

Effecten van orale levosimendan (ODM-109) op de ademhalingsfunctie bij patiënten met ALS

Gepubliceerd: 22-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit wetenschappelijk onderzoek is het bevestigen dat levosimendan de ademhalingsfunctie kan verbeteren bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS) in vergelijking met behandeling met placebo. De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REFALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS, Progressieve neurodegeneratieve ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Orion Corporation

Overige ondersteuning: Orion Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), Fase III, Levosimendan (ODM-109)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid:

* De primaire variabele doeltreffendheid is de verandering ten opzichte van de baseline op 12 weken in SVC gemeten in rugligging, SVC (rugligging). Alle metingen van SVC voorafgaand aan de 12 weken worden in het statistische model opgenomen. SVC is het maximale volume lucht dat langzaam kan worden uitgeademd na een langzame maximale inhalatie.

* De ALSFRS-R wordt beoordeeld. De afgeleide variabelen zijn de scores van de 12 afzonderlijke items, de totale scores van elk onderdeel en de totale score van ALSFRS-R.

* Het samengestelde eindpunt 'Tijd tot respiratoir voorval' wordt gebruikt om de veranderingen in de SVC (rugligging) te valideren.

Deze variabele bestaat uit de volgende voorvallen:

* Minstens 1 punt afname in ademhalings functiescore 10, 11 of 12 van de ALSFRS-R

* Voldoen aan de 'geprotocoliseerde' criteria voor NIV: SVC (rugligging) * 50% voorspeld

* Starten van NIV (werkelijke start of poging tot starten van NIV)

* Invasieve mechanische beademing door intubatie of tracheostomie of overlijden

Tijd tot respiratoir voorval wordt bereikt wanneer er aan een van de 4 bovenstaande criteria voor het eerst wordt voldaan.

* CGI wordt gebruikt voor het beoordelen van de ernst van de klinische toestand van proefpersonen. De klinische toestand wordt beoordeeld door de proefpersonen zelf aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS).

*De perceptie van de intensiteit van dyspneu wordt beoordeeld aan de hand van de Borg CR10-schaal in rugligging en zithouding.

* De somnolentie overdag wordt beoordeeld aan de hand van ESS.

* De slaapkwaliteit en slaapverstoringen worden beoordeeld aan de hand van de PSQI.

* Het gebruik van middelen uit de gezondheidszorg en thuiszorg worden beoordeeld voor mogelijk later gebruik in farmaco-economische analyse.

* Andere beoordelingen: De status van de proefpersoon voor NIV-ondersteuning, invasieve mechanische beademing via intubatie of tracheostomie en de overleving worden bij alle bezoeken geregistreerd.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (PK): Er worden bloedstalen afgenomen voor het bepalen van de concentraties levosimendan, diens metabolieten OR-1855 en OR-1896 en riluzol in plasma.

Biomarkers: Er worden bloedstalen afgenomen voor verkennende biomarkeranalyses die mogelijk ondersteunende gegevens kunnen opleveren over de ziektestatus van de proefpersonen.

Farmacogenomica (PG): Alle proefpersonen staan een bloedstaal af voor het bepalen van hun acetylatiestatus (NAT-polymorfismen). Het DNA van proefpersonen die een afzonderlijke PG IC kregen, wordt bewaard om verkennend PG-onderzoek mogelijk te maken om te beoordelen of genetische polymorfismen verband houden

met de absorptie, de distributie, het metabolisme, de excretie, de

farmacodynamiek of de veiligheid van levosimendan.

Veiligheid: De veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van bijwerkingen (AE's),

vitale functies, 12-afleidingen-elektrocardiogrammen (ECG's), lichamelijke

onderzoeken, metingen van het gewicht, laboratoriumtests en door een

beoordeling van de suïcidaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

zie sectie 1.1 "background in the protocol"

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit wetenschappelijk onderzoek is het bevestigen dat levosimendan de ademhalingsfunctie kan verbeteren bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (ALS) in vergelijking met behandeling met placebo. De ademhalingsfunctie wordt gemeten aan de hand van de langzame vitale capaciteit (SVC) in rugligging. De werking van het medicijn zal vergeleken worden met een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof, een *nepmiddel*.

De secundaire doelstelling is het bevestigen dat levosimendan het functioneren van proefpersonen verbetert, gemeten aan de hand van de Revised ALS Functional Rating Scale (ALSF-R), de Clinical Global Impression (CGI), de Borg Category ratio 10 (CR10) schaal voor dyspneu, de Epworth Sleepiness scale (ESS) en de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). De laatste twee beoordelingsschalen zijn slaapbeoordelingsschalen waarin respectievelijk de somnolentie overdag en de slaapkwaliteit worden beoordeeld. Daarnaast worden de verdraagbaarheid en veiligheid van levosimendan bij ALS-patiënten op lange termijn beoordeeld: de beoordeling gebeurt over een periode van 48 weken blootstelling.

Andere doelstellingen: Voor het doel van mogelijke latere farmaco-economische analyse wordt het gebruik van specifieke thuiszorgmiddelen en ondersteunende hulpmiddelen gekwantificeerd. Deze omvatten zowel intramurale als poliklinische zorg evenals formele en informele thuiszorgbezoeken.

Verkennde doelstellingen: De plasmaconcentraties van levosimendan en de metabolieten OR-1855 en OR-1896 worden bepaald. Daarnaast wordt een farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) model voor de populatie onderzocht tussen blootstelling aan OR-1855 en OR-1896 en de doeltreffendheidsgerelateerde

eindpunten en hartfrequentie (HR). De plasmaconcentraties van riluzol worden ook bepaald. De effecten van levosimendan, OR-1855 en OR-1896 op dalconcentraties in plasma van riluzol worden geëvalueerd. De acetylatiestatus wordt bepaald voor alle proefpersonen om te beoordelen of dit de PD-respons van levosimendan beïnvloedt bij patiënten met ALS.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationalaal multicenteronderzoek met parallelle groepen. De proefpersonen worden toegewezen aan 2 parallelle groepen om levosimendan 1-2 mg dagelijks of placebo te ontvangen in een verhouding van 2:1. Er is een screeningbezoek, een baselinebezoek gevolgd door bezoeken in week 2, 4, 8, 12, 24, 36 en 48 en telefonische contacten tijdens week 18, 30 en 42. Er vindt een bezoek einde onderzoek plaats 14-25 dagen na de toediening van de laatste onderzoeksbehandeling bij elke patiënt. De totale duur van het onderzoek voor elke proefpersoon bedraagt ongeveer 51-52 weken, inclusief het bezoek einde onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Levosimendan 1 mg - capsule/Placebo Levosimendan - capsule De dagelijkse doses orale levosimendan bedragen 1-2 mg afhankelijk van de verdraagbaarheid (voornamelijk beoordeeld aan de hand van de hartfrequentie). Proefpersonen starten met een dosis van 1 mg ('s ochtends) gedurende 2 weken. De toediening van placebo (1 of 2 capsules per dag) is gebaseerd op dezelfde criteria als voor levosimendan.

Inschatting van belasting en risico

A: Interactie met andere geneesmiddelen of andere interacties

De patient moet het onderzoeksgeneesmiddel altijd ongeveer 1 uur voor het eten innemen, omdat voedsel invloed kan hebben op hoe het geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen. Andere geneesmiddelen die samen met levosimendan (ODM-109) worden ingenomen, kunnen de kans op ongewenste effecten verhogen. Het risico is afhankelijk van de hoeveelheid medicijnen die de patient elke dag inneemt, en hoelang de patient de medicijnen samen inneemt. Als de onderzoeksarts de patient voorschrijft om deze geneesmiddelen op gezette tijden samen in te nemen, moet de patient zich nauwgezet aan dat voorschrift houden. De patient moet rapporteren of hij/zij tijdens het onderzoek andere geneesmiddelen heeft ingenomen.

De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's van behandeling met levosimendan (ODM-109) zijn niet allemaal bekend, hoewel sommige ernstig kunnen zijn en soms moeten worden behandeld of extra worden onderzocht. In deze rubriek wordt beschreven hoe vaak bijwerkingen bij proefpersonen die werden behandeld met levosimendan (ODM-109) zijn opgetreden.

Zeer vaak: treft meer dan 1 op de 10 gebruikers:

- * Lichte tot matige hoofdpijn die ongeveer 2-3 dagen aanhoudt.
- * Versnelde hartslag.

Vaak: treft 1 tot 10 gebruikers op 100

- * Snel of onregelmatig kloppen van het hart.
- * Lichte daling in het aantal rode bloedcellen die kan leiden tot bloedarmoede, een aandoening waardoor u niet genoeg gezonde rode bloedcellen hebt om voldoende zuurstof naar de lichaamsweefsels te brengen. Als u bloedarmoede hebt, kunt u zich moe en zwak voelen.
- * Verminderde waarde voor kalium in het bloed. Kalium helpt om de elektrische prikkels naar de cellen in uw lichaam te brengen. Het is van cruciaal belang voor een goede werking van de cellen in de zenuwen en spieren, vooral de cellen van de hartspier.

Uit eerdere onderzoeken naar orale levosimendan (ODM-109) zijn geen verschijnselen van ernstigere onregelmatige hartslagen gebleken vergeleken met de placebobehandeling. De patient zal altijd nauwgezet worden gevolgd in het geval dat de patient een snel of onregelmatig kloppen van het hart ervaart, duizeligheid of bewustzijnsverlies.

Vanwege mogelijke geneesmiddelreacties kan de niet deelnemen aan dit onderzoek als de patient allergisch is aan of gevoelig voor levosimendan (ODM 109). Ernstige allergische reacties die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeldzaam. Die kunnen bestaan uit een gezwollen gezicht, lippen, mond en/of keel. Er kunnen andere risico's en ongemakken optreden die de patient nog niet bekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de onderzoeksarts te melden, ongeacht of de klacht volgens de patient te maken heeft met het onderzoek of niet.

In bijlage E van het ICF vind u de overige risico's en ongemakken

Contactpersonen

Publiek

Orion Corporation

Orionintie 1A
Espoo FI-02200
FI

Wetenschappelijk

Orion Corporation

Orionintie 1A
Espoo FI-02200
FI

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)

Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen met een diagnose van ALS, ziekte duur vanaf aanvang van de symptomen van 12-48 maanden, schriftelijke of mondelinge geïnformeerde toestemming verkregen van de proefpersoon. Leeftijd van minstens 18 jaar. In staat zijn om capsules van de onderzoeksbehandeling in te slikken en om, volgens het oordeel van de onderzoeker, naar verwachting dit te blijven kunnen tijdens het verloop van het onderzoek. SVC bij zitten tussen 60-90% van de voorspelde waarde voor de leeftijd, lengte en het geslacht bij het screeningbezoek. In staat om SVC in rugligging uit te voeren bij de screening en de baselinebezoeken.

Proefpersonen met of zonder riluzol. Bij gebruik van riluzol (elke dagelijkse dosis tot 100mg) moet de dosis minstens 4 weken voor het screeningbezoek stabiel zijn. De dosis mag niet worden gewijzigd tijdens het onderzoek. Dit mag niet worden gewijzigd tijdens het onderzoek. Als geen riluzol wordt gebruikt, Mogen de betreffende behandelingen niet worden gestart tijdens het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersoon bij wie andere oorzaken van neuromusculaire zwakte niet zijn uitgesloten.

Proefpersoon met een diagnose van een andere neurodegeneratieve ziekte (bv. de ziekte van Parkinson of de ziekte van Alzheimer).

Ondersteunde ademhaling van eender welk type binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of bij de screening.

Elk gebruik van een DPS-systeem (Diaphragm Pacing System) binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.

Elke vorm van stamcel- of gentherapie voor de behandeling van ALS.

Bekende overgevoeligheid voor levosimendan.

De toediening van levosimendan binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of vorige deelname in het actuele fase 3-onderzoek of een eerder onderzoek met orale levosimendan bij ALS-patiënten (LEVALS).

Elk gebruik van tirasemtiv of reldesemtiv binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningbezoek.

Deelname aan een klinisch onderzoek met eender welke experimentele behandeling binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van die behandeling (afhankelijk van wat het langst is) vóór het screeningbezoek.

Elk gebruik van botulinumtoxine binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.

Een geregistreerde diagnose of bewijs van een ernstige psychiatrische stoornis, significant afgenomen cognitie of klinisch aantoonbare dementie die kunnen interfereren met het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de onderzoeksprocedures.

Longziekte (bv. astma of COPD) waarvoor regelmatige behandeling is vereist.

Hemodynamisch significante niet-gecorrigeerde hartklepaandoening of hypertrofe cardiomyopathie of restrictieve cardiomyopathie.

Elk cardiovasculair voorval (bv. myocardinfarct, hartfrequentie, aritmie of beroerte) waarvoor ziekenhuisopname is vereist binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.

Voorgeschiedenis van torsade de pointes (TdP) of gediagnosticeerd met lang QT-syndroom.

Voorgeschiedenis van levensbedreigende ventriculaire aritmie, tenzij behandeld met betrouwbare methoden om recidief te voorkomen (bv. het plaatsen van een implanteerbare cardioverter-defibrillator [ICD] of katheterablatie).

Voorgeschiedenis van tweedegraads of derdegraads atrioventriculair (AV) blok of sinusknoopziekte indien niet behandeld met een pacemaker.

Hartfrequentie herhaaldelijk > 100 spm in het 12-afleidingen-ecg na 5 minuten rust tijdens de screening. Als de hartfrequentie > 100 spm is tijdens de eerste registratie, dient de tweede registratie te worden uitgevoerd na nogmaals 5 minuten rust om de hartfrequentie > 100 spm te bevestigen.

Systolische bloeddruk (SBD) < 90 mmHg tijdens de screening.

Kalium < 3,7 mmol/l of > 5,5 mmol/l bij de screening.

Ernstige nierfunctiestoornis (Creatinine klaring < 30 ml/min bij screening), creatinine > 170 μ mol/l bij de screening of bij dialyse.

Bloedhemoglobine < 10 g/dl bij de screening of bloeddonatie of verlies van significante hoeveelheid bloed binnen 60 dagen vóór het screeningbezoek.

Klinische significante afgenomen leverfunctie, volgens het oordeel van de onderzoeker.

Body Mass Index (BMI) $\geq 18,5$ kg/m² (BMI = gewicht/lengte²).

Vrouwen die borstvoeding geven of in de vruchtbare leeftijd zonder een negatieve zwangerschapstest en zonder een akkoord een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken (bv. orale hormonale anticonceptiemiddelen geassocieerd met remming van ovulatie, intra-uteriene apparaten en langwerkende progestinemiddelen), indien seksueel actief tijdens het onderzoek en tot 1 maand na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. Vrouwen die postmenopauzaal zijn (1 jaar sinds de laatste menstruatiecyclus), chirurgisch gesteriliseerd zijn of die een hysterectomie hebben ondergaan, worden beschouwd als onvruchtbaar en kunnen worden ingeschreven.

Een patiënt die door de onderzoeker als actief suïcidaal wordt beschreven tijdens 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.

Patiënten met bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

Elke andere klinisch significante cardiovasculaire, gastro-intestinale, lever-, nier-, neurologische of psychiatrische aandoening of elke andere ernstige gelijktijdige ziekte die, volgens het oordeel van de onderzoeker, de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden of een gezondheidsrisico betekenen voor de proefpersoon als hij/zij deelneemt aan het onderzoek.

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:	14-11-2018
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simdax
Generieke naam:	Levosimendan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2020
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
EudraCT	EUCTR2017-002754-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03505021
CCMO	NL64706.041.18