

Methodologieonderzoek naar nieuwe elektrofysiologische, fysieke en beeldvormingsuitkomstmaten ter beoordeling van de progressie van amyotrofe laterale sclerose

Gepubliceerd: 04-10-2016 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn het schatten en rangschikken van de longitudinale gestandaardiseerde gemiddelde veranderingen na 6 en 12 maanden voor een aantal nieuwe uitkomstmaten toegepast op proefpersonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43721

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

methodologie

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

amyotrofe laterale sclerose (ALS, neurodegeneratieve aandoening)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Biogen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanvullende uitkomstmaten, ALS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten voor elke uitkomstmaat zijn de longitudinale gestandaardiseerde gemiddelde verandering van baseline tot het bezoek in maand 6 en de longitudinale gestandaardiseerde gemiddelde verandering van baseline tot het bezoek in maand 12. De volgende uitkomstmaten kunnen worden onderzocht:

Elektrofysiologische maten

- * Samengesteld spieractiepotentieel (CMAP - compound muscle action potential)

Schatting aantal motorische eenheden (MUNE - motor unit number estimation);

optioneel, toe te passen naar het oordeel van de onderzoeker per locatie

- * Index aantal motorische eenheden (MUNIX - motor unit number index)

Respiratoire maten

- * Langzame vitale capaciteit (SVC - slow vital capacity)

MRI-maten voor ruggenmerg, voor locaties en proefpersonen die alleen meedoen aan het subonderzoek voor beeldvorming

- * Volumetrische maten op basis van structurele MRI

- * Maten voor doelgebied op basis van diffusie MRI

Functionele maten

- * ALSFRS-R

Secundaire uitkomstmaten

Betrouwbaarheid test-hertest proefpersonen tussen de 2 herhaalde maten op dag 1 en dag 7 (± 5 dagen) voor elke maat

- * Correlatie tussen de 6- en 12-maandenveranderingen in alle onderzoeksmaten en de 18- en 24-maandenveranderingen in ALSFRS-R en overleving

- * Correlatie tussen de 6-maandenveranderingen voor alle elektrofysiologische maten voor spieren

- * Correlatie tussen de 6-maandenveranderingen voor alle MRI-maten van het ruggenmerg

Correlatie tussen de 6-maandenveranderingen voor alle functionele maten

- * De gestandaardiseerde gemiddelde verandering in de tijd van de samengestelde maten, afgeleid van meerdere domeinen

- * Haalbaarheid van het gebruik van maten in toekomstige POC-onderzoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het negatieve resultaat van dextramipexol in het fase 3-onderzoek (EMPOWER) in 2013 benadrukte een patroon dat al lang bestaat in de ontwikkelingsruimte voor ALS-geneesmiddelen: positieve fase 2-onderzoekresultaten kunnen vaak niet worden vertaald naar fase 3. Eén belangrijke determinant van dit falen is het

ontbreken van betrouwbare en voorspellende uitkomstmaten die geschikt zijn voor fase 2 POC-onderzoeken (POC - proof-of-concept) naar ALS. Bijvoorbeeld de ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) is een vaak gebruikte en goed bekend staande fase 3-uitkomstmaat; maar gezien de variabiliteit in deze maat over korte tijdsintervallen en het ontbreken van gevoeligheid tijdens de vroege en late stadia van de ziekte wordt de behoefte aan aanvullende ALS-uitkomstmaten steeds dringender.

In dit onderzoek wordt een set potentiële uitkomstmaten beoordeeld om het relatieve nut voor opname in toekomstige ALS POC-onderzoeken te bepalen. De maten die in dit onderzoek worden getest, zijn gebaseerd op de behoefte aan beoordeling van extra domeinen die met de huidige ALSFRS-R niet worden getest en, voor zover beschikbaar, van gegevens die met behulp van deze maten uit kleinere verkennende onderzoeken zijn verkregen.

Door de gestandaardiseerde gemiddelde verandering over tijd voor deze maten te bepalen en te vergelijken, hopen we de meest geschikte maten voor opname in toekomstige klinische fase 2-onderzoeken naar ALS te kunnen identificeren.

Daarnaast willen we de correlatie tussen deze twee nieuwe maten en de ALSFRS-R-scoreverandering tijdens het gehele onderzoek onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn het schatten en rangschikken van de longitudinale gestandaardiseerde gemiddelde veranderingen na 6 en 12 maanden voor een aantal nieuwe uitkomstmaten toegepast op proefpersonen met ALS, om aldus de maten te identificeren die gevoeliger zijn voor ziekteprogressie dan ALSFRS-R. De als beste gerangschikte maten worden overwogen voor gebruik in toekomstige klinische POC-onderzoeken naar ALS. De voorgestelde uitkomsten hebben betrekking op elektrofysiologische, spierkracht-, respiratoire, ruggenmerg-, magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en functionele maten.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Evalueren van de test-hertestreproduceerbaarheid van elke uitkomstmaat.
- * Bepalen van de correlatie tussen de 6- en 12-maandenveranderingen in alle onderzoeksmaten en de 18- en 24-maandenveranderingen in ALSFRS-R en overleving.
- * Beoordelen van de correlatie tussen/met de verschillende maten.
- * Nemen van biologische monsters om de moleculaire correlatie met de klinische maten te bepalen en om eerder geïdentificeerde en nieuwe moleculaire biomarkers voor ziekteprogressie verder te karakteriseren voor opname in toekomstige klinische onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Overzicht van het onderzoek

Dit is een longitudinaal, niet-interventioneel, niet-gerandomiseerd,

prospectief onderzoek in meerdere centra bij proefpersonen met ALS. De duur van de deelname voor elke proefpersoon is maximaal ongeveer 2 jaar. De proefpersonen worden in het onderzoek opgenomen om een reeks elektrofysiologische, klinische en functionele tests te ondergaan en om biologische monsters af te staan teneinde de ziekteprogressie te kunnen beoordelen. Naar verwachting voltooiën ongeveer 200 proefpersonen het onderzoek. Er worden ongeveer 250 proefpersonen geregistreerd om de effecten van een natuurlijk verloop te minimaliseren. Er wordt een subset van ongeveer 60 proefpersonen geregistreerd voor een beeldvormingssubonderzoek, bij wie beeldvormingsonderzoek van het ruggenmerg wordt uitgevoerd bij baseline en bij de bezoeken in maand 6 en 12. Proefpersonen die in de eerste 3 maanden van deelname aan het onderzoek uitvallen, zullen worden vervangen. Er kunnen extra proefpersonen worden geregistreerd, wanneer een onderzoeksdeelnemer in de eerste 6 maanden van deelname aan dit onderzoek besluit deel te nemen aan een interventieonderzoek. Proefpersonen die ervoor kiezen op enig moment na het eerste screeningbezoek deel te nemen aan een interventieonderzoek, kunnen ook aan dit onderzoek blijven deelnemen. Voorzien wordt dat er maximaal 25 locaties in de Verenigde Staten, Canada en Europa worden opgezet.

Totale onderzoeksduur en opvolging

De onderzoeksperiode bestaat uit een screeningbezoek; een baseline-/eerste test-bezoek; een hertest-bezoek; vervolgbezoeken in maand 3, 6, 9 en 12; en telefonische beoordelingen in maand 1, 2, 4, 5, 18, 21 en 24.

Om de belasting voor proefpersonen zo laag mogelijk te houden, kunnen enkele vervolgbezoekbeoordelingen telefonisch worden afgehandeld binnen 7 dagen voorafgaand aan een kliniekbezoek. Deze beoordelingen kunnen het volgende behelzen: het gedragsmatige onderdeel van de ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS), FEV6-resultaten, ALSFRS-R, CNS-BFS en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

De duur van de deelname voor elke proefpersoon is ongeveer 2 jaar. De geplande duur van het totale onderzoek is ongeveer 38 maanden, inclusief 14 maanden voor registratie van proefpersonen en 24 maanden deelname aan het onderzoek per proefpersoon.

Regels voor stopzetten van onderzoek

Biogen kan dit onderzoek beëindigen in overeenstemming met het CTA.

Inschatting van belasting en risico

Voor aard en omvang van de lasten, zie de schedule of events sectie van het protocol en de sectie E4 van dit formulier. Voor de risico's, zie sectie E9. Ten aanzien van het voordeel: deelname aan de studie houdt niet in dat de aandoening van de patiënt genezen wordt of dat hij/zij minder te lijden zal hebben zijn/haar aandoening. Maar de patiënt zal bijdragen aan het vergroten van de kennis omtrent de behandeling van ALS.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House 70, Norden Road Innovation House 70, Norden Road
Maidenhead SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House 70, Norden Road Innovation House 70, Norden Road
Maidenhead SL6 4AY
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat zijn het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen en dateren, alsook toestemming geven voor gebruik van de beveiligde gezondheidsinformatie (PHI - protected health information) in overeenstemming met nationale en lokale privacywetgeving voor proefpersonen.
2. Leeftijd van 18 tot en met 80 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.
3. Een diagnose van sporadische of familiale ALS, gedefinieerd als voldoen aan de mogelijke, door laboratoriumonderzoek ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve criteria voor de diagnose ALS conform de criteria van de World Federation of Neurology El

Escorial (herzien na de Airlie House Conference 1998 [Brooks 2000]). Proefpersonen die voldoen aan de definitie van mogelijke ALS moeten in ten minste 1 zone verschijnselen/symptomen hebben in zowel de bovenste motorische neuronen (UMN) als de onderste motorische neuronen (LMN).

4. ALS start * 2 jaar geleden.

5. Proefpersonen die niet deelnemen aan het MRI-subonderzoek moeten een staande SVC hebben van * 50% van de voorspelde waarde op basis van leeftijd, lengte en geslacht.

6. Proefpersonen die wel deelnemen aan het MRI-subonderzoek moeten een staande SVC hebben van * 65% van de voorspelde waarde op basis van leeftijd, lengte en geslacht.

7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten in elk geval gedurende de eerste 12 maanden van het onderzoek een effectieve anticonceptiemethode hanteren. Aanvullende informatie over de anticonceptievereisten staan vermeld in paragraaf 13.5.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van of een positief resultaat bij screening van een test voor het humane immuundeficiëntievirus (hiv).

2. Voorgeschiedenis van of een positief resultaat bij screening van een test voor antilichamen tegen het hepatitis-C-virus (HCV) of hepatitis-B-virus ([HBV] gedefinieerd als positief voor het hepatitis-B-oppervlakteantigeen [HBsAg] en het hepatitis-B-kernantilichaam [HBcAb]).

3. Mogelijkheid van een andere neuromusculaire zwakte dan ALS.

4. Bestaan van significante cognitieve stoornissen, klinische dementie of psychiatrische ziekte, die geïnformeerde toestemming uitsluit.

5. Diagnose van andere neurodegeneratieve ziekte (bijv. ziekte van Parkinson of Alzheimer).

6. Voorgeschiedenis van instabiele of ernstige cardiale, pulmonale, oncologische, hepatische of renale of andere medisch significante ziekte die van invloed is op de genoemde beoordelingen.

7. Actieve bacteriële of virale infectie bij screening of een ernstige infectie (bijv. pneumonie of sepsis) binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening.

8. Inschrijving in een interventie-onderzoek bij de screening. proefpersonen die zich inschrijven in een Biogen interventionele studie na het screening bezoek kan in dit methodologie onderzoek blijven; ze hoeven niet te worden ingetrokken.

9. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik (vastgesteld door de onderzoeker in het ziekenhuis) in het afgelopen jaar, waardoor de proefpersoon niet langer in aanmerking komt voor deelname.

10. Regelmatig gebruik van een tabaksproduct, gedefinieerd als > 1 sigaret per dag (of equivalent) in het afgelopen jaar waardoor de proefpersoon niet langer in aanmerking komt voor deelname.

11. Zwangerschap.

12. Onvermogen te voldoen aan de onderzoeksvereisten.

13. Niet-gespecificeerde redenen die naar het oordeel van de onderzoeker in het ziekenhuis ertoe leiden dat de proefpersoon ongeschikt is voor deelname of waarschijnlijk niet in staat zal zijn ten minste het bezoek in maand 6 af te leggen. ;Naast criteria 1 tot en met 13 is er een subset proefpersonen die hebben ingestemd met de lumbaalpunctie (LP), maar die de

LP-procedure niet mogen ondergaan (hoewel ze wel kunnen blijven deelnemen aan het onderzoek als aan alle overige deelnamecriteria is voldaan) als bij screening blijkt dat aan een van de volgende uitsluitingscriteria wordt voldaan: ;14. Gebruik van antistollingsmiddelen, met uitzondering van aspirine, of aanwezigheid van een risico op ernstige of ongecontroleerde bloeding en/of een risico op bloeding die niet optimaal kan worden behandeld en zou kunnen resulteren in een toegenomen risico voor de proefpersoon op een intra- of postoperatieve bloeding. Dit betreft, maar is niet beperkt tot anatomische factoren op of bij de LP-locatie (bijv. vasculaire abnormaliteiten, neoplasma's of andere afwijkingen) of abnormale trombocyten- of stollingstestwaarden bij screening (raadpleeg de referentiehandleiding voor de normaalwaarden). ;Naast criteria 1 tot en met 13 is er een subset proefpersonen die in principe zullen deelnemen aan het subonderzoek voor ruggenmergbeeldvorming, maar worden uitgesloten van deelname aan het subonderzoek (hoewel ze wel kunnen blijven deelnemen aan het onderzoek als aan alle overige deelnamecriteria is voldaan) als bij screening blijkt dat er aan een van de volgende uitsluitingscriteria wordt voldaan:;15. Bestaan van een aandoening die de veiligheid van de proefpersoon kan schaden of het maken van betrouwbare MRI-scans kan hinderen, inclusief maar niet beperkt tot niet in staat zijn om 90 minuten stil te liggen, claustrofobie, lichaamsgewicht van meer dan 145 kilo of een grotere buikomvang dan de diameter van de magneettunnel, aanwezigheid van een metaal hulpmiddel dat door MRI wordt beïnvloed (zoals een elektronisch, mechanisch of magnetisch implantaat, cardiale pacemaker, aneurysmaclips, geïmplanteerde cardiale defibrillator) of mogelijk ferromagnetische vreemde voorwerpen (metaalsplinters, metaalgruis of andere metalen voorwerpen).

16. Niet in staat om alle MRI-scans (gedurende 12 maanden) te ondergaan vanwege ziektelast en -progressie, naar het oordeel van de onderzoeker in het ziekenhuis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-10-2016

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2016

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
CCMO	NL54743.041.15