 חודשים לפני קבלת תרופת המחקר בתרופת מחקר אחרת.</p> <p>16. לנבדק יש אח שמשתתף או עתיד להשתתף במחקר ומרולון</p> <p>17. הנבדק גויס בעבר (ניתן לערוך הערכות מחודשות לבדיקת התכונות השתתפות נוספת)</p>		
<p>מחקר רנדומלי, כפול סמיות, בהשוואה לשתי קב' ביקורת- פלצבו ותרופה פעילה</p>	<p>סוג המחקר</p>	<p><b>תיאור המחקר</b></p>
<p>תקופת הטיפול 1- תכלול 4 קב' (ביחס של 1:1:1) ותמשך 24 שבועות-</p> <p>1. קבוצת ומורולון 2 מ"ג לק"ג 2. קבוצת ומורולון 6 מ"ג לק"ג 3. קבוצת פרידיזון 0.75 מג"ג לק"ג 4. קבוצת פלצבו</p> <p>תקופת טיפול 2- תמשך 20 שבועות נוספים (עד שבוע 48) תכלול את הקבוצות הבאות-</p> <p>1. קבוצת ומורולון 2 מ"ג לק"ג (המקורית מתקופה 1) 2. קבוצת ומורולון 6 מ"ג לק"ג (המקורית מתקופה 1) 3. קבוצת ומורולון 2 מ"ג לק"ג (פיצול של קבוצת הפרידיזון מתקופה 1) 4. קבוצת ומורולון 6 מ"ג לק"ג (פיצול של קבוצת הפרידיזון מתקופה 1) 5. קבוצת ומורולון 2 מ"ג לק"ג (פיצול של קבוצת הפלצבו מתקופה 1) 6. קבוצת ומורולון 6 מ"ג לק"ג (פיצול של קבוצת הפלבו מתקופה 1)</p>	<p>קבוצות המחקר</p>	
<p>דרך הפה</p>	<p>דרך מתן התרופה</p>	
<p>5 שבועות סקרינינג, יום להערכת הבסיס (baseline) 24 שבועות תקופת טיפול 1. 4 שבועות- תקופת מעבר- הורדת מינון פרידיזון 20 שבועות תקופת טיפול 2 סה"כ 48 שבועות- להערכה סופית</p>	<p>משך המחקר</p>	
<p>מדד יעלות- השינוי בתוצאת מבחן Time to Stand Test (TTSTAND) מהערכת הבסיס לשבוע 24 של קבוצת תרופת המחקר 6 מ"ג לק"ג בהשוואה לקבוצת הפלצבו</p>	<p>מדדי תוצאה עיקרים</p>	<p><b>ה</b> <b>התוצאה</b> <b>מדדי</b></p>



<p>יעלות-יועך השינוי מבדיקת הבסיס לשבוע 20 ו-48 שבועות בכל קבוצות המחקר בפרמטרים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- זמן מעבר לעמידה (TTSTAND) Time to Stand Test</li> <li>- זמן הליכה/ ריצה (TTRW) Run/Walk Test</li> <li>- מרחק הליכה ב-6 דקות (6MWT) Six-minute Walk Test</li> <li>- זמן טיפוס מדרגות (TTCLIMB) Time to Climb Test</li> <li>- מבחן ניידות תפקודי (NSAA) North Star Ambulatory Assessment</li> <li>- כח שריר (כיפוף מרפק ויישור ברך) בדינמומטר ידני</li> <li>- טווח תנועה בקרסול</li> </ul> <p>בטיחות</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. שינוי מהבסיס לכל נק' זמן הערכה, עד שבוע 48 ולכל קבוצה במדד z-BMI score</li> <li>2. תופעות לוואי הקשורות בתרופת המחקר ותופעות לוואי חמורות</li> </ol>	<p>מדדים משניים</p>	
--	---------------------	--

**מחקר המשך, שלב 2 הושלם**

**Long-term Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)**

במחקר השתתפו ילדים עם דושן בגילאי 4-7 שהשתתפו במחקרים BP15-002 Phase 2a ו-VBP15-003 Phase 2a.

**תקציר המחקר-**

מחקר המשך, שלב 2 נערך בתווית פתוחה במינונים שונים להערכת הבטיחות, סבילות, פרמודינאמיקה [ התגובה שבין התרופה לתאי הגוף כולל קשירתה, קליטתה וחילוף החומרים בתא] והיעילות של Vamorolone (VBP15) לאורך זמן. התרופה ניתנה פעם ביום בטיפות לפה. נבדקו המינונים: 0.25, 0.75, 2 ו-6 מ"ג לק"ג ליום.

**משך המחקר-** היה 24 חודשים

**מדדי התוצאה-**

הוערכה הבטיחות על פי מספר תופעות הלוואי הקשורות בתרופת המחקר, השיפור בתפקוד השרירי של הילדים שלקחו את התרופה לעומת כאלו שלא על פי מבחן מעבר לעמידה (TTSTAND) ומידת העלייה במשקל (ערך BMI) לעומת ילדים שהשתמשו בתרופת סטרואידים אחרת בשם Prednisone. כמו כן, נבדקו פרמטרים שונים בסרום להערכת הפרמודינאמיקה של התרופה, מבחני כח שריר, תפקוד שרירי בבדיקות עליית מדרגות, הליכה/ ריצה ל 10 מטר, מבחן ניידות פונקציונאלי NSAA ו-6 דקות הליכה.



### תוצאות מחקרים קודמים-

**בשלב 1 של המחקר**, התרופה נבדקה על 84 מתנדבים בריאים בהם נכלל טווח רחב של ריכוזים: מהנמוך ביותר, עד לריכוז המשתווה לכמות הגדולה פי 20 מזו המקובלת היום בפרדניזון. במינון המקסימלי לא נצפו שינויים הקשורים לתופעות הלוואי הנגרמות בשל טיפול בפרדניזון כגון: עמידות לאינסולין, עיכוב ברגרציה של עצמות, או דיכוי אדרנלי.

**במחקר שלב 2a**, הוצגו עיקרי התוצאות הבאות:

לאחר 6 חודשים-

- כל המשתתפים ביקשו להמשיך בתרופת הומרולון בסיום התקופה
- הרב הגדול של המשתתפים העלה את מינון התרופה לאחד משני המינונים הגבוהים
- ככל שהמינון היה גבוה יותר השיפור שנצפה במדדים השונים היה טוב יותר
- נצפה שיפור בבדיקת 6 דקות הליכה וזמן מעבד לעמידה (TTSTAND)
- השיפור בבדיקת TTSTAND היה ברב הנבדקים לזמן הנמוך מ-5 שניות, המצביע על שיפור בדרגת התפקוד.
- השיפור בבדיקות התפקודיות היה דומה לשיפור שנבדקים שלקחו פרידניזון.

לאחר 18 חודשים

יעילות:

- הראו שיפור דומה במדדי היעילות לשימוש בסטרואידים לדג' במבחן הליכה ל 10 מטר.
- כשני שלישים מהנבדקים עלו למינון הגבוה ביותר של 6 מ"ג לק"ג והאחרים ל 2 מ"ג לק"ג. רק בודדים נשארו/ ירדו למינונים הנמוכים.

בטיחות:

- לא היו תופעות לוואי חמורות.
- בהתייחס לתופעות הלוואי של סטרואידים- בהשוואה למידע מהספרות הראו שיפור באחוזון הגובה ביחס לגיל של 2.69 לעומת ירידה בממד זה של כ- 11.4 ו-7.04 מדיווחים קודמים בספרות באוכלוסיות שהשתמשו בסטרואידים מקובלים אחרים.
- כמו כן, בדיווח הסובייקטיבי של הרופא המטפל דווח על פחות עלייה במשקל, שיעור, תסמיני סינדרום קושינג ושינויים התנהגותיים.

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

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

