

Een fase 3 multinationalaal, dubbelblinde, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gestratificeerd, -onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het effect van tirasemtiv bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS).

Gepubliceerd: 30-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, paragraaf 2.1, bladzijde 28: Primaire doelstelling: Het hoofddoel is het effect van tirasemtiv versus placebo op de respiratoire functie te testen bij patiënten met ALS. Secundaire doelstellingen: * Evaluatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44882

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CY 4031

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS, Amyotrofe laterale sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytokinetics, Inc.

Overige ondersteuning: Cytokinetics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Amyotrofe Laterale Sclerose, CK-2017357, Tirasemtiv

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Protocol synopsis:

De veiligheid, de verdraagbaarheid en het effect van tirasemtiv bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten zullen worden geanalyseerd in een gesloten testprocedure wanneer er is voldaan aan de primaire efficiëntieanalyse zoals beschreven in het protocol.

- Verandering van baseline in de ALSFRS-R score van de 3 ademhalingscomponenten van de ALSFRS-R (d.w.z. de som van items 10, 11 en 12) aan het einde van 48 weken van de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandeling
- Helling van de mega-score van spierkracht gedurende de 48 weken van dubbelblinde, placebo-gecontroleerde behandeling

- Tijd tot het eerste optreden van een daling van de baseline in percentage van de voorspelde SVC *20 percentagepunten of het begin van de ademhalingsinsufficiëntie of overlijden aan het einde van de 48 weken dubbelblinde, placebo-gecontroleerde behandeling
- Tijd tot het eerste optreden van een daling in SVC tot voorspelde *50% of het begin van de ademhalingsinsufficiëntie of overlijden aan het einde van de 48 weken dubbelblinde, placebo-gecontroleerde behandeling
- Verandering van de baseline in de ALSFRS-R totale score tot het einde van 48 weken van de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde behandeling
- Tijd tot het eerste gebruik van mechanische ventilatoire hulpmiddelen of overlijden gedurende alle 48 weken van dubbelblinde, placebo-gecontroleerde behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, paragraaf 1.1 & 1.2, bladzijde 13:

Er bestaat geen genezende therapieën voor ALS. Rilutek® (riluzole, Sanofi-Aventis US LLC) is een van de twee goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van ALS, en het levert een klein voordeel op bij de behandeling van ALS (Lacomblez, Bensimon et al. 1996). Het andere goedgekeurde medicijn, Neudexta, heeft een specifiek effect op de emotionele labiliteit, een symptoom dat wordt ervaren door de meerderheid van de ALS patiënten. Twee interventies die bijdragen aan het algehele welzijn en de overleving van ALS patiënten zijn het gebruik van sondevoeding en ademhalingsondersteuning.

Tot op heden zijn er geen behandelingen beschikbaar die de skelet spierdysfunctie, en in het bijzonder de ademhaling kunnen verbeteren.

Tirasemtiv (voorheen CK-2017357) is een nieuwe kleine molecule activator van de skelet spier troponine, het heeft een mogelijk effect om de skelet spierfunctie bij de ziekte toestand, die geassocieerd is met spierzwakte of vermoeidheid, inclusief ALS, te verbeteren zonder dat de structuur van de spier zelf verandert. Het kan een bruikbare behandeling zijn voor patiënten met ALS.

Doel van het onderzoek

Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, paragraaf 2.1, bladzijde 28:

Primaire doelstelling:

Het hoofddoel is het effect van tirasemtiv versus placebo op de respiratoire functie te testen bij patiënten met ALS.

Secundaire doelstellingen:

- * Evaluatie van alternatieve methoden om het effect van tirasemtiv versus placebo op het percentage voorspelde SVC in patiënten met ALS
- * Het effect van tirasemtiv versus placebo beoordelen op andere klinische maatregelen met betrekking tot de geleidelijk afname van de longfunctie bij patiënten met ALS.
- * Beoordeling van het effect van tirasemtiv versus placebo op de maatregelen van de skeletspier functie bij patiënten met ALS.

Veiligheid doelstelling:

De veiligheid van tirasemtiv beoordelen

Onderzoeksopzet

Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, paragraaf 3, bladzijde 31-34:

Een fase 3 multinationaal, dubbelblinde, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gestratificeerd, -onderzoek met parallelle groepen, inclusief de dubbelgeblindeerde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde withdrawal fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, paragraaf 6.1 en 6.2, bladzijde 69,70: CK-2017357 (tirasemtiv) studie medicatie wordt geleverd als beschikbaar voor onmiddellijke afgifte, witte ovale tabletten in een dosis van 125 mg per tirasemtiv tablet. Dit onderzoeksgeneesmiddel wordt oraal toegediend als tabletten aan patiënten met ALS. Doses (tirasemtiv of placebo) voor elke behandelingsgroep wordt verdeeld volgens de studie randomisatie voor afgaande aan de eerste patiënten dosis.

Inschatting van belasting en risico

Protocol Protocol versie Amendment 1, 31-jul-2015, pragraaf 1.4, bladzijdes 15-19:

Fase 2b klinisch onderzoek bij patiënten met ALS (CY 4026; BENEFIT-ALS):
De meest voorkomende SAE waren respiratoire insufficiëntie, die zich in 1 patiënt met tirasemtiv en drie patiënten met placebo voordeed, terwijl verwarring en delirium optraden bij twee patiënten met tirasemtiv en geen van de patiënten met placebo.
Bijwerkingen (AE) traden vaker op bij tirasemtiv dan placebo (> 10% verschil), duizeligheid (50.8% versus 19,7%), vermoeidheid (33.2% vs. 14.2%) en misselijkheid (21.9% vs. 7.8%). Patiënten met tirasemtiv verloren meer gewicht dan patiënten met placebo (verandering vanaf baseline tot week 12: -1.70 kg vs. -0.79 kg; $p=0.006$).

Voor de bijwerkingen met betrekking tot dit onderzoek verwijs ik naar Sectie E9 van dit formulier.

Contactpersonen

Publiek

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280
South San Francisco 94080
US

Wetenschappelijk

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280
South San Francisco 94080
US

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 om een geïnformeerd toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) te begrijpen en bereid zijn dit te ondertekenen
2. Een man of vrouw zijn van 18 of ouder
3. Een diagnose hebben gekregen van familiale of sporadische ALS (gedefinieerd als de mogelijke, door een laboratorium ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve criteria voor een diagnose van ALS, volgens de criteria van de World Federation of Neurology El Escorial) * 24 maanden voorafgaand aan de screening
4. Rechtopstaande SVC van * 70 % van het voorspelde voor leeftijd, lengte en geslacht
5. In staat zijn tabletten in te slikken zonder deze te pletten, en naar oordeel van de onderzoeker, in staat om dit gedurende het onderzoek te blijven doen
6. Een verzorger, indien nodig
7. Klinische laboratoriumbevindingen binnen de normale grenzen of, indien buiten de normale grenzen, door de onderzoeker beschouwd als niet klinisch significant
8. Mannelijke patiënten moeten akkoord gaan om voor de duur van het onderzoek en tot 10 weken na het einde van het onderzoek een condoom te gebruiken bij seksuele betrekkingen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden en om hun vrouwelijke partners een bijkomende doeltreffende anticonceptiemethode te laten gebruiken (bijv. pessarium met zaaddodende middel of orale anticonceptie) of de mannelijke patiënt moet akkoord gaan om seksuele betrekkingen te vermijden tijdens en tot 10 weken na het einde van het onderzoek, tenzij de mannelijke patiënt is gesteriliseerd is het vastgesteld aantal zaadcellen nul is.
9. Vrouwelijke patiënten moeten postmenopauzaal zijn (* 1 jaar) of gesteriliseerd, of, indien ze zwanger kunnen worden, mogen geen borstvoeding geven, moeten een negatief resultaat hebben op een zwangerschapstest, mogen niet van plan zijn zwanger te worden tijdens het verloop van het onderzoek en moeten een effectief anticonceptiegeneesmiddel of -hulpmiddel gebruiken en van hun mannelijke partner te eisen een condoom te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap voor de duur van het onderzoek en tot 10 weken na het einde van het onderzoek
10. Patiënten moeten ofwel een stabiele dosis riluzol van 50 mg tweemaal daags nemen gedurende minstens 30 dagen voorafgaand aan de screening of mogen geen riluzol genomen hebben gedurende minstens 30 dagen voorafgaand aan de screening, en bereid zijn om niet met riluzol te starten tot zij hun inname van het onderzoeksgeneesmiddel hebben afgerond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

1. Op het moment van de screening, enig gebruik van niet-invasieve positieve drukbeademing (NIPPV, bijv. continue positieve drukbeademing [CPAP] tweefasige positieve drukbeademing [BiPAP]) tijdens gelijk welk deel van het onderzoek, of mechanische beademing via tracheostomie, of enige vorm van zuurstofsupplementering
2. Patiënten met een middenrifstimuleringsysteem (DPS) bij opname in het onderzoek, of die plaatsing van DPS verwachten tijdens het verloop van het onderzoek
3. BMI van 20,0 kg/m² of lager
4. Niet bereid of niet in staat om tizanidine en theofyllinebevattende geneesmiddelen stop te zetten tijdens deelname aan het onderzoek
5. Serumchloride buiten de normale referentiewaarden
6. Neurologische stoornis omwille van een andere aandoening dan ALS, inclusief voorgeschiedenis van transiënte ischemische aanval (TIA) in het voorbije jaar
7. Aanwezigheid bij de screening van enige medisch significante cardiale, pulmonale, gastro-intestinale, musculoskeletale of psychiatrische aandoening die het vermogen van de patiënt om zich te houden aan onderzoeksprocedures kan verhinderen of die de interpretatie van klinische veiligheids- of werkzaamheidsgegevens kan verwarren, inclusief, maar niet beperkt tot:
 - a. slecht gecontroleerde hypertensie
 - b. congestief hartfalen van NYHA klasse II of hoger
 - c. chronische obstructieve longziekte of astma waarvoor het dagelijks gebruik van bronchodilatoren vereist is
 - d. gastro-intestinale aandoening die de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel kan hinderen
 - e. voorgeschiedenis van significante leverziekte, gedefinieerd door een bilirubinegehalte van > 2 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) of ALT of AST > 3 keer de ULN bij herhaalde tests
 - f. slecht gecontroleerde diabetes mellitus
 - g. voorgeschiedenis van vertigo binnen de drie maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek
 - h. voorgeschiedenis van syncope zonder verklaarbare of behandelde oorzaak
 - i. voorgeschiedenis van onbehandeld intracraniaal aneurysma of slecht gecontroleerde epileptische aandoening
 - j. amputatie van een ledemaat
 - k. cognitieve stoornis, al dan niet gerelateerd aan ALS, die ernstig genoeg is om het vermogen van de patiënt om geïnformeerde toestemming te geven en om de onderzoeksprocedures te begrijpen en/of zich eraan te houden te verstoren
 - l. kanker met metastatisch potentieel (behalve basaalcelcarcinoom, carcinoom in situ van de baarmoederhals, of plaveiselcelcarcinoom van de huid dat met zuivere randen werd verwijderd) dat binnen de voorbije twee jaar werd gediagnosticeerd en behandeld
 - m. elke andere aandoening, stoornis of sociale omstandigheid die, naar oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken om aan het onderzoek deel te nemen
 - n. patiënt wordt door de onderzoeker beschouwd als actief suïcidaal of als zelfmoordrisico

8. Heeft een experimenteel onderzoeksgeneesmiddel ingenomen binnen de 30 dagen of vijf halfwaardetijden van het eerder middel, welke van de twee het grootste is, ingenomen voorafgaand aan toediening van de dosis
9. Eerdere deelname aan elke vorm van stamceltherapie voor de behandeling van ALS
10. Heeft eerder tirasemtiv gekregen in een eerder klinisch onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-04-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tirasemtiv
Generieke naam:	Nog niet bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-005413-23-NL

NCT02496767

NL54137.041.15