

Een fase III, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en effectiviteit van AMX0035 versus placebo voor een 48 weken behandeling in volwassen patiënten met Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Gepubliceerd: 06-07-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508511-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van behandeling van ALS met AMX0035.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54389

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phoenix

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een fase III, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multicenter ... 2-05-2025

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), Effectiviteit, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De impact van AMX0035-behandeling vergeleken met placebo op ziekteprogressie in 48 weken, gebaseerd op de verandering ten opzicht van de baseline visite op de ALSFRS-R en overleving.

Secundaire uitkomstmaten

1. De impact van AMX0035-behandeling vergeleken met placebo op de Slow Vital Capacity (SVC) in volwassen patie*nten met ALS in 48 weken; 2. De kwaliteit van leven (ALSAQ-40) is een door de patie*nt gerapporteerde uitkomstmaat gedurende de behandeling met AMX0035 vergeleken met placebo in volwassen patie*nten met ALS gedurende 48 weken; 3. Het vergelijken van de behandeling met AMX0035 met placebo op de tijd tot achteruitgang op de King's en MiToS stadia, zoals wordt gerapporteerd met de ALSFRS-R gedurende 48 weken; 4. De impact van AMX0035 vergeleken met placebo op ventilatie-vrije overleving (gedefinieerd als overlijden, tracheostomie voor respiratoir distress of permanente non-invasieve ventilatie [>22 uur per 7 opeenvolgende dagen] in volwassen patie*nten met ALS gedurende 48 weken. 5. De impact van AMX0035 vergeleken met placebo op de

gezondheidsstatus van patie*nten (gebruikmakend van de EQ-5D en EQ VAS) in volwassen patie*nten met ALS gedurende 48 weken. Als laatste is een secundaire uitkomstmaat in dit onderzoek de beoordeling van de algehele overleving op lange termijn (verkregen door het monitoren van de mortaliteit, ongeacht de oorzaak, na de 48 weken durende behandelingsperiodefollow-up die voor dit onderzoek zijn gepland) van volwassen patie*nten met ALS die met AMX0035 of met een placebo zijn behandeld tot moment van overlijden of einde van het onderzoek.

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-patienten 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 [ALSFRS-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

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508511-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

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

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo-gecontroleerde studie. Volwassenen met klinisch definitief of klinisch waarschijnlijke ALS diagnose, volgens de gereviseerde El Escorial criteria, die aan alle in- en exclusiecriteria voldoen, zullen worden gerandomiseerd in een 3:2 ratio op AMX0035 of placebo. Participanten zullen hun orale dosering eenmaal daags innemen voor ongeveer 14-21 dagen. Participanten die de behandeling verdragen, wordt gevraagd hun dosering te verhogen naar tweemaal daags, in de ochtend en in de avond voor de resterende behandelperiode van 48 weken. Na de baseline visite (dag 1) zullen de geïncludeerde participanten elke 12 weken een visite in de kliniek hebben (week 12, 24, 36 en 48). Omdat ermee rekening wordt gehouden dat de huidige Corona (COVID-19) pandemie de uitvoer van de studie binnen deelnemende centra kan bemoeilijken, kunnen de visites ook telefonisch of door middel van een thuisvisite door een verpleegkundige van het ziekenhuis of een medewerker conform de plaatselijke gebruiken en goedgekeurde procedures, worden uitgevoerd. Andere onderzoekshandelingen zullen worden uitgevoerd met een 4-wekelijkse of 12-wekelijkse interval.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Participanten zal random AMX0035 of placebo worden toegewezen (blind) in een 3:2 ratio, voor orale (of via een sonde) toediening. De eerste 14 tot 21 dagen neemt de participant 1 dosering per dag (1 sachet). Als de behandeling wordt verdragen door de participant wordt de dosering, in overleg met de studiemedewerkers, verhoogd naar tweemaal daags (in de ochtend en avond). Elke AMX0035 sachet bevat de actieve ingrediënten in poedervorm. De poeder dient te worden gemixt met water en oraal te worden toegediend (of via een sonde).

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.

Andere nadelen zijn mogelijke nadelige gevolgen/ongemak naar aanleiding van testen en procedures uitgevoerd voor de studie. Ook wordt de deelnemer gevraagd om tijd te investeren in de studie, het ziekenhuis te bezoeken voor studievizites, onderzoeksprocedures te ondergaan en beschikbaar te zijn via telefoon of video-bellen.

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

5 - Een fase III, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multicenter ... 2-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw, minimaal 18 jaar; 2. Diagnose van ALS (klinisch bevestigd of klinisch waarschijnlijk), door een arts met ervaring met de behandeling van ALS, gedefinieerd door de World Federation of Neurology gereviseerde El Escorial criteria; 3. De tijd tussen het verschijnen van het eerste ALS-symptoom en de randomisatie moet <24 maanden zijn. . Datum van het verschijnen van de eerste ALS-symptomen is gedefinieerd als het verschijnen van zwakte (in de ledematen, het bulbaire gebied, de romp). Zwakte in het bulbaire gebied omvat dysartrie en dysfagie; 4. Als de participant zal worden behandeld met riluzole en/of edaravone gedurende de studie, dan dient de behandeling met riluzole en/of edaravone, op het moment van het baselinebezoek, al eerder zijn opgestart: riluzol moet al ten minste 14 dagen in een stabiele dosis worden genomen en van edaravon moet een volledige behandelingscyclus zijn doorlopen; 5. In staat om geïnformeerde toestemming te geven; 6. In staat en welwillend om onderzoeksprocedures te volgen, inclusief bezoeken aan de onderzoekskliniek, bezoeken op afstand en de vereisten voor het rapporteren van overlevingsstatus; 7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (e.g., niet postmenopauzaal voor minimaal 1 jaar of chirurgisch gesteriliseerd) moeten instemmen met het gebruik van adequate voorbehoedsmiddelen gedurende de studie en 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoek product; 8. Vrouwen mogen niet zwanger zijn of zwangerschap plannen gedurende de studie en 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksproduct; 9. Mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie gedurende de studie en 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksproduct; 10. Mannen mogen geen kind verwekken of sperma doneren gedurende de studie en 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksproduct.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van een tracheostoma of PAV; gedefinieerd als >22 uur per dag met kunstmatige beademing gedurende meer dan 1 week (7 dagen); 2. Slow Vital Capacity (SVC) minder dan 55%; 3. Bekende medische geschiedenis van allergie voor fenylbutyraat of galzouten; 4. Abnormale leverfunctie gedefinieerd als bilirubineniveaus en/of aspartaat aminotransferase (AST) en/of alanine aminotransferase (ALT) > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (bepaald binnen 12 weken voor de eerste dosis); 5. Nierinsufficiëntie, gedefinieerd door een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) van <60 ml/min/1,73m² (van een lokaal laboratorium binnen 12 weken of een centraal laboratorium binnen 6 weken na de eerste dosis tijdens het baselinebezoek); 6. Zwangere vrouwen (bevestigd door een zwangerschapstest binnen 7 dagen voor de eerste dosis) of vrouwen die borstvoeding geven; 7. Huidige ernstige galaandoening die kan resulteren in een medische beoordeling van de onderzoeker van

galwegobstructie inclusief bijvoorbeeld actieve cholecystitis, primaire biliare cirrose, scleroserende cholangitis, galblaaskanker, gangreen van de galblaas, abces in de galblaas; 8. Geschiedenis met klasse III/IV hartfalen (volgens New York Heart Association - NYHA); 9. Participant met een ernstige zoutrestrictie waarbij toegevoegde zoutinname door behandeling de participant in gevaar kan brengen, volgens de beoordeling van de onderzoeker; 10. Aanwezige onstabiele psychiatrische ziekte, cognitieve beperking, dementie of drugsmisbruik waardoor de participant aangetast is in het vermogen om geïnformeerde toestemming te verlenen, volgens de beoordeling van de onderzoeker; 11. Klinisch significante onstabiele medische conditie (anders dan ALS) (e.g., cardiovasculaire instabiliteit, systemische infectie, onbehandeld disfunctioneren van de schildklier, klinisch significante labwaarde of ECG afwijking) die de participant in gevaar kan brengen als hij/zij zou deelnemen aan de studie, volgens de beoordeling van de onderzoeker; 12. Voorafgaande behandeling voor ALS met cellulaire therapieën of gentherapieën; 13. Momenteel (of binnen 5,5 plasmahalfwaardetijden voorafgaand aan de eerste dosis tijdens het baselinebezoek) opgenomen in een ander onderzoek waarin het gebruik van een experimentele therapie wordt onderzocht. 14. Eerdere behandeling met natriumfenylbutyraat (PB) of taurursodiol binnen 30 dagen vanaf de eerste dosis tijdens het baselinebezoek; 15. Implantatie van een diafragmapacemaker (DPS, Diaphragm Pacing System); 16. Momenteel of in de 30 dagen (of 5 halfwaardetijden, wat langer is) vanaf de eerste dosis tijdens het baselinebezoek behandeld met een van de verboden geneesmiddelen die zijn opgenomen in rubriek 6.7 van het protocol of geplande blootstelling aan een van deze geneesmiddelen gedurende de behandelingsperiode.

Onderzoeksopzet

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:	03-12-2021
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Fenylbutyraat en Taurursodiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
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:	11-01-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	CTIS2023-508511-23-00
EudraCT	EUCTR2021-000250-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05021536
CCMO	NL78255.100.21