

Een fase 2, multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie ter evaluatie van de veiligheid en effectiviteit van CORT113176 (Dazucorilant) bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (DAZALS)

Gepubliceerd: 07-06-2022 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514082-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit fase 2 onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van dazucorilant te onderzoeken in de beoogde ALS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53408

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAZALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Neurodegeneratief syndroom, Ziekte van zenuwcellen die spieren aansturen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Corcept Therapeutics

Overige ondersteuning: Corcept Therapeutics Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische laterale sclerose (ALS), Dazucorilant, Effectiviteit, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat met betrekking tot effectiviteit:

- Verandering tussen baseline en week 24 in de ALS Functional Rating

Scale-Revised (ALSFRS-R) totale score.

Primaire uitkomstmaat met betrekking tot veiligheid:

- Incidentie van AE's, SAE's, behandelingsgerelateerde AE's, AE's naar ernst en sterfgevallen als gevolg van AE's.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering tussen baseline en week 24 in spierkracht (beoordeeld met hand dynamometer).

- Verandering tussen baseline en week 24 in:

* Percentage Slow Vital Capacity

* EQ-5D-5L.

- Tijd tot overlijden
- Tijd tot ademhalingsondersteuning >22 uur per dag gedurende 7 dagen.
- Tijd tot overlijden of tijd tot ademhalingsondersteuning >22 uur per dag

gedurende 7 dagen.

- Gecombineerde beoordeling van functie en overleving (CAFS).
- Plasmastalen voor farmacokinetische (PK) analyse zullen worden verkregen in een speciale PK-substudie bij een subset (~20%) van patiënten tijdens het bezoek van week 3. De AUC en Cmax van dazucorilant zullen worden gerapporteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een zeldzame en dodelijke aandoening met onvoldoende behandelopties. Het wordt gekenmerkt door progressieve degeneratie van motorneuronen in zowel de hersenen als het ruggenmerg en leidt tot progressieve spierzwakte, meedogenloze invaliditeit en, in het algemeen, de dood binnen 3-5 jaar vanaf het begin van de symptomen. Er zijn beperkte farmacologische opties bij ALS en deze zijn vooral gericht op symptomatische behandeling. Het enige bestaande, geautoriseerde middel voor de behandeling van ALS in de Europese Unie is Riluzol.

Dazucorilant is geselecteerd voor ontwikkeling gebaseerd op veelbelovende resultaten in muismodellen van ALS. Werkzaamheid is aangetoond in de Wobbler-muis, een algemeen erkend model van ALS. Toediening van dazucorilant gedurende 21 dagen verbeterde veel aspecten van de ziekte bij deze muizen, inclusief het verminderen van atrofie van de voorpoot, het overwinnen van de verminderde prestaties in de rotarod-test, en het remmen van neurodegeneratie en ontsteking.

In de fase 1 studies met dazucorilant zijn geen significante veiligheidsrisico's gevonden en de meest gevonden bijwerkingen van dazucorilant waren maag-darmklachten, hoofdpijn en rugpijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514082-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit fase 2 onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van dazucorilant te onderzoeken in de beoogde ALS patiëntenpopulatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, parallel-arm, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde, dubbel-blinde studie. Volwassenen die aan alle in- en exclusiecriteria voldoen zullen worden gerandomiseerd in een van de drie behandelarmen in een 1:1:1 ratio. In de 24 weken dubbel-blinde behandelingsperiode zullen patiënten gerandomiseerd worden om 150 mg te krijgen van CORT113176, 300 mg CORT113176, of een overeenkomende placebo eenmaal daags gedurende 24 weken. Randomisatie zal worden gestratificeerd op voorafgaand gebruik van ALS medicijnen riluzol en/of edaravone (ja/nee) en regio van aanvang van de ziekte (bulbair/anders). Studievizites zullen eens in de drie weken plaatsvinden. Visites in week 9, 15 en 21 tijdens de behandelingsperiode zijn op afstand en telefonisch.

Patiënten die hebben deelgenomen aan de dubbel-blinde behandelingsperiode (d.w.z. alle bezoeken hebben voltooid) komen in aanmerking voor deelname aan een 132-weeken durende open-label extension (OLE) studie. Deelname aan de OLE studie is vrijwillig en er dient opnieuw informed consent getekend te worden door de deelnemer. Patiënten die ervoor kiezen om deel te nemen aan de OLE moeten geïncubeerd worden binnen 28 dagen na het bezoek in week 24 van de dubbel-blinde periode. Bezoeken aan de kliniek zullen plaatsvinden bij baseline en in OLE-week 4, 12, 24, 36, 52, 68, 84, 100, 116. Telefonische bezoeken zullen plaatsvinden in week 8, 16 en 20. Er zal 4 weken na het einde van de behandelperiode in de OLE (OLE-week 136) een telefonisch vervolgbezoek plaatsvinden voor het verzamelen van veiligheidsinformatie.

Patiënten die de dubbel-blinde behandelperiode voltooien en die ervoor kiezen om niet deel te nemen aan de OLE studie, komen in de follow-up periode van 132 weken. Patiënten worden 4, 12, 24, 48, 74, 96, 120 en 132 weken na de behandeling telefonisch gecontacteerd voor het verzamelen van veiligheidsinformatie en follow-up informatie op lange termijn.

Indien een patiënt deelneemt aan de gerandomiseerde, dubbelblinde studie en de OLE, zou de maximale duur van de deelname van een patiënt dus 168 weken bedragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 om eenmaal daags CORT113176 150 mg, CORT113176 300 mg, of placebo in te nemen. Alle patiënten, ongeacht de arm waarin ze gerandomiseerd zijn, zullen één dosis (overeenkomend met 4 capsules/dosis) per dag innemen. Het studiegeneesmiddel wordt eenmaal daags oraal toegediend met voedsel en 240 ml water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzochte geneesmiddel kan bijwerkingen hebben. Het kan niet worden uitgesloten dat er bijwerkingen ontstaan die ernstig, langdurend of blijvend zijn. Alle mogelijkheden zullen worden gebruikt om enig discomfort zo minimaal

mogelijk te houden. Deze bijwerkingen zijn gevonden in voorgaand onderzoek met dazucorilant:

- buikpijn (bij ongeveer drie op de tien vrijwilligers)
- abdominaal ongemak (bij ongeveer vier op de tien vrijwilligers)
- rugpijn (bij ongeveer twee op de tien vrijwilligers)
- obstipatie (bij ongeveer een op de tien vrijwilligers)
- diarree (bij ongeveer een op de tien vrijwilligers)
- indigestie, oftewel spijsverteringsklachten (bij ongeveer een op de tien vrijwilligers)
- hoofdpijn (bij ongeveer zeven op de tien vrijwilligers)
- afname van het aantal bloedplaatjes bij minder dan een op de tien vrijwilligers) tijdens de behandelingsperiode.

De onderzoeksmedicatie kan ook bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten.

Andere nadelen zijn mogelijke nadelige gevolgen naar aanleiding van de metingen tijdens het onderzoek. Daarnaast wordt de deelnemer gevraagd om tijd te investeren in de studie, het ziekenhuis te bezoeken voor studievizites en onderzoeksprocedures te ondergaan.

Meedoen aan dit onderzoek kan medische voordelen met zich meebrengen, maar zeker is dat niet. Met deelname kan de deelnemer artsen helpen om meer inzicht te krijgen in de veiligheid van het onderzoeksmiddel en in hoe goed het werkt bij de behandeling van ALS. Dit kan in de toekomst waardevol zijn voor nieuwe patiënten met ALS.

Contactpersonen

Publiek

Corcept Therapeutics

Commonwealth Drive 149
Menlo Park, California 94025
US

Wetenschappelijk

Corcept Therapeutics

Commonwealth Drive 149
Menlo Park, California 94025
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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar met ALS volgens de definitie van de Gold Coast criteria.
2. Patiënten met sporadische of familiale ALS met een risico op ALS-progressie gekenmerkt door een ENCALS-risicoprofielscore ≥ -6 en ≤ -3 .
3. Door de toezichthoudende autoriteiten goedgekeurde therapieën voor de behandeling van ALS zijn toegestaan. Indien ze riluzol, edaravon en/of natriumfenylbutyraat en taurursodiol innemen, moeten zij een stabiele dosis riluzol gedurende ≥ 30 dagen, edaravon gedurende ≥ 60 dagen en/of een onderhoudsdosis natriumfenylbutyraat en taurursodiol gedurende ≥ 30 dagen vóór de screening hebben ingenomen.
4. Medisch in staat om de studieprocedures te ondergaan en zich te houden aan het
bezoekschema op het moment van deelname aan de studie, zoals bepaald door de Onderzoeker.
5. In staat het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen; bereid en in staat
zich kunnen houden aan geplande bezoeken, behandelplannen, laboratoriumtests en andere studie-evaluaties en procedures.
6. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven.
7. Mannelijke patiënten en vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten akkoord gaan
om een zoals in het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de screening en tijdens het onderzoek tot 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van een klinisch significante niet-ALS neurologische aandoening, inclusief, maar niet beperkt tot, spierdystrofie, spinale stenose, perifere neuropathie, erfelijke neuropathie*, de ziekte van Alzheimer, cervicale spondylose, ziekte van Parkinson, Lewy body dementie, vasculaire dementie, de ziekte van Huntington, epilepsie, beroerte, multiple sclerose, multifocale motorische neuropathie, diabetische neuropathie, hersentumor of hersen infectie/abces. 2. Niet in staat om capsules door te slikken. 3. Aantal bloedplaatjes $<150.000/\text{mm}^3$. 4. Nierfunctiestoornis aangegeven door $\text{eGFR} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. 5. Humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of een huidige chronische/actieve infectie met het hepatitis C-virus of het hepatitis B-virus, inclusief patiënten met chronische of actieve hepatitis B, zoals gediagnosticeerd door serologische tests. 6. Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden die niet bereid of in staat zijn om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf de screening en tijdens de studie tot 28 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel. 7. Bekende leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B of C). 8. Geschiedenis van hartfalen klasse III/IV (volgens de New York Heart Association). 9. Op het moment van Screening, elk gebruik van niet-invasieve beademing (NIV), bijv. continue positieve luchtdruk [CPAP], niet-invasieve bi-level positieve luchtdruk [NPPV] of niet-invasieve volumeventilatie [NVV] voor elk dagdeel, of mechanische ventilatie via tracheostomie of enige vorm van zuurstofsuppletie. 10. Elke vorm van kanker binnen de 5 jaar vóór de eerste dosis in deze studie (met uitzondering van basaalcel- en/of plaveiselcelkanker van de huid die volledig is behandeld en zonder bewijs van lokale recidief of metastase). 11. Geschiedenis van andere klinisch significante cardiovasculaire, renale, lever, endocrien, metabolisch, respiratoir, gastro-intestinaal (GI), bloeding, auto-immuunziekte, neurologische, psychiatrische stoornis of instabiele medische aandoening (anders dan ALS), zoals beoordeeld door de onderzoeker. 12. Geschiedenis en/of symptomen van bijnierinsufficiëntie. 13. Abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $>3 \times$ bovengrens van normaal (ULN). 14. QTcF-interval gebaseerd op het gemiddelde van 2 ECG's van $>450 \text{ ms}$, voor mannen en $>470 \text{ ms}$ voor vrouwen. 15. Geschiedenis van aanvullende risicofactoren voor torsades de pointes (bijv hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van het lange-QT-syndroom). 16. Positieve nasofaryngeale PCR-test voor SARS-CoV-2 op dag -1 of binnen 8 weken voor screening. 17. Voortdurend gebruik van een sterke CYP3A4-remmer/-inductor of een andere medicatie met een smalle therapeutische index die overwegend wordt gemetaboliseerd door CYP2C8. 18. Het nemen of hebben gebruikt van een sterke CYP3A-inductor binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden indien langer) vóór screening, of een sterke CYP3A-remmer binnen 14 dagen voor screening. 19. Huidige of verwachte benodigdheid, naar het oordeel van de Onderzoeker, van een diafragma-stimulatiesysteem (DPS) tijdens de onderzoeksperiode. 20. Een levend of verzwakt vaccin ontvangen binnen 30 dagen,

voór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Uitzonderingen kunnen van toepassing zijn van geval tot geval, als deze geacht niet te interfereren met de doelstellingen van het onderzoek, zoals overeengekomen door de PI en de Corcept Medische Monitor. 21. Gebruikt momenteel glucocorticoiden of heeft een voorgeschiedenis van regelmatige systemische gebruik van glucocorticoiden in elke dosering in de afgelopen 12 maanden of 3 maanden voor geïnhaleerde producten voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. (Patiënten die het gebruik van glucocorticoiden hebben gestopt moeten een alternatieve optie hebben als hun conditie verslechtert tijdens het onderzoek.) 22. Deelname aan een klinische proef voor ALS met kleine moleculen binnen 30 dagen van de screening, of behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel (inclusief via programma's voor compassievol gebruik), biologische agens, of apparaat binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van onderzoeksmiddel, welke langer is. Voorafgaande behandeling met een small interfering RNA, stamceltherapie of gentherapie is ten allen tijde niet toegestaan in de geschiedenis van de patiënt. 23. Instabiel of slecht gecontroleerd comorbide ziekteproces van welk orgaan dan ook dat momenteel een actieve behandeling vereist of waarschijnlijk een aanpassing van de behandeling tijdens het onderzoek zal vereisen. 24. Eerdere blootstelling of behandeling met glucocorticoidreceptor modulatoren of antagonisten. 25. Geschiedenis van overgevoeligheid of ernstige reactie op de studiemedicatie hulpstoffen. 26. Naar de mening van de onderzoeker niet mogen deelnemen aan het onderzoek of mogelijk niet in staat is om geïnformeerde toestemming te geven of het onderzoek te volgen volgens schema. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, de aanwezigheid van instabiele psychiatrische ziekte, cognitieve stoornis, dementie of middelenmisbruik binnen 2 jaar voorafgaand aan screening. 27. Is een familielid van een van de medewerkers van de Sponsor, de Onderzoeker, of het locatiepersoneel dat rechtstreeks aan het onderzoek werkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 15-11-2022
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Dazucorilant

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2024
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
CTIS	CTIS2024-514082-19-00

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2021-005611-31-NL

NL80995.041.22