

# Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van reldesemtiv bij patiënten met amyotrofe lateraal sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 01-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van deze studie is om na te gaan of het nieuwe geneesmiddel reldesemtiv werkzaam en veilig is bij patiënten met ALS. De primaire doelstelling is beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op functionele uitkomsten bij ALS. De...

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt              |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52262

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

COURAGE-ALS

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

ALS, Amyotrofische Lateraal Slerose

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Cytokinetics Inc

**Overige ondersteuning:** Cytokinetics Inc

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ALS, Amyotrofische Lateraal Sclerose, reldesemtiv

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: verandering in de totale ALSFRS-R-score van baseline tot week 24.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Gecombineerde beoordeling van verandering in de totale ALSFRS-R-score, tijd tot aanvang van ademhalingsinsufficiëntie, en overlevingsduur tot week 24
- Verandering in de procentuele voorspelde geforceerde vitale longcapaciteit (FVC) van baseline tot week 24
- Verandering in de totale ALSAQ-40-score van baseline tot week 24
- Verandering in de handgreepkracht (gemiddelde van beide handen) van baseline tot week 24.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Reldesemtiv, een snelleskeletspiertroponineactivator (fast skeletal muscle troponin activator, FSTA), wordt onderzocht als potentiële behandeling om de afname van de skeletspierfunctie bij patiënten met ALS te vertragen. Dit hoofdonderzoek met reldesemtiv wordt uitgevoerd onder ALS-patiënten en is opgezet om het effect van reldesemtiv op functionele uitkomsten tijdens een behandeling van maximaal 48 weken te beoordelen. Uit het eerste onderzoek met reldesemtiv onder ALS-patiënten (FORTITUDE-ALS [CY 5022]) na 12 weken toediening is gebleken dat patiënten op alle doses reldesemtiv doorgaans minder achteruitgingen dan patiënten op placebo wat betreft de langzame vitale longcapaciteit (SVC) en ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), waarbij de verschillen na verloop van tijd groter en klinisch betekenisvol werden. De resultaten ondersteunen de verdere ontwikkeling in een klinisch onderzoek met een langere toedieningsduur.

## Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om na te gaan of het nieuwe geneesmiddel reldesemtiv werkzaam en veilig is bij patiënten met ALS.

De primaire doelstelling is beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op functionele uitkomsten bij ALS.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op gecombineerde functionele en overlevingsuitkomsten bij ALS
- Beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op de ademhalingsfunctie
- Beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op de kwaliteit van leven
- Beoordeling van het effect van reldesemtiv versus placebo op de handgreepkracht

Tevens heeft de studie tot doel de farmacokinetiek van reldesemtiv na te gaan.

## Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar reldesemtiv bij patiënten van 18 tot 80 jaar met ALS.

De screenings- en kwalificatieperiode voor het onderzoek zal niet langer dan 14

dagen duren. Ongeveer 555 geschikte ALS-patiënten worden gerandomiseerd (2:1) naar reldesemtiv of placebo (gestratificeerd naar gebruik/niet-gebruik van riluzol en gebruik/niet-gebruik van edaravon) gedurende de eerste 24 weken (dubbelblinde, placebogecontroleerde periode) in de volgende dosering:

- 300 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een totale dagelijkse dosis (TDD) van 600 mg
- placebo tweemaal daags

Aan het einde van de dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 24 weken worden de patiënten overgezet naar de werkzamestofperiode, waarin alle patiënten gedurende 24 weken reldesemtiv in de volgende dosering krijgen toegediend:

- 300 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een TDD van 600 mg voor patiënten bij wie de dosis in de 24 weken van geblindeerde toediening niet omlaag werd getitreerd
- 150 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een TDD van 300 mg voor patiënten bij wie de dosis in de 24 weken van geblindeerde toediening om welke reden dan ook omlaag werd getitreerd

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

gedurende de eerste 24 weken (dubbelblinde, placebogecontroleerde periode) in de volgende dosering: • 300 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een totale dagelijkse dosis (TDD) van 600 mg • placebo tweemaal daags Aan het einde van de dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 24 weken worden de patiënten overgezet naar de werkzamestofperiode, waarin alle patiënten gedurende 24 weken reldesemtiv in de volgende dosering krijgen toegediend: • 300 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een TDD van 600 mg voor patiënten bij wie de dosis in de 24 weken van geblindeerde toediening niet omlaag werd getitreerd • 150 mg reldesemtiv tweemaal daags voor een TDD van 300 mg voor patiënten bij wie de dosis in de 24 weken van geblindeerde toediening om welke reden dan ook omlaag werd getitreerd.

### **Inschatting van belasting en risico**

lichamelijk onderzoek 2x

gewicht, BMI 8x

neurologisch onderzoek 3x

ecg 5x

bloed- en urineonderzoek 17x

longfunctietesten 16x

spierkrachttesten 8x

vragenlijsten 15x

Bij deelname aan mogelijke PK sub-studie: 7bloedmonsters extra

## 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)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannen of vrouwen in de leeftijd van 18 tot en met 80 jaar
- Diagnose familiale of sporadische ALS (gedefinieerd als een ziektebeeld dat voldoet aan de met laboratoriumonderzoek ondersteunde criteria voor mogelijke ALS, waarschijnlijke ALS of zekere ALS volgens de criteria van de World Federation of Neurology El Escorial, gepubliceerd in 2000 [Brooks 2000]). Patiënten die voldoen aan de criteria voor mogelijke ALS komen in aanmerking als ze verschijnselen van lagere motorische neuronen hebben; patiënten die alleen verschijnselen van hogere motorische neuronen hebben, komen niet in

aanmerking.

- Eerste symptoom van ALS  $\leq 24$  maanden vóór screening. De kwalificerende eerste symptomen van ALS zijn beperkt tot manifestaties van zwakte in de extremiteiten, bulbaire spieren of ademhalingsspieren. Geïsoleerd voorkomende krampen, fasciculaties of vermoeidheid dienen niet als eerste symptoom van ALS te worden beschouwd.
- Totale ALSFRS-R-score  $\leq 44$  bij screening. Patiënten met een totale score van 45 of hoger mogen  $60 \pm 7$  dagen na de oorspronkelijke screeningsdatum opnieuw worden gescreend en geschikt worden bevonden als de totale ALSFRS-R-score  $\leq 44$  is of als de score 2 of meer punten lager is dan bij de eerste screening. Dergelijke patiënten moeten op het moment van herscreening nog steeds aan alle andere inclusie-/exclusiecriteria voldoen.
- FVC rechtstreeks  $\geq 65,0\%$  van de voorspelde waarde voor leeftijd, lengte, geslacht en etniciteit bij screening volgens de Global Lung Initiative-vergelijking
- In staat om reproduceerbare longfunctietests uit te voeren, gedefinieerd als in staat om bij screening FVC uit te voeren waarbij een variabiliteit tussen de 2 hoogste ruwe waarden van minder dan 10% met een maximum van 5 testen is toegestaan. De FVC-resultaten bij screening moeten vóór randomisatie in het centrale beoordelingsproces worden beoordeeld en goedgekeurd.
- Moet voorafgaand aan de screening gedurende  $\geq 30$  dagen riluzol hebben gebruikt of geen riluzol hebben gebruikt gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening
- Moet op het moment van de screening ten minste 2 cycli edaravon hebben afgerond of geen edaravon hebben ontvangen gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening
- In staat hele tabletten in te slikken op het moment van screening
- Klinische laboratoriumbevindingen die binnen het normale bereik vallen of, indien buiten het normale bereik, die door de onderzoeker niet als klinisch significant worden beschouwd, behalve zoals specifiek aangegeven als laboratoriumexclusie

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eGFR<sub>Cr</sub> en eGFR<sub>CysC</sub> < 45,0 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> bij screening
- Eiwit-creatinineratio in urine > 1 mg/mg (113 mg/mmol) bij screening
- Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) ≥ 3 maal de bovengrens van de normale waarden (ULN)
- Totaal bilirubine, direct of indirect bilirubine boven de ULN
- Cognitieve achteruitgang, gerelateerd aan ALS of anderszins, waardoor de

patiënt niet goed in staat is om de onderzoeksprocedures te begrijpen en/of zich hieraan te houden en geïnformeerde toestemming te geven

- Andere medisch significante neurologische aandoeningen die de beoordeling van de symptomen, klachten of progressie van ALS kunnen verstoren
- De aanwezigheid bij screening van een medisch significante hart-, long-, maag-darm- of skeletspieraandoening of psychische stoornis die het vermogen van de patiënt om zich aan de onderzoeksprocedures te houden nadelig kan beïnvloeden of de interpretatie van klinische veiligheids- of werkzaamheidsgegevens kan verstoren
- Heeft een tracheostoma

## 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: | 19-01-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | nvt          |
| Generieke naam: | reldesemtiv  |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 01-09-2021       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 25-11-2021       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 10-06-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 11-07-2022       |
| 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  | EUCTR2020-004040-29-NL |
| CCMO     | NL77133.041.21         |