

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 2-onderzoek naar dosisbereik in meerdere centra ter evaluatie van de doeltreffendheid, veiligheid en verdraagzaamheid van CK-2127107 bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 04-06-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordeling van het effect van CK-2127107 in vergelijking met placebo op de respiratoire functie bij patiënten met ALS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45879

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CY 5022 / FORTITUDE-ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose (ALS), motor neuron ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytokinetics, Inc.

Overige ondersteuning: de sponsor of the study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, CK 2127107, Fase 2, Placebo-gecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering vanaf baseline tot aan het bezoek in week 12 in het percentage van de voorspelde langzame vitale capaciteit (SVC).

Secundaire uitkomstmaten

* De helling vanaf baseline tot aan het bezoek in week 12 in de megascore van spiersterkte gemeten door middel van hand-held dynamometrie (HHD) en handgreepdynamometrie

* Verandering vanaf baseline tot aan het bezoek in week 12 in de herziene functionele beoordelingsschaal bij ALS (ALS Functional Rating Scale * Revised, ALSFRS-R)

* De incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s)

* Plasmaconcentraties van CK-2127107 op de gemeten tijdstippen tijdens het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1.1. Achtergrond:

CK-2127107 is een klein-moleculaire activator van het snelle skeletspier troponinecomplex, een op het sarcomeer gerichte therapie bedoeld ter verbetering van de skeletspierfunctie, bij aandoeningen die gepaard gaan met spierzwakte en/of vermoeidheid. CK-2127107 activeert selectief het troponinecomplex van de snelle skeletspieren door de affiniteit daarvan voor calcium te verhogen. In intacte skeletspieren van ratten verhoogt CK-2127107 in vivo de kracht van de spieren bij submaximale zenuwstimulatiefrequenties, verhoogt het de spierkracht en vermindert het de vermoeidheid van de spieren. CK-2127107 is selectief voor het troponinecomplex in snelle skeletspieren en activeert niet het troponinecomplex in trage skeletspieren of het troponinecomplex van het hart. Het biedt vergelijkbare potenties in spierweefselvezels uit preklinische soorten en in menselijke snelle spierweefselvezels. Naar verwachting kan CK-2127107 voordeel opleveren voor patiënten met een brede reeks aandoeningen gekenmerkt door spierzwakte en/of vermoeidheid.

ALS is een ziekte van de zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg die de vrijwillige spierbeweging controleren. In ALS leidt het progressief afsterven van de neuronen tot denervatie van de skeletspieren. De overlevende motorische cellen proberen om de afgestorven cellen te compenseren door meer spiervezels te innervieren (een proces dat kiemproces wordt genoemd), maar deze slagen hier slechts gedeeltelijk in (Kiernan, Vucic et al. 2011). Na verloop van tijd leidt de progressieve denervatie en de daaruit voortvloeiende atrofie van de skeletspieren tot zwakte, vermoeidheid en uiteindelijk volledige verlamming en overlijden, voornamelijk vanwege respiratoire complicaties.

Er bestaan geen curatieve therapieën voor ALS. Rilutek® (riluzol, Sanofi-Aventis U.S. LLC) is de eerste goedgekeurde medicatie voor de behandeling van ALS, en biedt bescheiden voordelen qua overleving (Lacomblez, Bensimon et al. 1996). Twee interventies die in hoge mate bijdragen aan het algehele welzijn en de overleving van patiënten met ALS, zijn het gebruik van enterale voeding en ademhalingsondersteuning.

Radicava (edaravon) werd in mei 2017 in de Verenigde Staten goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met ALS. De werkzaamheid van radicava werd aangetoond in een 6 maanden durend klinisch onderzoek uitgevoerd in Japan waarbij 137 deelnemers werden gerandomiseerd om edaravon of placebo te krijgen. In week 24 kenden personen die edaravon ontvingen een minder sterke achteruitgang bij een klinische beoordeling van het dagelijks functioneren in vergelijking met patiënten die placebo kregen (schrijfgroep namens de Edaravon (MCI-186) ALS 19 Study Group. 2017).

Tot op heden zijn er geen behandelingen beschikbaar die de afname van skeletspierfunctie afremmen, met name de langzame afname van de ademhalingsfunctie. Dit klinisch protocol is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar dosisbereik ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van CK-2127107 bij patiënten met

amyotrofische laterale sclerose (ALS).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Beoordeling van het effect van CK-2127107 in vergelijking met placebo op de respiratoire functie bij patiënten met ALS.

Onderzoeksopzet

Protocol, sectie 3.1, pagina 19 en 20

Dit is een fase 2, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar dosisbereik van CK-2127107 bij patiënten met ALS.

Ongeveer 445 in aanmerking komende ALS-patiënten worden gerandomiseerd (1:1:1:1) om de volgende doses CK-2127107 of placebo te ontvangen:

- * 150 mg CK-2127107 tweemaal daags voor een totale dagdosis (TDD) van 300 mg
- * 300 mg CK-2127107 tweemaal daags voor een TDD van 600 mg
- * 450 mg CK-2127107 tweemaal daags voor een TDD van 900 mg
- * Placebo tweemaal daags

De onderzoeksmedicatie dient tweemaal daags te worden ingenomen, met ongeveer 12 uur ($\pm$ 2 uur) tussentijd, en moet worden ingenomen binnen een periode van 2 uur na een maaltijd.

De screening- en kwalificatieperiode voor het onderzoek zal niet langer duren dan 14 dagen. Zodra de patiënten de screening hebben voltooid en als geschikt voor het onderzoek worden beschouwd, zullen ze worden gerandomiseerd zoals hierboven beschreven en gestratificeerd naar gebruik/niet-gebruik van riluzol en edaravon.

Elke patiënt moet zeven onderzoeksbezoeken afleggen:

- * Screening
- * Eerste toedieningsdag (dag 1)
- * Week 2
- * Week 4
- * Week 8
- * Week 12
- * Follow-upbezoek (4 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel)

PD-metingen, vitale functies, electrocardiogrammen (ecg*s) en klinische laboratoriumbeoordelingen worden uitgevoerd bij de screening en op bepaalde tijdstippen tijdens het onderzoek. Patiënten zullen bij elk bezoek worden beoordeeld op tekenen en symptomen van intolerantie voor het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt moet het onderzoeksgeneesmiddel in de vorm van tabletten innemen, en zal worden gerandomiseerd naar de volgende doses onderzoeksgeneesmiddel of placebo: > 150 mg CK-2127107 tweemaal daags voor een totale dagdosis (TDD) van 300 mg > 300 mg

CK-2127107 tweemaal daags voor een TDD van 600 mg > 450 mg CK-2127107 tweemaal daags voor een TDD van 900 mg > Placebo tweemaal daags De onderzoeksmedicatie dient tweemaal daags te worden ingenomen, met ongeveer 12 uur ($\pm$ 2 uur) tussentijd, en moet worden ingenomen binnen een periode van 2 uur na een maaltijd.

Inschatting van belasting en risico

Onderzoeksdeelnemers kunnen doorgaans fysiek of psychisch ongemak ervaren van de tests, procedures en vragenlijsten van het onderzoek; en elke onderzoeksdeelnemer kan een andere ervaring hebben. Onderzoeksdeelnemers kunnen bijkomend bijwerkingen krijgen van de onderzoeksmedicatie.

Houd er rekening mee dat de cijfers hieronder maximale cijfers zijn op basis van de tabel met het schema van procedures in het protocol.

Aantal bezoeken: 7

Lichamelijk onderzoek: 2

Neurologisch onderzoek: 2

Ecg: 3

Bloedafnamen (inclusief zwangerschapstest): 6

Longfunctietest, langzame vitale capaciteit (SVC): 7

Ashworth score: 7

Spiersterktetest: 7

Maximale handgreepetest: 7

Metingen van het gezondheidseconomisch resultaat: 6

Stemopname: 7

Beoordeling van de fijne motoriek: 7

Beoordeling van valpartijen: 6

Vragenlijst ALSFRS-R: 7

Vragenlijst ALSAQ-5: 7

Vragenlijst BDI-Fast Screen: 7

Contactpersonen

Publiek

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280
South San Francisco, CA 94080
US

Wetenschappelijk

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280
South San Francisco, CA 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 informatie- en toestemmingsformulier (ICF) te begrijpen en bereid zijn om dit te ondertekenen
2. Mannen of vrouwen van 18 tot en met 80 jaar oud
3. Diagnose van familiale of sporadische ALS (gedefinieerd als het beantwoorden aan de criteria voor waarschijnlijke, laboratorium-ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of duidelijke diagnose van ALS volgens de El Escorial-criteria van de World Federation of Neurology gepubliceerd in 2000 (Brooks, Miller et al. 2000) * 24 maanden vóór de screening

4. Rechtopstaande langzame vitale capaciteit (SVC) van * 60% van de voorspelde waarde voor leeftijd, lengte en geslacht bij de screening
5. In staat om tabletten te slikken
6. Een zorgverlener (indien vereist)
7. In staat om reproduceerbare longfunctietests uit te voeren
8. Klinische laboratoriumbevindingen binnen het normale bereik of, indien buiten het normale bereik, beschouwd als niet klinisch significant door de onderzoeker voorafgaand aan het onderzoek
9. Mannelijke patiënten die geen vasectomie hebben gehad met bevestiging van afwezigheid van zaadcellen, moeten akkoord gaan om na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en tot 10 weken na de laatste dosis één van het volgende te doen:
 - * een condoom gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen EN vrouwelijke partners hebben die een bijkomend effectief voorbehoedsmiddel gebruiken (bijv., een pessarium met zaaddodend middel of orale anticonceptiemiddelen)
- OF
 - * zich van heteroseksuele geslachtsgemeenschap onthouden
10. Vrouwelijke patiënten moeten postmenopauzaal (* 1 jaar) OF gesteriliseerd zijn, OF indien ze in de vruchtbare leeftijd zijn (d.w.z., vrouwen die hun eerste maandstonden hebben gehad, tenzij ze anatomisch en fysiologisch niet in staat zijn om zwanger te worden), moeten ze:
 - * geen borstvoeding geven;
 - * een negatieve zwangerschapstest hebben;
 - * niet van plan zijn om tijdens het verloop van het onderzoek zwanger te worden, EN één van het volgende doen:
 - anticonceptiemiddelen of -hulpmiddelen gebruiken zoals beschreven in artikel 9 vanaf de screening tot 10 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel EN van mannelijke partners vragen om tijdens de geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken
- OF
 - zich vanaf de screening tot 10 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel van heteroseksuele geslachtsgemeenschap onthouden
11. Patiënten moeten ofwel gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening riluzol gebruiken, of gedurende ten minste 30 dagen vóór de screening geen riluzol hebben genomen en niet van plan zijn om in de loop van het onderzoek met riluzol te beginnen.
12. Patiënten die edaravon gebruiken moeten op het moment van de screening ten minste 2 cycli toediening van edaravon hebben gekregen, of gedurende ten minste 30 dagen vóór de screening geen edaravon hebben gekregen en niet van plan zijn om in de loop van het onderzoek met edaravon te beginnen. De toediening van twee cycli wordt gedefinieerd als het voltooien van cyclus 1, dat is 14 opeenvolgende dagen intraveneuze (IV) edaravon, gevolgd door 14 dagen zonder edaravon, en cyclus 2, dat is 10 van 14 dagen IV edaravon.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Op het ogenblik van de screening, om het even welk gebruik van niet-invasieve ventilatie,

bijv. continue positieve luchtwegdruk, niet-invasieve bi-level positieve luchtwegdruk of niet-invasieve volumeventilatie, voor een deel van de dag, of mechanische ventilatie via tracheotomie, of enige vorm van zuurstofsuppletie

2. Neurologische beperking als gevolg van een andere aandoening dan ALS

3. Aanwezigheid bij de screening van om het even welke medisch significante hart-, long-, gastro-intestinale, musculoskeletale of psychiatrische ziekte die de mogelijkheid van de patiënt om de onderzoeksprocedures na te leven kan beïnvloeden of die de interpretatie van de klinische veiligheid- of werkzaamheidsgegevens kan verstoren, inclusief, maar niet beperkt tot:

a. Een hartslag van < 40 of > 100 spm; gemiddelde systolische bloeddruk van > 180 mmHg; gemiddelde diastolische bloeddruk van > 100 mmHg (gebaseerd op metingen na gedurende 3 minuten te hebben gerust) die aanhouden bij 3 opeenvolgende metingen uitgevoerd met een interval van ten minste 2 minuten.

b. Klinisch significante ecg-afwijkingen die medische aandacht vereisen (d.w.z., aanhoudend atrioventriculair geleidingsblok $>$ eerste graad, of acute ischemische wijzigingen van het myocard).

c. New York Heart Association klasse II of hoger congestief hartfalen.

d. Chronische obstructieve longziekte of astma waarvoor dagelijks gebruik van bronchodilatatoren nodig is.

e. Gastro-intestinale stoornis die waarschijnlijk de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel uit het maagdarmkanaal beperkt.

f. ALT of aspartaataminotransferase (AST) groter dan of gelijk aan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine (TBL) groter dan of gelijk aan 2 keer ULN bij de screening. Deze beoordelingen kunnen (binnen het tijdsvenster voor de screening) worden herhaald naar eigen goeddunken van de onderzoeker.

g. Slecht beheerste of broze diabetes mellitus.

h. Amputatie van een ledemaat.

i. Cognitieve beperking, in verband met ALS of anderszins, voldoende om het vermogen van de patiënt om de onderzoeksprocedures te begrijpen en/of na te leven en om het informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen, te beperken.

j. Kanker die mogelijk kan uitzaaien (anders dan basaalcelcarcinoom, carcinoom in situ van de cervix, of plaveiselcelcarcinoom van de huid die chirurgisch verwijderd is met schone marges) gediagnosticeerd en behandeld in de afgelopen vijf jaar.

k. Elke andere aandoening, beperking of sociale omstandigheid die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor deelname aan het onderzoek.

l. De patiënt wordt door de onderzoeker beschouwd als actief suïcidaal of een zelfmoordrisico in te houden.

m. De patiënt heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 40 ml/min/1,73 m² berekend met de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) cystatinevergelijking op basis van een meting van cystatine C bij baseline.

4. Heeft een experimenteel onderzoeksgeneesmiddel genomen binnen 30 dagen of vijf halfwaardetijden van het eerdere middel, welke van de twee het langste is, voorafgaand aan de toediening

5. Bekend om CK-2127107 of tirasemtiv in een eerder klinisch onderzoek te hebben gekregen

6. Heeft voor de behandeling van ALS om het even welke vorm van stamceltherapie gekregen of overweegt om die in de loop van het onderzoek te krijgen

7. Heeft voor de behandeling van ALS om het even welke vorm van gentherapie gekregen of

- overweegt om die in de loop van het onderzoek te krijgen
8. Heeft een diafragmatisch pacingsysteem gekregen of overweegt om dit in de loop van het onderzoek te krijgen
9. Voorgeschiedenis van drugsmisbruik in de afgelopen 2 jaar
10. Gebruik van een sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmer binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of een sterke CYP3A4-induceerder binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
11. Gebruik van een medicatie die een substraat is van OCT1/OCT2 binnen 7 dagen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-08-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Reldesemtiv
Generieke naam:	Reldesemtiv

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2018-000586-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03160898
CCMO	NL65920.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	25-02-2019
Totaal aantal deelnemers:	11

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries