

Een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3 onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra, ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van masitinib in combinatie met riluzol versus placebo in combinatie met riluzol bij de behandeling van patiënten die lijden aan amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 23-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het evalueren van de doeltreffendheid en veiligheid van twee doses masitinib als aanvullende therapie naast riluzol bij patiënten gediagnosticeerd met ALS

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AB19001

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

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, Fase III, Masitinib, TKI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute verandering ten opzichte van de baseline van de totale

Secundaire uitkomstmaten

- * Progressievrije overleving (PFS) gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot progressie (daling van meer dan 9 punten in de ALSFRS-R-score ten opzichte van de baseline) of overlijden
- * Verandering in de vragenlijst Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 40 (ALSAQ-40)
- * Verandering in geforceerde vitale capaciteit (Forced Vital Capacity, FVC)
- * Spiersterkte boven- en onderledematen met behulp van handdynamometrie (hand-held dynamometry, HHD)
- * Door clinicus beoordeelde klinische globale indruk (Clinical Global Impression, CGI)

* Gecombineerde beoordeling van functie en overleving (Combined Assessment of Function and Survival, CAFS)

* Totale overleving (Overall Survival, OS)

* Voorvalvrije overleving (Event free survival, EFS) gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van ofwel overlijden ofwel tracheostomie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3 onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra, ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van masitinib in combinatie met riluzol versus placebo in combinatie met riluzol bij de behandeling van patiënten die lijden aan amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de doeltreffendheid en veiligheid van twee doses masitinib als aanvullende therapie naast riluzol bij patiënten gediagnosticeerd met ALS

Onderzoeksopzet

Placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 3 parallelle groepen waarin twee oplopende doses masitinib vergeleken worden met de overeenstemmende placebo gedurende een behandelingsperiode van 48 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT

Inschatting van belasting en risico

ALS is een zeldzame progressieve, fatale motorneuronziekte gekenmerkt door axonale degeneratie en progressief verlies van de bovenste en onderste motorische neuronen door het centrale zenuwstelsel. Patiënten met ALS ervaren progressieve denervatie en atrofie van skeletspieren en sterven in de meeste

gevallen aan ademhalingsfalen.

Tot op heden zijn de therapeutische opties nog steeds zeer beperkt. Riluzole is het enige goedgekeurde medicijn voor het modifieren van ziekteprogressie bij ALS en is daarnaast vooral palliatief. Hoewel relatief goed verdragen, zijn er zorgen over hepatotoxiciteit geassocieerd met Riluzole en blijft de werkzaamheid onvoldoende. Gezien de ernst van de ziekte en de beperkte behandelingsopties is er nog steeds een grote on vervulde medische behoefte aan patiënten die lijden aan ALS.

Onderzoek AB10015 beoordeelde een 48 weken durende behandeling met orale masitinib die werd toegediend naast de standaardzorg voor de behandeling van ALS-patiënten. De studie nam een **geloofwaardig aantal patiënten in (n = 394) en paste brede inclusiecriteria toe in termen van ziekteduur (<36 maanden) en als basislijn ALSFRS-R score voor inclusie (geen beperking).

Onderzoek AB10015 gaf enkele methodologische beperkingen en het gedrag en de analyse van onderzoek AB10015 werden door het CHMP als onvoldoende robuust beschouwd om de registratie te ondersteunen op basis van een enkel klinisch onderzoek, gebaseerd op tussentijdse gegevens en veiligheidsgegevens die op dat moment niet definitief waren. van het definitieve besluit van het CHMP.

Deze studie gaf echter duidelijk aan dat positieve behandelingseffecten op veranderingen in ALSFRS, PFS, FVC en kwaliteit van leven de zogenaamde normale progressors zijn, goed voor 85% van de onderzoekspopulatie. Er was geen voordeel op overleving. Er was geen voordeel voor de algemene normale + snelle populatie op basis van de inclusiecriteria van het AB10015-onderzoek.

Onderzoek AB10015 toonde ook significante potentiële voordelen voor patiënten met een minder vergevorderd stadium van de ziekte. Bij deze patiënten met een basisscore van ten minste 1 op elk van de 12 items van de ALSFRS-R-score, werd een statistisch significant behandelingseffect (verlaging van progressiesnelheid vergeleken met actieve controlegroep van 20,3%; p = 0,0315) overwogen zoals klinisch relevant in de algehele normale + snelle progressie. Deze analyse bij patiënten met een basisscore van ten minste 1 op elk van de 12 ALSFRS-score-items was goed voor 80% van de totale onderzoekspopulatie en omvatte zowel normale als snelle vooruitgang (> 10%). Dit resultaat duidt sterk op een sterker behandelingseffect van masitinib wanneer patiënten in een vroeger stadium van de ziekte worden behandeld.

In onderzoek AB10015 was de algehele veiligheid van masitinib bij 3,0 en 4,5 mg / kg / bij ALS-patiënten vergelijkbaar met de resultaten die bij andere indicaties werden waargenomen. De meeste patiënten die masitinib gebruikten, vertoonden goed gedocumenteerde zelfbeperkende bijwerkingen die vaker aan het begin van de therapie waren en die beheersbaar waren met eenvoudige dosisonderbreking of -reductie. Deze omvatten frequente gastro-intestinale symptomen, retentie van perifere vloeistof en huiduitslag die meestal wordt waargenomen bij andere tyrosinekinaseremmers. Vanwege de aard van deze reacties, en omdat hun impact kan worden beperkt met dosistitraties, vormen deze reacties geen veiligheidsprobleem in een populatie van ALS-patiënten.

In totaal hadden 67 patiënten ten minste één fatale SAE, waaronder 33 patiënten tijdens de hoofdprotocolperiode en 34 patiënten tijdens de verlengingsperiode (tot aan het gegevensvergrendelingspunt). Naast deze 67 patiënten die stierven

tijdens de geplande studieperiode, stierven 14 patiënten na het gegevensvergrendelingspunt. Een overzicht van de oorzaken van deze 67 en 14 sterfgevallen onthulde dat de meeste patiënten stierven aan progressie van ziekte, hart- en ademhalingscomplicaties en infecties gerelateerd aan ALS. De sterftecijfers gerelateerd aan fatale SAE's tijdens de hoofdprotocolperiode waren vergelijkbaar onder onderzoeksbehandelingsgroepen, met een trend in de richting van lagere tarieven in masitinib-groepen in vergelijking met placebo (dwz 7,8% in masitinib 4,5 mg / kg / dagen en 8,4% in masitinib 3,0 mg / kg / dagen versus 9,0% in placebo). Tijdens de verlengingsperiode werd een omgekeerde trend waargenomen met hogere percentages in masitinib-groepen vergeleken met placebo (10,9% in masitinib 4,5 mg / kg / dagen en 9,9% in masitinib 3,0 mg / kg / dagen versus 5,3% in placebo).

In de subgroep van patiënten die overeenkomen met de inclusiecriteria die moeten worden toegepast voor AB19001, hadden in totaal 15 patiënten ten minste één fatale SAE's, waaronder 7 patiënten tijdens de hoofdprotocolperiode en 8 patiënten tijdens de verlengingsperiode (tot aan het gegevensvergrendelingspunt). De sterftecijfers gerelateerd aan fatale SAE's tijdens de hoofdprotocolperiode waren 3,1% in masitinib 4,5 mg / kg / dagen en 9,1% in masitinib 3,0 mg / kg / dagen versus 11,1% in placebo. Tijdens de verlengingsperiode was het sterftecijfer gerelateerd aan fatale SAE's 12,5% in masitinib 4,5 mg / kg / dagen en 0,0% in masitinib 3,0 mg / kg / dagen versus 11,1% in placebo.

Zoals te zien in AB10015 en in andere indicaties, kan een kleiner aantal patiënten die masitinib gebruiken, ernstiger en mogelijk levensbedreigende reacties krijgen. Die omvatten voornamelijk ernstige huidreacties, ernstige neutropenie en agranulocytose en door geneesmiddelen veroorzaakte leverbeschadigingen. Hoewel ze niet frequent en volledig herstelbaar zijn, vormen deze reacties een veiligheidsprobleem. Met een grote veiligheidsdatabase is aangetoond dat de impact van die reacties op patiënten efficiënt kan worden verminderd met adequate risicobeperkende maatregelen. Deze maatregelen omvatten uitsluiting van patiënten met reeds bestaande risicofactoren, training van onderzoekspersoneel, frequente monitoringbeoordelingen, verminderde doseringsschema's en specifiek dosisaanpassingsschema aangepast aan elk risico. Ondanks de ernstige aard van deze reacties, kunnen zowel hun impact als frequentie worden verminderd met adequate maatregelen, en daarom worden deze risico's als aanvaardbaar beschouwd voor de bestudeerde indicatie. In het bijzonder werd het aantal patiënten met ernstige huidgerelateerde bijwerkingen voor de totale populatie teruggebracht van 36 voor de eerste 500 patiënten tot 1 laatste 500 patiënten, en het aantal patiënten met gebeurtenissen gerelateerd aan ernstige neutropenie en gerelateerde termen voor de totale populatie was teruggebracht van 16 voor de eerste 500 patiënten tot 8 laatste 500 patiënten. Op basis van preklinische onderzoeken zijn potentiële belangrijke risico's in verband met blootstelling aan masitinib gedetecteerd, waaronder risico's op cardiale toxiciteit, niertoxiciteit en carcinogeniteit. Deze risico's zijn nog niet bevestigd in de klinische ontwikkeling van masitinib. In AB10015 werd een duidelijk hoger dan verwachte mortaliteit waargenomen in de masitinib-armen in vergelijking met placebo. Er zijn grondige analyses uitgevoerd om de oorzaak

van deze sterfgevallen te evalueren. Er was geen overtuigend bewijs gevonden dat deze sterfgevallen werden geassocieerd met enig cardiotoxisch effect van masitinib. De meest plausibele oorzaak voor deze sterfgevallen leek ALS te verergeren.

In alle onderzoeken naar masitinib is een reeks monitoringmaatregelen geïmplementeerd om die belangrijke potentiële risico's te minimaliseren, waaronder i) Beperking van de subsidiabiliteitscriteria, ii) Dosistitratie, iii) Strikte dosisaanpassing en stopzettingsregels, en iv) Implementatie van een Data Safety Monitoring Board (DSMB) voor periodieke baten-risicobeoordeling. Over het algemeen, gezien de impact van ALS op de levensprognose van patiënten die aan de ziekte lijden, de dringende behoefte aan het ontwikkelen van efficiëntere therapeutische alternatieven voor ALS, en op basis van de onderzoeksresultaten van AB10015, wegen de potentiële voordelen van masitinib op tegen de bekende en potentiële risico's van masitinib bij de behandeling van patiënten met ALS om een **bevestigend fase 3-onderzoek te starten.

Contactpersonen

Publiek

AB Science

avenue George V 3
Paris 75008
FR

Wetenschappelijk

AB Science

avenue George V 3
Paris 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)

Laboratoriumondersteunde waarschijnlijke, klinisch waarschijnlijke of definitieve amyotrofische laterale sclerose volgens de herziene El Escorial criteria van de World Federation of Neurology (Brooks, et al., 2000) met:

- ALS ziekteduur vanaf de diagnose niet langer dan 24 maanden bij het screeningbezoek
- Patiënt met een ALSFRS-R-score tussen de aanvang van de ziekte en de screening van $> 0,3$ per maand, bevestigd met een ALSFRS-R-score progressie van $\geq 1,0$ punt tijdens een 12 weken durende inlooperperiode tussen screening en randomisatie

Patiënt met een algehele score, bij screening, van ten minste 26 inclusief een score van ten minste 3 op item #3 en ten minste 2 op elk van de andere 11 afzonderlijke onderdelen van ALSFRS-R

- Patiënt met een algehele score, bij randomisatie, van ten minste 25, met een score van ten minste 3 op item #3 en ten minste 2 op elk van de andere 11 afzonderlijke onderdelen van ALSFRS-R

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt met dementie of significante neurologische, psychiatrische, systemische of organische ziekten, ongecontroleerd of die de uitvoering van het onderzoek of de resultaten ervan kunnen verstoren
2. Patiënt met overgevoeligheid voor hulpstoffen van masitinib
3. Patiënt met een FVC $< 60\%$ voorspelde normale waarde voor geslacht, lengte en leeftijd bij screening
4. Patiënt met een gewicht < 41 kg en een BMI < 21 of > 30 kg / m² bij screening en bij aanvang
5. Zwangere of zogende vrouwelijke patiënt
6. Patiënt met een geschiedenis (of familiegeschiedenis) van ernstige huidtoxiciteit of -reacties
7. Patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een hoog risico lopen op het Stevens-Johnson-syndroom of op geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
8. Patiënt met een voorgeschiedenis van ernstige beenmergaandoeningen zoals

agranulocytose of aplasie, of met abnormale laboratoriumresultaten van lokale laboratoriumbeoordelingen bij screening en baseline:

- Neutropenie met ANC $<1,5 \times 10^9 / L$
- Bloedarmoede met Hgb $<10 \text{ g} / dL$ en aantal rode bloedcellen onder de LLN
- Trombocytopenie met bloedplaatjes telt $<100 \times 10^9 / L$

9. Patiënt met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, alcoholmisbruik of recente voorgeschiedenis van leverinsufficiëntie gedefinieerd als levertransaminasewaarden $> 3 \text{ ULN}$ of totale bilirubinespiegel $> 1,5 \text{ ULN}$, of met abnormale laboratoriumresultaten van lokale laboratoriumbeoordelingen bij screening en baseline gedefinieerd als levertransaminase niveaus $> 2 \text{ ULN}$ of totaal bilirubine niveau $> 1,5 \text{ ULN}$, albuminemie $<1 \times \text{LLN}$

10. Patiënt met reeds bestaande ernstige nierinsufficiëntie, of met abnormale laboratoriumresultaten van lokale laboratoriumbeoordelingen bij screening en baseline:

- Creatinineklaring $<60 \text{ ml} / \text{min}$ (formule Cockcroft en Gault)
- Proteïnurie $> 30 \text{ mg} / dL$ (1+) op peilstok; in het geval van proteïnurie * 1+ op de peilstok, moet 24 uur proteïnurie $> 1,5 \text{ g} / 24 \text{ uur}$ zijn

11. Patiënt met actieve ernstige infectie zoals herpes, tuberculose, virale hepatitis, infectie met het humaan immunodeficiëntievirus

12. Patiënt met auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus

13. Patiënt met een diagnose van kanker of bewijs van voortdurende ziekte binnen vijf jaar vóór screening

14. Patiënt met ernstige hartaandoeningen:

- Patiënt met recente geschiedenis van ernstige cardiovasculaire aandoeningen, waaronder acuut myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, coronaire revascularisatieprocedure, congestief hartfalen van NYHA klasse III of IV, beroerte, inclusief een voorbijgaande ischemische aanval
- Patiënt met hartgeleidingsafwijkingen bij binnenkomst van de studie, waaronder een QTc Fredericia-interval > 450 milliseconden voor mannen en > 470 milliseconden voor vrouwen, een atrioventriculair blok van de tweede of derde graad dat niet succesvol is behandeld met een pacemaker
- Patiënt met oedeem van cardiale oorsprong en linkerventrieklejectiefractie * 50%

15. Patiënt met risicofactoren voor plotseling onverwacht overlijden van cardiovasculaire oorsprong

16. Patiënt die binnen 3 maanden voorafgaand aan screening aan een onderzoeksbehandeling is blootgesteld

17. Patiënt die binnen minstens 30 dagen voorafgaand aan screening aan Edaravone is blootgesteld

18. Patiënt gelijktijdig behandeld met sterke inductor (en) van CYP3A4

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Verwachte 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:	23-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2019-001862-13-NL
CCMO	NL71135.041.19