

Een fase IIIb, open-label verlengingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMX0035 tot en met 108 weken bij volwassen deelnemers met amyotrofe laterale sclerose (ALS) die eerder hebben meegedaan aan onderzoek A35-004 (PHOENIX)

Gepubliceerd: 11-10-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling van ALS met AMX0035.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase IIIb-onderzoek naar AMX0035 voor de behandeling van ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Neurodegeneratief syndroom, Ziekte van zenuwcellen die spieren aansturen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amylyx Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Amylyx;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMX0035, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met AMX0035 op de lange termijn, gebaseerd op de incidentie van alle bijwerkingen, bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling of terugtrekking uit het onderzoek en alle ernstige bijwerkingen bij deelnemers die zijn behandeld met AMX0035

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de impact van langdurige behandeling met AMX0035 op de overleving gebaseerd op: 1. Algehele overleving op basis van mortaliteit ongeacht de oorzaak 2. Beademingsvrije overleving (gedefinieerd als overlijden, tracheostomie voor ademnood of permanente niet-invasieve beademing [>22 uur per dag gedurende 7 opeenvolgende dagen]) Het beoordelen van de impact van langdurige behandeling met AMX0035 op metingen van de ALS-functie en belangrijke gebeurtenissen met betrekking tot de ziekteprogressie gebaseerd op:

1. Verandering ten opzichte van baseline in ALSFRS-R-score na 108 weken
2. Beoordeling van het incidentiecijfer van de volgende significante ALS-levensgebeurtenissen over een periode van 108 weken: a) Tracheostomie voor

beademing b) Tracheostomie voor uitscheidingsbeheer c) Permanente beademing (PAV, Permanent Assisted Ventilation) [gedefinieerd als >22 uur per dag mechanische beademing gedurende meer dan een week (7 dagen)]. De datum waarop de PAV wordt opgestart, is de eerste van de zeven dagen. d) Plaatsing van een voedingssonde en klinisch significante (d.w.z. waarvoor een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp nodig is) complicatie/interventie (bijv. verplaatsing, vervanging, complicaties die een chirurgische ingreep vereisen). e) Plaatsing van een infuuspoot (in de subgroep van patiënten die gelijktijdig intraveneus edaravon ontvangen) en klinisch significante (d.w.z. waarvoor een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp nodig is) complicatie/interventie (bijv. trombose, bloeding, infectie, vervanging). f) Incidentie en duur van ziekenhuisopnames die meer dan 24 uur duren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ALS is een zeer ernstige en dodelijke aandoening die wordt gekenmerkt door progressieve degeneratie van de bovenste en onderste motorische neuronen. Klinisch wordt ALS gekenmerkt door spierzwakte en functionele achteruitgang. 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 riluzole.

Resultaten van eerdere fase II onderzoek bij ALS-patiënten waarbij AMX0035 werd toegediend voor 24 weken, toonden het potentieel van AMX0035 voor de behandeling van ALS aan. AMX0035 toonde, als toevoeging op de standaard behandeling, statistisch significante en klinisch relevante voordelen op een gevalideerde uitkomstmaat van functioneren (ALS Functional Rating Scale - Revised [ALSFRRS-R]), waardoor deelnemers langer onafhankelijk bleven. Ook de secundaire eindpunten longfunctie en

spierkracht bleken in vergelijkbare omvang, maar niet significant, beter vergeleken met de placebogroep. Er zijn geen significante veiligheidsrisico's gevonden en de meest gevonden bijwerkingen van AMX0035 waren diarree en misselijkheid.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling van ALS met AMX0035.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase IIIb open label extension studie. Volwassenen met klinisch definitief of klinisch waarschijnlijke ALS diagnose, die aan alle in- en exclusiecriteria voldoen, zullen AMX0035 ontvangen. Alle deelnemers krijgen open-label behandeling met AMX0035, te beginnen op dag 1 met tweemaal daags een orale dosis (eenmaal *s ochtends en eenmaal *s avonds) zolang het onderzoek duurt. Na het baselinebezoek (dag 1) komen de ingeschreven deelnemers om de 12 weken ($\pm$ 2 weken) langs tot week 108 of het bezoek voor einde behandeling (EB), gevolgd door een veiligheidsfollow-up ongeveer 28 dagen na de laatste dosis. Een follow-upbeoordeling voor de overleving wordt om de 12 weken na het EB-bezoek gedaan tot het moment van overlijden of het einde van het onderzoek (EO).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers krijgen een orale (of via een voedingssonde) behandeling met AMX0035 (een vaste dosiscombinatie van fenylbutyraat en taurursodiol). Alle deelnemers nemen 2 zakjes per dag in (één dosis >s morgens en één dosis >s avonds) te beginnen op dag 1, gedurende het onderzoek (voor het geval tweemaal per dag slecht wordt verdragen staat in paragraaf 6.3 meer informatie over dosisonderbrekingen en -verlagingen). AMX0035 wordt door Amylyx geleverd in de vorm van een kartonnen doos met daarin zakjes voor eenmalig gebruik voor ongeveer 1 maand. Elk zakje AMX0035 bevat werkzame stoffen in een poederformulering met 3 g fenylbutyraat en 1 g taurursodiol. Het poeder AMX0035 wordt met water gemengd en oraal (of via een voedingssonde) ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Er kunnen bijwerkingen optreden na gebruik van AMX0035. Het kan niet worden uitgesloten dat er geen bijwerkingen ontstaan die ernstig, langdurig of blijvend zij. Alle mogelijkheden zullen worden gebruikt om ongemak minimaal te houden. De volgende bijwerkingen zijn gevonden bij patiënten die AMX0035 gebruiken, in voorgaande studies (komt bij 1 van de 10, of meer, voor):

- Diarree
- Constipatie

- Misselijkheid
 - Spierzwakte
 - Vallen
 - Hoofdpijn
 - Duizeligheid
 - Virale infectie van het bovenste ademhalingsstelsel
- De meest voorkomende bijwerkingen van AMX0035 bij ALS patiënten zijn diarree en misselijkheid (ongeveer 1 op de 5 mensen).
Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen veroorzaken die op dit moment onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Amylyx Pharmaceuticals Inc.

Thorndike St. 43
Cambridge MA 02141
US

Wetenschappelijk

Amylyx Pharmaceuticals Inc.

Thorndike St. 43
Cambridge MA 02141
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. Eerdere deelname aan onderzoek A35-004 (PHOENIX), inclusief afronding van de gerandomiseerde gecontroleerde fase tot en met week 48 (dit tijdstip kan op het moment van screening in de toekomst liggen). Deelnemers die de gerandomiseerde gecontroleerde fase tot en met week 48 niet hebben afgerond vanwege medische oorzaken, kunnen per geval worden opgenomen, in overleg met de opdrachtgever.

2. In staat om geïnformeerde toestemming te verlenen. 3. In staat en bereid om de onderzoeksprocedures te volgen, inclusief bezoeken aan het onderzoekscentrum, bezoeken op afstand en vereisten voor het melden van de overlevingsstatus. 4. Vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. niet postmenopauzaal gedurende minstens een jaar of chirurgisch gesteriliseerd) moeten ermee akkoord gaan om een adequate anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis AMX0035. a. 12 maanden van spontane amenorroe of 6 maanden van spontane amenorroe met een FSH-gehalte in het serum van >40 mIU/ml of 6 weken na chirurgische bilaterale oöförectomie met of zonder hysterectomie. b. Aanvaardbare anticonceptiemethoden voor gebruik in dit onderzoek zijn: Hormonale methoden, zoals anticonceptiepillen, -pleisters of -injecties, vaginale ring of hormoonstaafjes. Barrièremethoden (zoals condoom of pessarium) in combinatie met spermicide (zaaddodend(e) schuim, crème of gel). Koper- of hormoonspiraaltje. Onthouding (geen heteroseksuele seks). Slechts een partner hebben die chirurgisch steriel is (mannen) of die niet zwanger kan worden (vrouwen). 5. Vrouwen mogen niet zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis AMX0035. 6. Mannen moeten ermee akkoord gaan om anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis AMX0035. 7. Mannen mogen niet van plan zijn om een kind te verwekken of om sperma te doneren tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis AMX0035.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende allergie voor fenylbutyraat of galzouten. 2. Afwijkende leverfunctie, gedefinieerd als een bilirubinegehalte en/of aspartaataminotransferasegehalte (AST) en/of alanine-aminotransferasegehalte (ALT) >5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (verkregen binnen 12 weken na de eerste dosis). 3. Nierinsufficiëntie, gedefinieerd door een eGFR van <60 ml/min/1,73m² (verkregen binnen 12 weken na de eerste dosis). 4. Zwangere vrouwen of vrouwen die momenteel borstvoeding geven. 5. Bestaande ernstige galziekte die ertoe kan leiden dat de onderzoeker een obstructie van de galwegen vermoedt, waaronder bijvoorbeeld actieve cholecystitis, primaire

galcirrose, scleroserende cholangitis, galblaaskanker, galblaasgangreen of galblaasabces. 6. Voorgeschiedenis van hartfalen klasse III/IV (volgens de New York Heart Association - NYHA). 7. Deelnemer die zijn of haar zoutinname ernstig moet beperken en voor wie de aanvullende zoutinname als gevolg van de behandeling naar het oordeel van de onderzoeker een risico zou inhouden. 8. Aanwezigheid van een onstabiele psychiatrische ziekte, cognitieve stoornis, dementie of middelenmisbruik, waardoor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker niet in staat is om geïnformeerde toestemming te verlenen. 9. Klinisch significante onstabiele medische aandoening (naast ALS) (bijv. cardiovasculaire instabiliteit, systemische infectie, onbehandelde schildklierdisfunctie, ernstige afwijking in laboratoriumtests of klinisch significante veranderingen in het elektrocardiogram [ECG]) die naar het oordeel van de onderzoeker een risico zou inhouden voor de deelnemer als hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen. 10. Momenteel opgenomen in een ander onderzoek (met uitzondering van onderzoek A35-004 (PHOENIX)) waarin het gebruik van een experimentele therapie wordt onderzocht (of binnen 5 plasmahalfwaardetijden) voor de eerste dosis bij het baselinebezoek. 11. Implantatie van een diafragma-pace-maker (Diaphragm Pacing System, DPS). 12. Momenteel of in de afgelopen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden, indien dat langer is) in behandeling vanaf de eerste dosis bij het baselinebezoek of geplande blootstelling tijdens de behandelperiode aan verboden geneesmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-01-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fenylbutyraat en Taurursodiol
Generieke naam:	Fenylbutyraat en Taurursodiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024
Soort:	Amendement

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	EUCTR2022-002348-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03488524
CCMO	NL82383.100.22