

Een prospectieve, multicentrisch, gerandomiseerde, dubbele blinde, placebo gecontroleerde, parallel groepen, fase 2/3 studie om de vergelijking te maken met de doeltreffendheid en veiligheid van masitinib met placebo in de behandeling van patiënten die lijden aan ALS

Gepubliceerd: 02-09-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van deze studie is de doeltreffendheid en de veiligheid van een experimenteel geneesmiddel, masitinib, in combinatie met riluzol te vergelijken met placebo in combinatie met riluzol dat gedurende 48 weken wordt toegediend aan proefpersonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hersenzenywaandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AB10015

Aandoening

- Hersenzenuwaandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

ALS, Amyotrofe laterale sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AB Science

Overige ondersteuning: AB Science

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, TKI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

verandering van de baseline tot week 48 in ALS functional rate scale
(ALSFRS)-revised

Secundaire uitkomstmaten

- gecombineerde beoordeling van functie en overleving (combined assessment of function and survival (CAFS))
- Overleving gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van de gedocumenteerde dood of eerste tracheotomie
- de tijd van de eerste tracheotomie gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de tijd van de eerste tracheotomie
- verandering van forced vital capacity (FVC) van de baseline tot elk tijdstip (week 4,8,12,24,36,48)
- aantal falen gedefinieerd als een 9-punten vermindering in de ALSFRS-R of dood van de baseline
- verandering van de baseline tot elk tijdstip (week 4,8,12,24 en 36) in de ALSFRS-R

- overlevingskans gedefinieerd als het aantal patiënten die nog leven zonder een tracheotomie op elk tijdstip (week 12,24,36,48)
- verandering in het cystatine C niveau van de baseline tot elk tijdstip
- Tijd tot eerste maagresectie gedefinieerd als het moment vanaf randomisatie tot het moment van de eerste maagresectie
- absolute en relatieve verandering in de ALSAQ-40 (vragenlijst) bij elk tijdspunt
- veiligheid: voorkomen ongewenste bijwerkingen, veranderingen in het klinische onderzoek inclusief vitale functies en gewicht, ECG en labo onderzoeken (biochemie, hematologie en urine analyse)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Motor neuronen zijn zenuwcellen die men terug vindt in de hersenen, hersenstam en het ruggenmerg die dienen als controle eenheden en belangrijke communicatie kanalen tussen het zenuwstelsel en de vrijwillige spieren in het lichaam. Signalen van motor neuronen in de hersenen (opper motor neuronen genaamd) worden overgedragen naar motor neuronen in het ruggenmerg (lagere motor neuronen genaamd) en gaan zo door naar bepaalde spieren.

Bij ALS zullen zowel de opper als de lagere motor neuronen degenereren of afsterven, waardoor geen signalen meer kunnen verstuurd worden naar de spieren. Ookal is het exacte pathofysiologische mechanisme dat neurodegeneratie bij ALS ondersteunt nog niet volledig gekend, weet men dat een gemeenschappelijk pathologisch kenmerk de aanwezigheid is van ubiquitine-immunoreactieve cytoplasmatische insluitsels in degenererende neuronen, gevolgd door een sterke ontstekingsreactie.

Opkomende bewijs suggereert dat neuro-inflammatie een pathologische kenmerk van ALS kan zijn en kan daarom een **potentieel therapeutisch doelwit voor een farmacologisch middel voor de behandeling van deze ernstige ziekte.

Recente studies hebben inflammatoire markers aangetoond in getroffen

hersensweefsel bij ALS patiënten en suggereren dat ontsteking bij ALS ruggenmerg en cortex gebaseerd is op aangeboren immuunresponsen door macrofagen en mestcellen en adaptieve immune responsen door T-cellen.

De mest cell lijkt een centrale rol te spelen bij het **ontstekingsproces in ALS. Verschillende onderzoeken benadrukken de belangrijkste werkingsmechanismen van mestcellen. Mestcellen infiltreren het ruggenmerg van de ALS-patiënten. Een verhoogd TNF-alfa niveau, dat wordt uitgedrukt door mestcellen, zijn gemeld bij ALS-patiënten en is aangetoond motorneurondood te induceren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de doeltreffendheid en de veiligheid van een experimenteel geneesmiddel, masitinib, in combinatie met riluzol te vergelijken met placebo in combinatie met riluzol dat gedurende 48 weken wordt toegediend aan proefpersonen die lijden aan ALS.

De proefpersoon zal worden gevraagd deel te nemen aan optionele aanvullende studies:

- Farmacogenomisch deelonderzoek - Specifieke risico's geassocieerd met masitinib

Als er tijdens de behandeling (welke behandeling dan ook) ernstige bijwerkingen optreden (afname van het aantal witte bloedlichaampjes of ernstige huidtoxiciteit), dan wordt er een bijkomende bloedafname van 4 ml uitgevoerd. Het bloedstaal wordt opgestuurd naar het Institut Paoli Calmettes in Marseille, Frankrijk, onder de verantwoordelijkheid van Professor Dubreuil. Er wordt een genetische analyse uitgevoerd om beter te begrijpen waarom de patiënt deze bijwerkingen vertoont.

- Farmacokinetisch deelonderzoek:

Het doel van deze test is om de concentratie van riluzol in het bloed te meten vóór en na riluzol-inname wanneer masitinib wordt gebruikt als aanvullende therapie.

Onderzoeksopzet

Geschikte proefpersonen zullen behandeld worden gedurende 48 weken en de proefpersonen zullen gevraagd worden een dubbel blinde extensie fase te starten na 48 weken behandeling. Van zodra de behandelingsgroepen gekend zijn, zullen de proefpersonen die placebo gekregen hebben uit de studie gehaald worden. proefpersonen die masitinib gekregen hebben mogen hun behandeling verder zetten met dezelfde dosis als er hier een voordeel is uitgehaald geweest die positief beoordeeld wordt door de onderzoeker ten opzichte van de te verwachte achteruitgang en als de verdraagbaarheid acceptabel is. De behandeling wordt stopgezet wanneer:

- het informed consent wordt ingetrokken
- Ongunstige of ongewenste reactie ondraaglijk wordt beschouwd door de proefpersoon of het onmogelijk is om de studie verder te zetten volgens de onderzoeker
- protocolschending (bv. niet naleven van inname van de behandeling, verboden behandeling is vereist)

Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon zal regelmatig medisch gevolgd worden gedurende de achtenveertig (48) weken durende behandeling. Hij/zij zal 8 keer een bezoek moeten brengen aan de onderzoekslocatie.

- Eerste bezoek (screeningsbezoek) Voordat de proefpersoon met de studie start, gaat de arts na of de proefpersoon aan alle deelnamecriteria voldoet. De proefpersoon ondergaat een klinisch onderzoek. Verschillende testen worden uitgevoerd inclusief een routine bloed- en urineonderzoek en een neurologisch onderzoek. HIV en hepatitis B & C screeningstesten worden getest in het bloed, daarnaast zal er een tuberculose controle plaatsvinden via een intra-dermale (in de huid) reactietest.

Daarnaast wordt er gevraagd een Specifieke Vragenlijst over Levenskwaliteit voor ALS in te vullen

- week 0 bezoek of het tweede bezoek (1 dag tot 7 dagen na het screeningsbezoek): de onderzoeksarts gaat enkele criteria na voordat hij met het onderzoek kan beginnen.

- Volgende bezoeken: 4, 8, 12, 24, 36, 48 weken na het tweede bezoek.

- Laatste bezoek, 48 weken na het tweede bezoek (of eerder bij vroegtijdige stopzetting).

Bij elk bezoek zal de onderzoeksarts de proefpersoon vragen of hij /zij sinds zijn/haar laatste bezoek andere geneesmiddelen heeft ingenomen. Hij zal ook vragen hoe het met de proefpersoon gaat.

Het personeel zal wekelijks bellen gedurende de eerste twee maanden van de behandeling om de fysieke staat te controleren.

Bovendien worden enkele onderzoeken uitgevoerd. Deze onderzoeken kunnen bij ieder bezoek variëren. Ze omvatten:

- Lichamelijk onderzoek, waarbij de lengte en het gewicht worden gemeten.
- Vitale functies: bloeddruk, polsslag en lichaamstemperatuur.
- Elektrocardiogram (ECG, dit is een registratie van de elektrische activiteit van het hart) bij het tweede bezoek en in de weken 12, 24, 36, 48 evenals bij het laatste bezoek. Deze onderzoeken meten de hartactiviteit en zijn pijnloos.
- Röntgenfoto (RX) van de borst om de longen te controleren tijdens het tweede bezoek en tijdens het laatste bezoek.
- Geforceerde Vitale Capaciteit is een evaluatie van de vitale capaciteit (VC) gemeten wanneer de proefpersoon uitademt met maximale kracht tijdens het onderzoek. Dit heet een spirometrie en is pijnloos. De FVC wordt beoordeeld tijdens het tweede bezoek en in de weken 4, 8, 12, 24, 36 en 48 en tijdens het laatste bezoek (Als dit niet tijdens week 48 plaatsvindt)
- Bloedafname (ongeveer 2 tot 4 theelepels afhankelijk van het bezoek, 10-20 ml) en urineonderzoek voor gewoonlijke laboratoriumtesten worden bij elk bezoek uitgevoerd.
- Als er een vruchtbare vrouw deelneemt, wordt er een zwangerschapstest uitgevoerd bij de screening, het tweede bezoek en het laatste bezoek. Bijkomend worden er bloedstalen (ongeveer 1 theelepel, 5 ml) genomen op week 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 en elke 4 weken na het begin van de behandeling om te controleren of de patiënt het studiemedicijn goed verdraagt.
- Bij mannelijke proefpersonen wordt een spermogram uitgevoerd (optioneel) om het aantal spermocyten, morfogenese (dit is een biologisch proces dat het organisme aanzet om zijn vorm te ontwikkelen) en mobiliteit te meten: tijdens het tweede bezoek en vervolgens elke 12 weken.
- Neurologische onderzoeken om de voortgang van uw ALS te beoordelen aan de hand van ALSFRS-R (Amyotrofische laterale sclerose functionele beoordelingsschaal (ALSFRS)-gereviseerd) en een Specifieke Vragenlijst over de Levenskwaliteit voor ALS.

Risico's:

BIJWERKINGEN DIE WERDEN WAARGENOMEN BIJ PROEFPERSONEN BEHANDELD MET MASITINIB

TIJDENS STUDIES NIET VERWANT AAN KANKER

Bijwerkingen die zich kunnen voordoen na de inname van de behandeling (masitinib) worden hieronder weergegeven. Aangezien de behandeling in ontwikkeling is, kunnen er andere zeldzame en onverwachte bijwerkingen optreden. Indien dit het geval is, wordt de patiënt tijdig op de hoogte gebracht van nieuwe informatie die de beslissing om verder deel te nemen aan deze studie kan beïnvloeden. Tot op heden is het nog niet volledig zeker of een

bijwerking te wijten zal zijn aan masitinib of aan de behandelde ziekte.

- Bijwerkingen die bij meer dan 20% van de proefpersonen zijn opgetreden: misselijkheid, huidaandoeningen en oedeem (voornamelijk oogleden en perifeer oedeem).

- Bijwerkingen die bij 10-20% van de proefpersonen werden waargenomen: braken, huiduitslag en jeuk

- Bijwerkingen die bij 5-10% van de patiënten zijn opgetreden diarree, asthenie (algehele lichaamszwakte), gastroenteritis (ontsteking van maag en darmen), sinusitis, buikpijn en oedeem in het gezicht

SPECIFIEKE RISICO'S VAN DE BEHANDELING MET MASITINIB TIJDENS DE EERSTE 2 MAANDEN VAN DE BEHANDELING

Ernstige neutropenie
Ernstige huidtoxiciteit

POTENTIËLE RISICO'S GEASSOCIEERD MET DE MASITINIBBEHANDELING

Hartfunctie
Geslachtsorganen
Nierfunctie
Risico bij zwangerschap
Risico's op lange termijn
Hepatobiliaire afwijkingen
Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel

RISICO'S GERELATEERD AAN RILUZOL

Zoals alle geneesmiddelen kan riluzol bijwerkingen veroorzaken zoals beschreven in de bijsluiter van riluzol. De onderzoeksarts informeert u over deze mogelijke bijwerkingen. Als de proefpersoon een van deze bijwerkingen ervaart, meld dit dan meteen aan de arts.

RISICO'S GERELATEERD AAN STUDIEPROCEDURES

Andere risico's of ongemakken die de proefpersoon tijdens dit onderzoek zou kunnen ervaren zijn pijn, risico op bloedingen en/of bloeduitstorting op de plek waar bloed geprikt wordt.

Het risico verbonden aan stralingsblootstelling tijdens een röntgenfoto van de borst is minimaal.

Als de proefpersoon twijfelt of bijwerkingen ondervindt tijdens de studie, dan moet de proefpersoon contact opnemen met de onderzoeksarts. Hij of zij zal de

proefpersoon aanvullende informatie geven.

Contactpersonen

Publiek

AB Science

Avenue George V 3
Parijs 75008
FR

Wetenschappelijk

AB Science

Avenue George V 3
Parijs 75008
FR

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. Vrouwen of mannen van 18 jaar of ouder (tot 75 jaar), met een gewicht boven 50 kg en een BMI tussen 18 en 35 kg/m².
2. Erfelijke of sporadische ALS
3. Proefpersonen gediagnosticeerd met ALS volgens de World Federation of Neurology

gereviseerde El Escorial-criteria (Brooks, 1994) en bevestigd aan de hand van laboratoriumonderzoeken en klinisch onderzoek.

4. De eerste symptomen mogen niet langer dan 36 maanden voor de screening visite zijn voorgekomen.

5. Proefpersonen zijn minstens 30 dagen voorafgaand aan de screening behandeld met een stabiele dosis van riluzol (100 mg/dag)

6. Proefpersonen met een FVC (Geforceerde Vitale Capaciteit) gelijk aan of hoger dan 60% van de voorspelde normale waarde voor geslacht, lengte en leeftijd bij het screeningsbezoek.

7. Proefpersonen met een levensverwachting ≥ 6 maanden

8. Proefpersonen met geschikte orgaanfunctie tijdens screening en nulmeting:

- Aantal absolute neutrofielen (ANC) $\geq 2 \times 10^9/L$
- Hemoglobine ≥ 10 g/dl
- Bloedplaatjes (PTL) $\geq 100 \times 10^9/L$
- AST/ALT ≤ 3 ULN
- Bilirubine $\leq 1,5$ ULN
- Albuminemia $\geq 1 \times LLN$
- Creatinineklaring ≥ 60 mL/min (Cockcroft en Gault formule)
- Proteïnurie < 30 mg/dL (1+) op het uitstrijkje, in geval van proteïnurie $\geq 1+$ op het uitstrijkje, moet de 24 uur proteïnurie $< 1,5g/24$ uren zijn.

9. Vruchtbare of borstvoeding gevende vrouwen (die de studie starten na een menstruele periode en dewelke een negatieve zwangerschapstest hebben afgelegd), moeten akkoord gaan om twee (één voor de proefpersoon en één voor de partner) medisch aanvaardbare vormen van voorbehoedsmiddelen te gebruiken gedurende de studie en tot drie maanden volgend na laatste inname van de studiemedicatie. Aanvaardbare vormen van contraceptie worden beschreven in het protocol (v4.0 dd 16-Maart-2015) op pagina 5.

10. mannelijke proefpersonen moeten medisch aanvaardbare methoden van anticonceptie gebruiken als hun vrouwelijke partner zwanger is. Dit vanaf het moment van de eerste inname van de studiebehandeling tot drie maanden na de toediening van de laatste dosis van studiebehandeling. Aanvaardbare methoden worden beschreven in het protocol.

Mannelijke proefpersonen moeten akkoord gaan om twee (één voor de proefpersoon en één voor de partner) medisch aanvaardbare vormen van voorbehoedsmiddelen te gebruiken gedurende de studie en tot drie maanden volgend na laatste inname van de studiemedicatie. Aanvaardbare vormen van contraceptie worden beschreven in het protocol op pagina 5.

11. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest afleggen bij screening en nulmeting

12. De proefpersoon is in staat en bereid om de studieprocedures volgens het protocol te volgen.

13. De proefpersoon is in staat om het formulier voor geïnformeerde toestemming, gedurende de screening en vóór het starten van om het even welke protocolspecifieke procedure, te begrijpen, te ondertekenen en te dateren.

14. De proefpersoon begrijpt de patiëntenkaart en is in staat de procedures op de patiëntenkaart te volgen bij het voorkomen van tekenen of symptomen van ernstige neutropenie of ernstige cutane toxiciteit gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een hematologische, lever- of luchtwegaandoening die klinisch significant is voor zijn/haar deelname aan het onderzoek
2. Proefpersoon die een tracheotomie en/of gastrostomie heeft ondergaan
3. Proefpersoon gediagnosticeerd met kanker of een bewijs van aanhoudende ziekte binnen de vijf jaar voor aanvang van de studiebehandeling
4. Proefpersoon met aanzienlijke sensorische abnormaliteiten, dementie, andere neurologische aandoeningen, niet-behandelde medische aandoeningen en psychiatrische aandoeningen;
5. Proefpersoon die 3 maanden voorafgaand aan de screening deel heeft genomen aan een ander klinisch onderzoek;
6. Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft;
7. Proefpersoon met een bekende diagnose van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV);
8. Proefpersoon met bekende hepatitis B, hepatitis C of tuberculose;
9. Proefpersoon met een ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening;
10. Proefpersoon met hartafwijkingen gekenmerkt door ten minste één van de volgende voorwaarden:
 - Patiënt met recente hartklachten (binnen 6 maanden) zoals:
 - Acuut coronair syndroom;
 - Acuut hartfalen (klasse III of IV van de NYHA-classificatie);
 - Aanzienlijke ventriculaire aritmie (aanhoudende ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, gereanimeerde plotselinge dood)
 - * Proefpersoon met een hartafwijking, behorende tot klasse III of IV van de NYHA-classificatie
 - Proefpersoon met ernstige bloedvataandoeningen die niet-preventief worden verzorgd door een permanente pacemaker (atrioventriculair blok 2 en 3, sino-atriaal blok)
 - Bewusteloosheid zonder bekende oorzaak in de laatste 3 maanden
 - Ongecontroleerde ernstige hypertensie, naar het oordeel van de onderzoeker, of ook symptomatische hypertensie;
11. Proefpersoon met een voorgeschiedenis van slechte naleving of een voorgeschiedenis met drugs- / alcoholmisbruik, of overmatig alcoholgebruik, dewelke zou kunnen tussenkomen met het vermogen om te voldoen aan het studieprotocol, evenals huidige of vroegere psychiatrische ziekten die kunnen tussenkomen met het vermogen om te voldoen aan het studieprotocol of om een geïnformeerde toestemming te geven;
12. Proefpersoon behandeld met een studiegeneesmiddel 3 maanden voorafgaand de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-11-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	masitinib
Generieke naam:	masitinib mesylate
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rilutek
Generieke naam:	Riluzole
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
EudraCT	EUCTR2010-024423-24-NL
CCMO	NL50742.041.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-10-2018

Totaal aantal deelnemers: 10

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries