

Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3 studie naar het effect van Triumeq in Amyotropische Laterale Sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 14-04-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517054-94-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van deze studie is om de werkzaamheid van Triumeq versus placebo te beoordelen op de algehele overleving,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54227

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lighthouse II

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting TRICALS Foundation

Overige ondersteuning: Stichting TRICALS Foundation;Ulla-Carin Lindquist Foundation and

the NIHR. ,Viiv healthcare.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische laterale sclerose, Neurodegeneratieve ziekte, Triumeq

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de totale overleving, gedefinieerd als tijd tot sterfte ongeacht de oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

1. Gecombineerde beoordeling van overleving en metingen van het dagelijks functioneren met behulp van de ALSFRS-R totaalscore (CAFS)
2. Dagelijks functioneren volgens de ALSFRS-R totaalscore
3. Ademhalingsfunctie gemeten aan de hand van langzame vitale capaciteit (SVC) (% voorspeld van normaal volgens de GLI-2012 referentiestandaard.
4. Plasma creatinine niveaus
5. Klinisch ziektestadium, gedefinieerd als de gemiddelde tijd doorgebracht in elk stadium van de King's Staging Scale en de ALS Milano-Torino stadiëringssystemen (MITOS, afgeleid van ALSFRS-R).
6. Veiligheid op basis van veiligheidsbeoordelingen, waaronder lichamelijk onderzoek, klinische laboratoriumevaluaties, vitale functies en frequentie van ongewenste voorvallen (AE's) of ernstige ongewenste voorvallen (SAE's). (S)AE's worden gecategoriseerd op basis van ernst, causaliteit (door onderzoeksmedicatie), ernst en verwachting (zoals gedefinieerd in de Samenvatting van de Productkenmerken van Triumeq).
7. Verdraagbaarheid, zoals gedefinieerd door stopzetting van de studiemedicatie

8. Cognitieve functie, gedefinieerd als de totale scores op de ALSFTD-Q en ECAS
9. Kwaliteit van leven, gedefinieerd als totale scores op de visueel analoge schaal (schaal met één item) en EQ-5D-5L.
10. Laboratoriumparameters, b.v. Urine P75ECD, plasma neurofilament lichte en zware keten, HERV-K expressie en genotypering (UNC13a / C9orf72)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS, MND) is een progressieve neurodegeneratieve ziekte van motorische neuronen van het corticospinale kanaal, bulbaire en voorhoornmotorische neuronen, die binnen 3-5 jaar leidt tot ernstige zwakte en overlijden door ademhalingsfalen. Geschat wordt dat er in Europa 50.000 mensen met ALS leven en meer dan 10.000 doden per jaar. Ondanks meer dan 280 klinische onderzoeken is Riluzole, dat de levensduur met ongeveer 38% verlengt na 18 maanden, het enige geneesmiddel waarvoor in Europa goedkeuring is verleend. In de VS werd onlangs een andere behandeling, Edaravone, goedgekeurd door de FDA.

Ongeveer 10% van het menselijk genoom codeert voor endogene retrovirussen (HERV's). HERV-K is de meest recente HERV die in het menselijk genoom is geïntegreerd. De reverse transcriptase is significant verhoogd in motorneuronen van mensen met ALS. Triumeq is een van de meest gebruikte en goed verdragen antiretrovirale middelen en is een combinatie van twee nucleoside reverse transcriptaseremmers (abacavir en lamivudine) en een integraseremmer (dolutegravir). In deze studie zullen we Triumeq testen voor ALS met behulp van een innovatieve benadering, gericht op een bewezen motorneuron-toxische route met een behandeling waarvan al is aangetoond dat deze een goed veiligheidsprofiel heeft, en die als een hergebruikt medicijn snel beschikbaar zou zijn voor patiënten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517054-94-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van deze studie is om de werkzaamheid van Triumeq versus placebo te beoordelen op de algehele overleving, gedefinieerd als overlijden door welke oorzaak dan ook, bij deelnemers met ALS na 24 maanden of na minimaal

212 gebeurtenissen.

Onderzoeksopzet

Lighthouse II is een internationale, fase 3, multi-center, parallelle groep, placebogecontroleerde, geblindeerde (deelnemer, onderzoekers, analist) gerandomiseerde gecontroleerde studie van Triumeq (Abacavir 600 mg, Lamivudine 300 mg en Dolutegravir 50 mg) of een vergelijkbare placebo, eenmaal daags als aanvulling op de standaardzorg, in een 2: 1 behandeling / placebotoewijzingsverhouding bij deelnemers met ALS, om de superioriteit van behandeling versus placebo te bepalen. Als de proef niet wordt beëindigd bij een geplande tussentijdse analyse, zal de proef worden voortgezet tot 24 maanden nadat de laatst geïncludeerde deelnemer of minimaal 212 gebeurtenissen hebben plaatsgevonden, afhankelijk van wat het eerste is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen voor een maximale duur van 24 maanden op een 2:1-manier worden toegewezen aan een actieve behandeling of een gematchte placebo. De aanvankelijke steekproefomvang is 390 patiënten met ALS. De antiretrovirale drievoudige therapie, Triumeq, als een gecombineerde capsule die oraal wordt ingenomen; 4 capsules eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Het is bewezen dat Triumeq veilig is en goed wordt verdragen door ALS-patiënten. AE-profielen zijn naar verwachting mild. Patiënten zullen moeten worden gescreend en elke drie maanden voor vervolgbezoeken, waar bloed- en urinemonsters zullen worden verzameld. Bij vervolgbezoeken worden een aantal neurologische onderzoeken, respiratoire testen en vragenlijsten over lichamelijk functioneren en kwaliteit van leven beoordeeld. Alle studiemedicatie wordt mondeling verstrekt. Bij patiënten met een gastrostomie kunnen alle studiemedicatie via de voedingssonde worden toegediend. Er is geen verwacht ongemak bij een van de fysieke of gedragsbeoordelingen. Gezien de gunstige AE-profielen van Triumeq en het potentieel gunstige effect op ziekteprogressie, wordt aangenomen dat de potentiële voordelen opwegen tegen de last van deelname.

Contactpersonen

Publiek

Stichting TRICALS Foundation

Goeman Borgesiuslaan 77
Utrecht 3515 ET
NL

Wetenschappelijk

Stichting TRICALS Foundation

Goeman Borgesiuslaan 77
Utrecht 3515 ET
NL

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. Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van screening.
2. Diagnose van ALS volgens de Gold Coast Criteria (Refereer naar tabel 1 van Shefner et al Clinical Neurophysiology 2020, ook beschikbaar in appendix 2)
3. In staat om geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan proefprocedures
4. TRICALS-risicoprofiel $> -6,0$ en $< -2,0$
5. Proefpersonen die riluzol gebruiken, moeten op een stabiele dosis zijn gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan het baseline bezoek, of moeten ten minste 30 dagen vóór het baseline bezoek gestopt zijn met het gebruik van riluzol.
6. Vrouwen mogen niet zwanger worden (bijv. postmenopauzaal, chirurgisch steriel of met behulp van effectieve anticonceptie methode of geen mogelijkheid hebben tot reproducerende seks) tijdens de studie plus vijf dagen. Effectieve anticonceptiva worden gedefinieerd als een uitvalpercentage van minder dan 1% per jaar bij een consistent en correct, zoals gecombineerde (oestrogeen en

progesteron bevattend) hormonale anticonceptie of enkel progesteron hormonale anticonceptie. Kijk voor meer informatie op:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf?fbclid=IwAR3AY5Ha0ESDyqIBeUaYI9VTFWmx9b

bt8NZ-80N-5ME6pkBb1UHvFsTwqIQ

7. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bij screening een negatieve zwangerschapstest hebben en mogen geen borstvoeding geven. Patiënten krijgen advies over geschikte anti-conceptie. Er zal een menstruatiesgeschiedenis worden afgenomen bij elke visite. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als vrouwen die vruchtbaar zijn, na de menarche en totdat ze postmenopauzaal worden, tenzij ze permanent onvruchtbaar zijn. Permanente sterilisatiemethoden omvatten hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale ovariëctomie

(https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf?fbclid=IwAR3AY5Ha0ESDyqIBeUaYI9VTFWmx9)

bbt8NZ-80N-5ME6pkBb1UHvFsTwqIQ)

8. Deelnemers die maagzuurremmers (regelmatig of zo nodig) nemen zullen ermee akkoord moeten gaan om geen maagzuurremmers ten minste 6 uur voor en 2 uur na inname van Tirumeg te nemen.

9. Proefpersonen die taurursodiol-supplementen (TUDCA) gebruiken kunnen deelnemen als de supplementen geen natriumfenylbutyraat bevatten.

10. Proefpersonen die taurursodiol-supplementen (TUDCA) gebruiken die ook natriumfenylbutyraat bevatten moeten akkoord gaan om hiermee 30 dagen voor randomisatie te stoppen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Mensen die HLA-B*5701 positief zijn
2. Hypersensitiviteit tegen Dolutegravir, Abacavir of Lamivudine, of een van de hulpstoffen
3. Criteria voor veiligheidslaboratoria bij screening:
 - ALT $\geq$ 5 keer de bovengrens van normaal (ULN)
 - AST $\geq$ 3 keer ULN
 - Bilirubine $\geq$ 1,5 keer ULN met klinische indicatoren of lever ziekten
 - Creatinineklaring < 30 ml / min
 - Bloedplaatjesconcentratie van $< 100 \times 10^9$ per l
 - Absoluut aantal neutrofielen van $< 1 \times 10^9$ per L.
 - Hemoglobine < 100 g / l
 - Amylase $\geq$ 2 keer ULN
 - Lactaat $\geq$ 2 keer ULN
4. Milde tot ernstige leverfunctiestoornis, gedefinieerd door lokale klinische richtlijnen

5. Aanwezigheid van HIV antilichamen tijdens screening
6. Aanwezigheid van Hepatitis C antilichamen tijdens screening, tenzij deelnemers een effectieve behandeling tegen Hepatitis C krijgen
7. Aanwezigheid van Hepatitis B kern of oppervlakte antigenen tijdens screening
8. Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek of het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen voor de screening
9. Het gebruik van NIV ≥ 22 uur per dag of een tracheostomie hebben ondergaan
10. Edaravone gebruik binnen 30 dagen voor de screening. Edaravone is goedgekeurd door de FDA en in Japan, maar dit blijft een onderzoeksproduct in Europa en Australië.
11. Klinisch significante medische geschiedenis van onstabiele of ernstige hart, oncologische, psychische, lever- of nierziekte of een andere medisch significante ziekte
12. Het gebruik van medicatie dat tegen de werking van Triumeq ingaat: Dofetilide of Fampridine (dalfampridine)
13. Het gebruik van Tofersen binnen 3 maanden voor screening

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-05-2023
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Triumeq
Generieke naam:	Triumeq
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 21-02-2024
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	CTIS2024-517054-94-00
EudraCT	EUCTR2020-005069-15-NL
ISRCTN	ISRCTN88446415
CCMO	NL77109.041.21