



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY

# MeDMD

Skuteczność i bezpieczeństwo metoprololu jako leczenia uzupełniającego standardową terapię w zapobieganiu kardiomiopatii u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a.

The efficacy and safety of Metoprolol as add-on treatment to ACE inhibitor in preventing cardiomyopathy in patients with Duchenne Muscular Dystrophy aged 8-16 years. A randomized, double-blind, placebo-controlled study.

EudraCT: 2020-004901-29

Kierownik badania: Dr hab. n. med. Joanna Kwiatkowska

Zastępca: Dr n. med. Jarosław Meyer-Szary

Sponsor: Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres: 80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a

Kontakt: [medmd@gumed.edu.pl](mailto:medmd@gumed.edu.pl)

Strona: [medmd.gumed.edu.pl](http://medmd.gumed.edu.pl)

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych

# Wstępne informacje nt. badania

- ▶ Wstęp i uzasadnienie badania
- ▶ PICOS (populacja, interwencja, komparator, wynik, project badania)
- ▶ Kryteria włączenia i wyłączenia
- ▶ Punkty końcowe (endpoints)
- ▶ Plan wizyt



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH

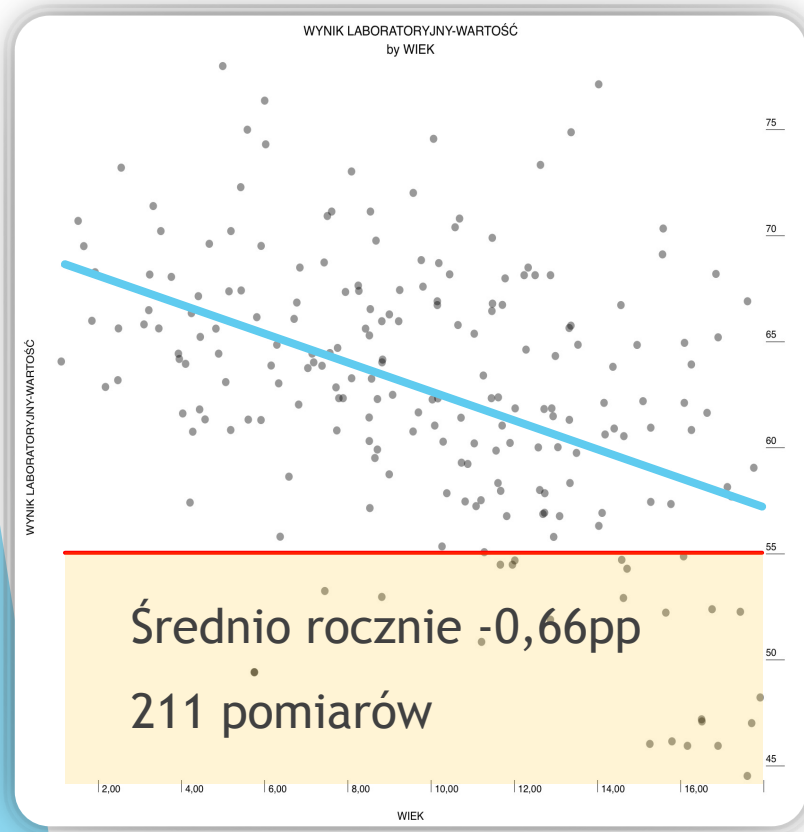


GDAŃSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

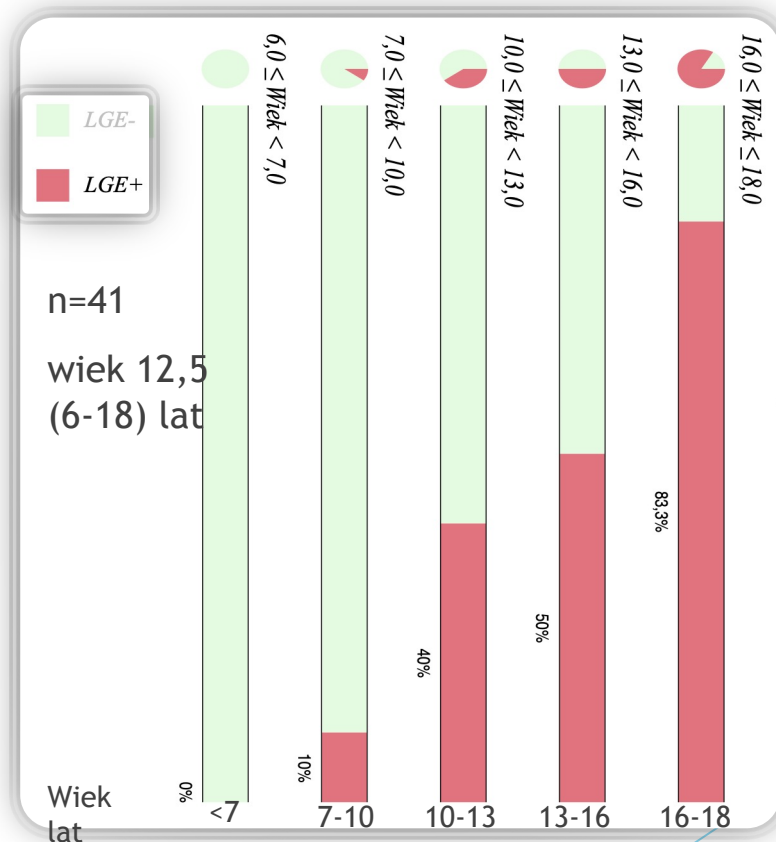
# Uzasadnienie (rationale)

# Postęp choroby

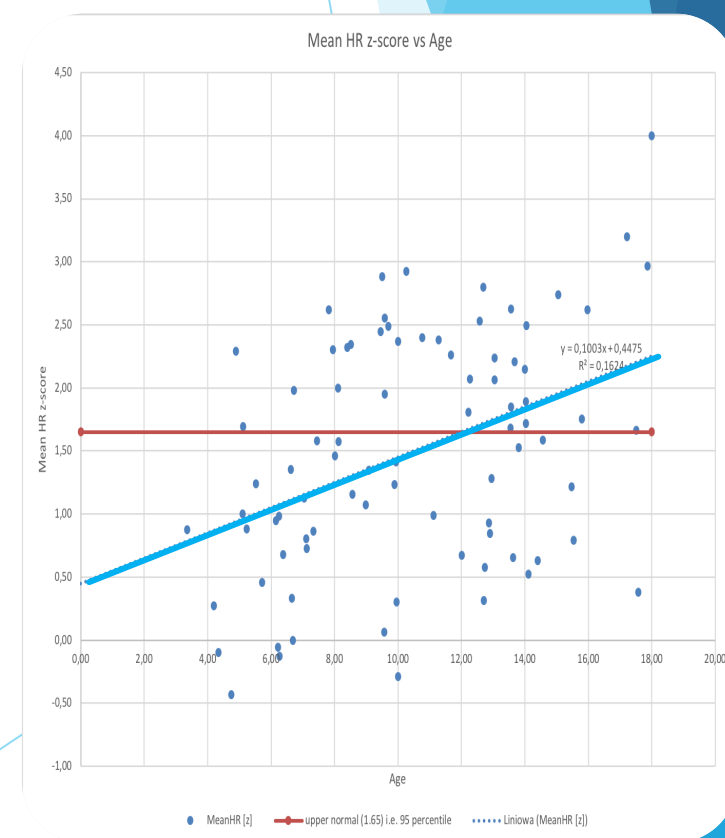
## Spadek EF (TTE)



## Włóknienie (CMR)



## Tachykardia (Holter EKG)





# Perindopril (ACEi)

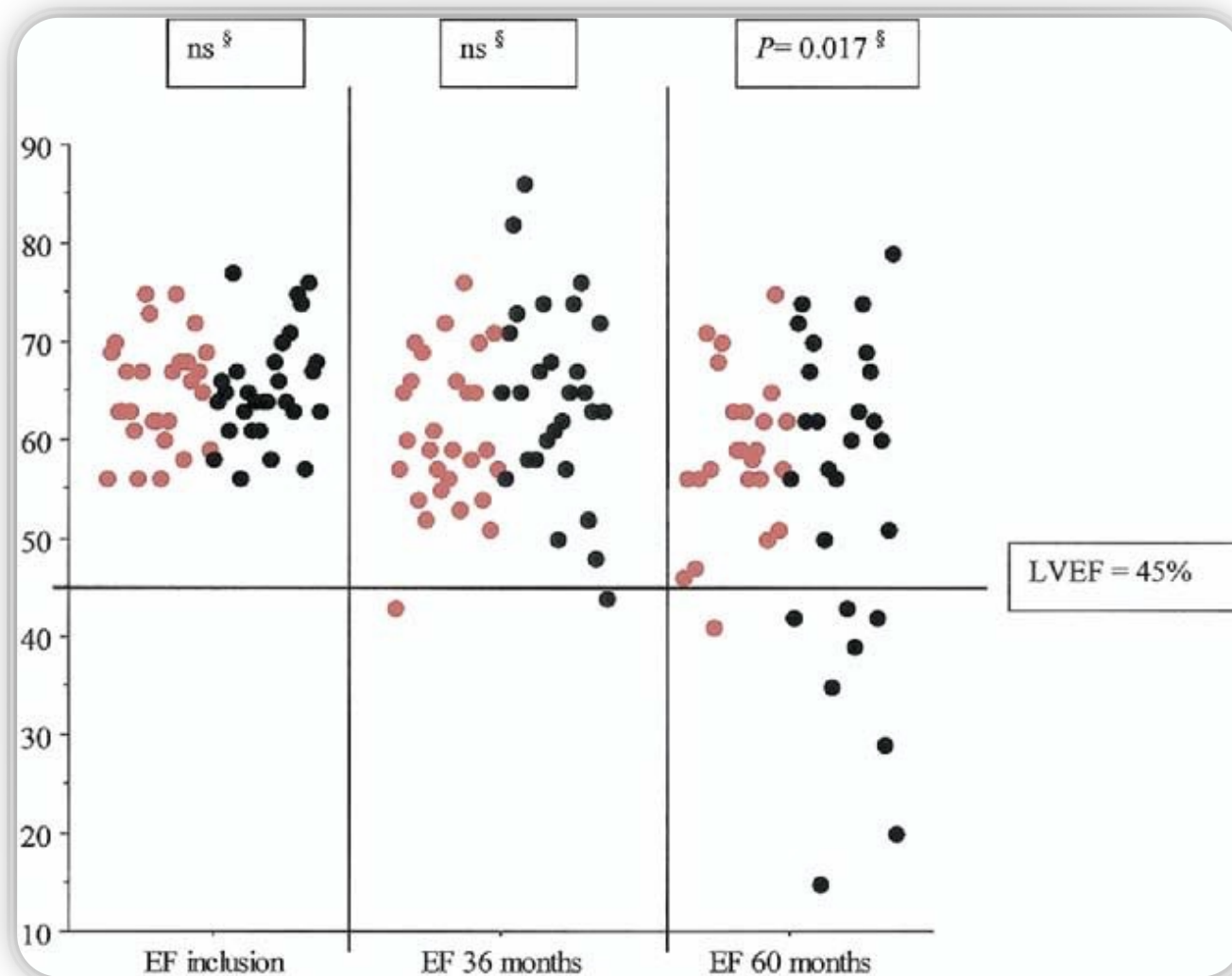
Inhibitor konwertazy  
angiotensyny

wiek 9,5 and 13 lat

czerwone - leczeni w I fazie

czarne - nie leczeni w I fazie

w II fazie wszyscy leczeni



# Uzasadnienie (rationale)

- ▶ Brak jednoznacznych dowodów, a zatem i wytycznych na temat roli beta–blokerów w profilaktyce kardiomiopatii u dzieci z DMD



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

# Wytyczne DMD - Birnkrant 2018



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY

Wytyczne w profilaktyce rozwoju kardiomiopatii

- ▶ dopuszczają zastosowanie ACEi na prośbę rodziców
- ▶ brak stanowiska co do stosowania beta-blokerów

Leczenie kardiomiopatii zgodnie z ogólnymi wytycznymi dla CM i HF

## Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management



David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Susan D Apkon, Angela Blackwell, David Brumbaugh, Laura E Case, Paula R Clemens, Stasia Hadjiyannakis, Shree Pandya, Natalie Street, Jean Tomezsko, Kathryn R Wagner, Leanne M Ward, David R Weber, for the DMD Care Considerations Working Group\*

Since the publication of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) care considerations in 2010, multidisciplinary care of this severe, progressive neuromuscular disease has evolved. In conjunction with improved patient survival, a shift to more anticipatory diagnostic and therapeutic strategies has occurred, with a renewed focus on patient quality of

*Lancet Neurology* 2018  
Published Online  
January 23, 2018

# RCT zakończone

Dittrich et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:105  
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1066-9>

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and  $\beta$ -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial



Terapia łączona Enalapril + Metoprolol vs Placebo  
Badanie zakończone, opublikowano wyniki, bez wniosków  
Nie zakwalifikowano zaplanowanej liczby pacjentów (21+17)

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY

Open access

Protocol

**BMJ Open Randomised placebo-controlled trial of combination ACE inhibitor and beta-blocker therapy to prevent cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy? (DMD Heart Protection Study): a protocol study**

Terapia łączona (Perindopril + Bisoprolol) vs Placebo  
Badanie zakończone, nie opublikowano wyników  
(EnduraCT 2007-005932-10)  
Nie zakwalifikowano planowanej ilości pacjentów (42+43)



# MeDMD

# PICOS



**POPULACJA:** Chłopcy z genetycznie potwierdzoną dystrofią mięśniową Duchenne'a, w wieku  $\geq 8$  i  $< 17$  lat, LVEF  $> 57\%$  (met. Teich.), otrzymujący ACEi od co najmniej miesiąca, nie leczeni beta-blokerem



**INTERWENCJA:** Metoprolol (bursztynian), czas badania - do 5 lat



**KOMPARATOR:** Placebo



**WYNIK:** Zmniejszenie tempa spadku LVEF



**PROJEKT BADANIA:** Jednośrodkowe badanie randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie, z placebo.

# Kryteria wyłączenia

- ▶ przyjmują na stałe lek z grupy beta-blokerów
- ▶ uczestnictwo w innych badaniach klinicznych
- ▶ bradykardia, oceniana na podstawie EKG lub Holter EKG, definiowana jako częstość akcji serca poniżej normy dla płci i wieku (na etapie kwalifikacji)
- ▶ brak możliwości uzyskania diagnostycznych obrazów echokardiograficznych (tzw. "okna akustycznego")
- ▶ nie współpracują podczas przeprowadzania badań



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY



# Beta-bloker -terapia uzupełniająca ACEi

- ▶ ACEi + Metoprolol (intervention) vs ACEi + Placebo (standard)
- ▶ Protokół zawiera tabelę minimalnej wymaganej dawki dla różnych ACEi oraz tabelę równoważności ACEi
- ▶ Powyżej 9 roku życia Perindopril jest w UCK Gdańsk standardem postępowania (Institutional Standard). Od początku roku 2021 obniżamy dla wszystkich pacjentów próg włączenia ACEi do 8 roku życia. (Duboc 2005 i 2007)
- ▶ Dla pacjentów spoza naszego ośrodka, którzy nie będą na ACEi w momencie zgłoszenia się, przewidziana jest 1 miesięczna faza rozbiegowa „run-in” w celu włączenia leczenia ACEi, przed włączeniem do badania i randomizacją

# Główny punkt końcowy

- ▶ Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory w echokardiografii przezklatkowej (LVEF met. Teichholtz)



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY



# Drugorzędowe punkty końcowe

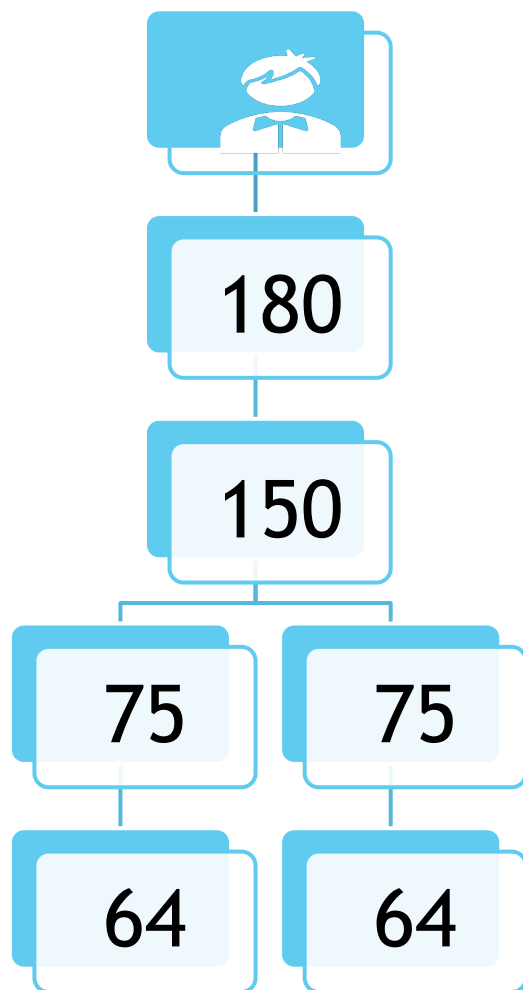
- ▶ przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas do wystąpienia kardiomiopatii zdefiniowanej jako frakcja wyrzutowa lewej komory - (LVEF)  $<55\%$  w echokardiograficznym pomiarze metodą Teichholtza oraz odsetek pacjentów z kardiomiopatią definiowaną jako frakcja wyrzutowa lewej komory - (LVEF)  $<55\%$  w echokardiograficznym pomiarze metodą Teichholtza
- ▶ czas do wystąpienia klinicznie objawowej niewydolności serca (HF)
- ▶ odsetek pacjentów ze zwłóknieniem mięśnia sercowego ocenianego metodą rezonansu magnetycznego serca (CMR LGE)
- ▶ odsetek pacjentów z częstoskurczem zatokowym zdefiniowanym jako średnie dzienne tętno powyżej 95 centyla dla wieku i płci i / lub nieprawidłowości w zmienności rytmu serca oceniane w EKG Holtera

Inne parametry oceniane jako Pomocnicze punkty końcowe

Monitorowanie bezpieczeństwa terapii



# Patient Flow Chart



- ▶ Pre-screening internetowy
- ▶ Zaproszeni do ośrodka (wizyta screeningowa)
- ▶ Włączeni do badania
- ▶ Randomizacja blokowa 1:1
- ▶ Liczebność końcowa (przy 10% odchodzeniu)



# Plan wizyt

- ▶ W pierwszym roku w 0 - 1 - 3 - 6 - 12 miesiącu
- ▶ W kolejnych latach co 6 miesięcy

Plan wizyt	Wywiad	Bad. lek.	Bad. lab.	EKG	ECHO	Holter EKG	ABPM	Spirometria	CMR	Wydanie leków	Szkolenie	Wydanie sprzętu	Zwrot sprzętu
Przesiewowa	x	x	x	x	x	x	x						
Kwalifikacyjna	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Rutynowa (1-60) poza. 3 i 24	x	x	x	x	x	x	x		x				
Rutynowa (3)	x	x	x	x	x	x			x				
Rutynowa (24)	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Kontrola działań niepożądanych	x	x	x	x	x	x	x						
Końcowa	x	x	x	x	x	x	x	x				x	



# Plan monitorowania domowego

Plan monitorowania domowego											
Sprzęt - Automatyczny, naramienny ciśnieniomierz oscylometryczny											
Parametry - SBP, DBP, HR											
Ilość pomiarów - dwa razy dziennie											
Dni pomiarowe (dni zapasowe) - Wtorek (Środa), Sobota (Niedziela)											
Dodatkowe pomiary - siedem dni PRZED i PO jakiegokolwiek zmianie leczenia (rozpoczęcie, zmiana dawki, zakończenie)											
Wyniki zgłaszane przez pacjenta (rodzica) do systemu monitorowania przynajmniej raz dziennie											



# MeDMD

## DZIĘKUJEMY

The efficacy and safety of Metoprolol as add-on treatment to ACE inhibitor in preventing cardiomyopathy in patients with Duchenne Muscular Dystrophy aged 8-16 years. A randomized, double-blind, placebo-controlled study.

EudraCT: 2020-004901-29

Kierownik badania: Dr hab. n. med. Joanna Kwiatkowska

Zastępca: Dr n. med. Jarosław Meyer-Szary

Sponsor: Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres: 80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a

Kontakt: [medmd@gumed.edu.pl](mailto:medmd@gumed.edu.pl)

Strona: [medmd.gumed.edu.pl](http://medmd.gumed.edu.pl)

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych



AGENCJA  
BADAŃ  
MEDYCZNYCH



GDAŃSKI  
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY