

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van FAB122 bij patiënten met Amyotrofische Laterale Sclerose

Gepubliceerd: 27-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het beoordelen van het effect van behandeling met 100 mg FAB122 (edaravone) op de ziekteprogressie bij patiënten met ALS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADORE

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Neurodegeneratief syndroom, Ziekte van zenuwcellen die spieren aansturen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ferrer Internacional, S.A.

Overige ondersteuning: Ferrer International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose), Edaravone, Oraal, Vertraging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de baseline in functionele beoordeling van de

vragenlijst Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional

Rating Scale - Revised (ALSFRS-R) na 48 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Voornaamste secundaire uitkomstmaten;

1. Gecombineerde beoordeling van functie en overleving (CAFS) na 48 en 72 weken.
2. Overlevingstijd, d.w.z. tijd tot overlijden, tracheostomie of aanvang van niet-invasieve beademing gedurende meer dan 20 uur per dag gedurende meer dan 10 opeenvolgende dagen, gedurende 72 weken.

Werkzaamheid;

1. Verandering ten opzichte van de basislijn in ALSFRS-R-score na 24, 72 weken behandeling;
2. De helling van de afname van de ALSFRS-R-score in de tijd na 24, 48, en 72 weken behandeling;
3. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ALSFRS-R-score op bulbfunctie (vraag 1-3 van de ALSFRS-R) na 24, 48 en 72 weken ;
4. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ALSFRS-R-score op fijne

motoriek (vraag 4-6 van de ALSFRS-R) na 24,

48 en 72 weken;

5. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ALSFRS-R-score op Bruto

motoriek (vraag 7-9 van de ALSFRS-R) na 24, 48 en 72 weken;

6. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ALSFRS-R-score op

ademhalingsfunctie (vraag 10-12 van de ALSFRS-R) na

24, 48 en 72 weken ;

7. Tijd tot een verandering van 3, 6, 9 en 12 punten of overlijden ten opzichte

van de basislijn in ALSFRS-R-score gedurende 72 weken;

8. Percentage proefpersonen met een verandering ten opzichte van de

uitgangswaarde in de ALSFRS-R-score na 24, 48, en 72

weken behandeling in categorieën: categorieën omvatten verandering ≥ 0 ,

verandering tussen <0 en ≥ -1 , verandering tussen <-1 en

≥ -2 enz .;

9. Tijd tot een verandering stadiering of overlijden (King's stadieringssysteem

en MiToS) gedurende 72 weken;

10 . Totale overleving: percentage levende proefpersonen

(overlevingspercentage) na 24, 48, en 72 weken;

11. Percentage proefpersonen dat in leven is en geen tracheostomie heeft, of

geen initiatie van niet-invasieve beademing

gedurende meer dan 20 uur per dag gedurende meer dan 10 opeenvolgende dagen na

24, 48, en 72 weken ;

12. Absolute waarde en verandering ten opzichte van de basislijn in langzame

vitale capaciteit (SVC, liters) na 24, 48, en 72

weken ;

13. Absolute waarde en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale megascore voor de handdynamometer (HHD) na 24, 48, en 72 weken .

Kwaliteit van leven;

1. Verandering ten opzichte van de basislijn in de totale score op het ALS Assessment Questionnaire-40-Item

(ALSAQ-40) formulier na 24, 48 en 72 weken ;

2. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in EuroQoL - 5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L)

vragenlijstscore en gezondheidsgerelateerde KvL na 24, 48, en 72 weken .

3. Verandering van basislijn in Visuele analoge schaal (VAS) -score na 24, 48, en 72 weken behandeling.

Cognitie;

1. Percentage proefpersonen met een verandering van ≥ 8 , ≥ 4 en ≥ 9 voor ALS-specifiek, ALS Niet-specifiek, en ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen) totaalscore;

2. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor ALS specifiek, ALS niet specifiek, en ECAS totale score op 24, 48 en 72 weken;

3. Tijd tot een gemiddelde verandering van ≥ 8 , ≥ 4 en ≥ 9 voor ALS Specifiek, ALS Niet-Specifiek en ECAS totaalscore.

Farmacokinetiek;

(Populatie) PK-parameters van FAB122 en riluzol

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 de behandeling van ALS en deze zijn vooral gericht op symptomatische behandeling. De enige bestaande, geautoriseerde geneeskunde voor de behandeling van ALS in de Europese Unie is Riluzole.

Resultaten van eerdere fase II- en III-klinische onderzoeken bij ALS-patienten waarbij IV FAB122 (edaravone) werd toegediend, toonden het potentieel van edaravone voor de behandeling van ALS aan. De gegevens van deze onderzoeken leidden tot de goedkeuring van IV toegediend edaravone voor de remming van ALS-ziekteprogressie in Japan, de VS, Canada en Zwitserland. Chronische IV-toediening heeft echter belangrijke nadelen, waaronder het risico op zowel lokale als systemische bijwerkingen. Ook de betrokkenheid van medisch personeel thuis of de dagelijkse aanwezigheid in het ziekenhuis voor de toediening, bemoeilijkt de naleving van het geneesmiddel. Bovendien wordt tijdens de noodzakelijke behandelingsvakanties van 14 dagen per maand geen blootstelling aan het geneesmiddel verkregen.

Deze nadelen kunnen worden ondervangen door toediening van de orale FAB122-formulering zoals voorgesteld in dit onderzoek en gezien de op blootstelling gebaseerde werkzaamheid van edaravone, kan een langduriger blootstellingsprofiel de werkzaamheid van edaravone bij ALS verder verhogen. Dit kan worden bereikt door eenmaal daagse dosering van oraal toegediende FAB122 zonder medicijnvakantie. Verwacht wordt dat deze studie de ALS patientenpopulatie, in het algemeen maar ook de deelnemende patienten aan dit onderzoek, ten goede zal komen.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van het effect van behandeling met 100 mg FAB122 (edaravone) op de ziekteprogressie bij patienten met ALS.

Onderzoeksopzet

Multicenter, multinational, dubbelblind, gerandomiseerd (2: 1), placebogecontroleerd fase 111-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van 100 mg FAB122 eenmaal daags als orale formulering bij ALS-patienten te onderzoeken.

Het is de bedoeling dat de dubbelblinde behandeling wordt voortgezet voor alle proefpersonen totdat de laatste gerandomiseerde patient ten minste 48 weken behandeling heeft bereikt EN ten minste een derde van de patienten 72 weken behandeling heeft bereikt. De maximale behandelingsduur voor een proefpersoon in dit onderzoek is 72 weken.

De proefpersonen zullen de kliniek bezoeken tijdens screening, baseline, week 4, week 12 en daarna om de 12 weken. Maandelijks telefonische bezoeken worden uitgevoerd tussen de bezoeken aan de kliniek tot en met week 48.

Nadat een proefpersoon de studie heeft afgerond (maximaal behandelduur 72 weken), krijgt hij / zij de mogelijkheid om door te gaan in een open-label extensie protocol waarin alle proefpersonen wordt aangeboden om edaravone te ontvangen tot aan de registratie van edaravone.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen tijdens de gehele duur van de studie, vanaf dag 1 en tot maximaal 72 weken, dagelijks studiemedicatie innemen. Dit betreft een nuchtere dagelijkse dosis van 100 mg FAB122-granulaat voor drank in enkele sachets, die voor toediening in 100 ml water moet worden opgelost, of bijpassende placebo in een verhouding van 2: 1, respectievelijk.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen

Het is mogelijk dat het onderzoeksmiddel de ontwikkeling van ALS vertraagt, maar het kan ook zijn dat de ontwikkeling van ALS blijft doorzetten, ondanks gebruik van dit middel. Het kan zijn dat deelname aan dit onderzoek geen enkel voordeel oplevert voor uw gezondheid. Maar met uw deelname helpt u de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de behandeling van ALS.

Nadelen

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen onder meer de volgende zijn:

- mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel;
- mogelijke bijwerkingen/ongemakken van de testen en de procedures die in het kader van het onderzoek worden uitgevoerd;
- medicatie innemen volgens de onderzoeksinstructies.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u tijd moet vrijmaken om aan het onderzoek deel te nemen;

- dat u aanwezig moet zijn bij (aanvullende) bezoeken aan de kliniek, onderzoeken moet ondergaan en beschikbaar moet zijn voor telefoongesprekken.

Contactpersonen

Publiek

Ferrer Internacional, S.A.

Diagonal 549
Barcelona 08029
ES

Wetenschappelijk

Ferrer Internacional, S.A.

Diagonal 549
Barcelona 08029
ES

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 - 80 jaar (beide inclusief), man of vrouw;
2. Diagnose van definitieve, waarschijnlijke, door het laboratorium

ondersteunde of mogelijke ALS op basis van de El Escorial en de herziene Airline House diagnostische criteria voor ALS;

3. Begin van de eerste symptomen:

* niet langer dan 24 maanden voorafgaand aan randomisatie;

* De aanvangsdatum is de datum waarop de patient een of meer van de volgende symptomen meldde:

- Spierzwakte in ledematen
- Spraak- / slikproblemen
- Ademhalingsymptomen: dyspnoe werd opgemerkt

4. Slow Vital Capacity (SVC) gelijk aan of meer dan 70% van de voorspelde normale waarde voor geslacht, lengte en leeftijd bij screeningbezoek;

5. Verandering in ALSFRS-R-score tussen 0,35 punten en 1,5 punten per maand (beide inclusief) in de periode vanaf het begin van de eerste symptomen tot het screeningbezoek;

6. Patienten die riluzol gebruiken dienen een stabiele dosis te gebruiken voor ~30 dagen voorafgaand aan de baseline visite en deze dosering moet onveranderd blijven gedurende de studie.

7. Een vrouwelijke proefpersoon mag niet zwanger kunnen worden en moet aan ten minste een van de volgende criteria voldoen:

- een vrouwelijke proefpersoon die niet in staat is tot voortplanting komt in aanmerking zonder dat

het gebruik van anticonceptie vereist is. Een vrouw wordt geacht geen kinderen meer te kunnen krijgen wanneer zij postmenopauzaal wordt, tenzij zij blijvend steriel is. Permanente sterilisatiemethoden zijn hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale oophorectomie. Een postmenopauzale toestand wordt gedefinieerd als het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 maanden zonder een andere medische oorzaak.

- vrouw met voortplantingsvermogen en een negatieve zwangerschapstest heeft bij screening en bij aanvang en geen borstvoeding geeft. Een vrouwelijke proefpersoon met voortplantingspotentieel stemt ermee in om vanaf het moment van toestemming tot 30 dagen na de laatste dosis van de studietherapie adequate anticonceptiemethoden te gebruiken (of hun partner deze te laten gebruiken) of deze toe te passen. Langere perioden van geboortebeperking kunnen vereist zijn volgens de plaatselijke voorschriften. Tot de aanvaardbare geboortebeperkingsmethoden behoren gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie met ovulatie remming (oraal, intravaginaal, transdermaal), hormonale anticonceptie met uitsluitend progestageen met ovulatie remming (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar), een intra-uterien implantaat dat ~ 3 maanden is geplaatst, een intra-uterien hormoonafgiftesysteem, bilaterale afsluiting van de eileiders of een gesteriliseerde partner.

8. Een mannelijke patient moet:

- geen sperma doneren gedurende de studie en 104 dagen na de laatste dosering, EN

- een condoom gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap met zwangere of niet-zwangere vrouwen met voortplantingsvermogen, ook als hij vasectomie heeft ondergaan.

- Daarnaast dient een vrouwelijke partner met voortplantingsvermogen of de mannelijke patient de volgende geaccepteerde geboorte beperkende voorzorgsmaatregelen nemen gedurende de studie en 104 dagen na de laatste dosering: gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie met remming van de ovulatie (oraal, intravaginaal, transdermaal), uitsluitend progestageen bevattende hormonale anticonceptie met remming van de ovulatie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar), intra-uteriene voorziening die gedurende ≥ 3 maanden is geplaatst, intra-uterien hormoonafgevend systeem, bilaterale tubus occlusie of gesteriliseerde partnerhormonale anticonceptie.

9. In staat om geïnformeerde toestemming te geven en proefprocedures na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van primaire laterale sclerose;
2. Diagnose van frontotemporale dementie;
3. Diagnose van andere neurodegeneratieve ziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer);
4. Diagnose van polyneuropathie;
5. Andere oorzaken van neuromusculaire zwakte;
6. Een significante longaandoening hebben die niet aan ALS wordt toegeschreven en I of behandeling nodig heeft die de evaluatie van ALS op de ademhalingsfunctie verstoort;
7. Gebruik van intraveneuze (IV) edaravone binnen 6 maanden na het screeningbezoek;
8. Gebruik van mechanische beademing (invasief of niet-invasief) bij screening;
9. Nierfunctiestoornis zoals aangegeven door een creatinineklaring van minder dan 50 ml / min;
10. Patient heeft een geschiedenis van klinisch significante leverziekte, hepatitis of galwegziekte, ALT/AST levels $\geq 3 \times \text{ULN}$, bilirubin levels $\geq 2 \times \text{ULN}$ of patient heeft een positieve screeningstest voor HIV, hepatitis B of C;
- 11 . Aanwezigheid van een van de volgende klinische aandoeningen:
 - a. Instabiele cardiale, pulmonale, endocriene, hematologische of actieve infectieziekte
 - b. Ernstige actieve psychiatrische ziekte zoals psychose, onbehandelde ernstige depressie binnen 90 dagen voor het screeningsbezoek
 - c. Significante cognitieve stoornis, klinische dementie of psychiatrische ziekte
 - d. Kanker die momenteel actief wordt behandeld of die waarschijnlijk behandeling nodig heeft tijdens de proef, die de functie van de patient kan veranderen en de beoordeling van de voortgang van de ALS-ziekte kan verstoren.
12. Elke comorbiditeit die kan interfereren met de functies zoals gescoord met de ALSFRS-R;

13. Geschiedenis van bekende gevoeligheid of onverdraagbaarheid voor edaravone, voor een verwante verbinding of voor een van de hulpstoffen;
14. Blootstelling aan een geneesmiddel voor onderzoek binnen 30 dagen voor het screeningbezoek of 5 half waarde tijden, als dat langer is;
15. Huidige afhankelijkheid van middelen of alcohol;
16. Voor patiënten die een facultatieve CSF-afname ondergaan: elke aandoening die volgens de criteria van de onderzoeker een contra-indicatie vormt voor de procedure (bv. ruimte-innemend letsel met massa-effect, verhoging van de intracranieële druk door verhoogde CSF-druk; achterste fossa-massa; Arnold-Chiari malformatie; anticoagulerende medicatie; coagulopathie; niet-gecorrigeerde bloedingsdiathese; aangeboren afwijking van de wervelkolom; en huidinfectie op de punctieplaats).

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:	10-01-2022
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Edaravone

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2022

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2020-003376-40-NL

NL79225.041.21