

Verbeteren van de symptomatische behandeling met pyridostigmine en amifampridine: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met myasthenia gravis (IMPACT-MG)

Gepubliceerd: 12-07-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit en bijwerkingen van pyridostigmine monotherapie en amifampridine als add-on te onderzoeken in vergelijking met placebo bij patiënten met MG.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54093

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pyridostigmine en amifampridine bij patienten met myasthenia gravis

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Myasthenia Gravis, myasthenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bedrijf, NMD Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amifampridine, Myasthenia gravis, Pyridostigmine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek is een klinisch relevante verandering op de MGII in vergelijking met placebo. Een verandering van ≥ 8 wordt als klinisch relevant beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

- a) Beoordelen van de patienttevredenheid van pyridostigmine en add-on amifampridine in vergelijking met placebo, door middel van de TSQM-9.
- b) De verdraagbaarheid (bijwerkingen) van pyridostigmine en amifampridine als add-on bepalen, door middel van een op maat gemaakte vragenlijst voor bijwerkingen.
- c) Evaluatie van de impact van pyridostigmine en add-on amifampridine in vergelijking met placebo op de kwaliteit van leven door middel van de MG-QoL15r en EQ-5D-5L.
- d) Bepalen van de werkzaamheid van pyridostigmine en amifampridine add-on in vergelijking met placebo op de QMG, MG-ADL en MGII oculaire en gegeneraliseerde subscores.
- e) Evalueren van de PK en PD van amifampridine (alleen voor proefpersonen in de PK/PD-substudie).

- f) Evalueren van de PK-parameters van pyridostigmine bij inname met en zonder amifampridine (voor proefpersonen in de PK/PD-substudie).
- g) Beoordelen van kosten-utiliteit van amifampridine als add-on bij patiënten met AChR-positieve MG.
- h) Bepalen van het lange termijn effect en de lange termijn bijwerkingen van amifampridine na 6 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame auto-immuunziekte die wordt gekarakteriseerd door spierversmoeidheid als gevolg van auto-antilichamen die gericht zijn tegen componenten van de neuromusculaire overgang, meestal tegen de acetylcholinereceptor (AChR). De initiële therapie voor de meeste patiënten is een orale acetylcholinesteraseremmer, meestal pyridostigmine. Pyridostigmine is geregistreerd als behandeling voor MG en wordt sinds de jaren veertig als eerste stap in de symptomatische behandeling van MG gegeven. Echter, er zijn nooit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid en bijwerkingen van pyridostigmine te evalueren.

Amifampridine wordt frequent gebruikt bij andere ziekten van de neuromusculaire overgang, met name het Lambert-Eaton-myasthen syndroom (LEMS) en congenitale myasthenie. Het mogelijke gebruik van amifampridine als add-on bij AChR-positieve MG is slechts in beperkte case reports beschreven. Er is nooit een gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd met betrekking tot de werkzaamheid en bijwerkingen met amifampridine als add-on bij AChR-positieve MG.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit en bijwerkingen van pyridostigmine monotherapie en amifampridine als add-on te onderzoeken in vergelijking met placebo bij patiënten met MG.

Onderzoeksopzet

Er zal een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, cross-over interventiestudie worden uitgevoerd, onderverdeeld in deel 1 en deel 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het eerste deel van de studie zullen patiënten willekeurig worden toegewezen aan een van de twee opeenvolgende behandelingsperioden waarin patiënten ofwel eerst placebo en daarna pyridostigmine krijgen, of omgekeerd. De dosis pyridostigmine zal gebaseerd zijn op de optimale dosis vóór het onderzoek volgens de eigen ervaring van de patiënt. Elke behandelingsperiode duurt 5 dagen met een uitwasperiode van 2 dagen tussen elke behandelingsperiode. Metingen worden uitgevoerd op elke laatste dag van een behandelperiode (dag 5 en dag 12). Aan het einde van de twee behandelingsperioden hervatten de patiënten hun pre-studiedosis pyridostigmine. Patiënten kunnen in aanmerking komen voor deelname aan deel 2 op basis van de bij inclusie vastgestelde Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII). Patiënten die >10 punten scoren, wat betekent dat ze nog enkele restsymptomen hebben op basis van de voor de patiënt acceptabele symptoomtoestanddrempel voor MGII, gaan door naar het tweede deel van het onderzoek. In het tweede deel van de studie zal het effect van twee doses amifampridine als aanvulling op pyridostigmine worden bestudeerd. Patiënten zullen willekeurig worden toegewezen aan een van de drie behandelingssequenties; 1) amifampridine 30 mg - amifampridine 60 mg - placebo of 2) amifampridine 60 mg - placebo - amifampridine 30 mg of 3) placebo - amifampridine 30 mg - amifampridine 60 mg. Iedere behandelingsperiode bestaat uit 5 dagen en wordt gescheiden door een uitwasperiode van 2 dagen. Metingen worden uitgevoerd op elke laatste dag van de behandeling (dag 19, dag 26 en dag 33). Patiënten hebben de mogelijkheid om deel te nemen aan een PK/PD-subonderzoek om de PK en PD van amifampridine bij AChR-positieve MG-patiënten te karakteriseren. Na afloop van deel 2, krijgen patiënten de mogelijkheid om amifampridine te blijven gebruiken op off-label voorschrift van de behandelend neuroloog in het kader van klinische zorg. Voor deze patiënten zal een open-label extensie fase volgen waarbij er twee extra observatiemomenten zullen plaatsvinden (na 3 en 6 maanden).

Inschatting van belasting en risico

Het eerste deel van het onderzoek duurt 2 weken en het tweede deel van het onderzoek 3 weken. Patiënten zullen het ziekenhuis één keer moeten bezoeken voor opname en zes keer tijdens het onderzoek (één keer per week met daarnaast een baseline-bezoek aan het begin van het onderzoek).

Tijdens de bezoeken zullen de MGII, MG-ADL, QMG, MG-QoL15r, EQ-5D-5L en TSQM-9 worden verkregen. Voor veiligheidsmaatregelen zal controle van de vitale functies worden uitgevoerd en zullen bloedmonsters worden genomen.

AChR-antilichaamniveaus worden gemeten bij baseline, na deel 1 en na deel 2 van het onderzoek. Serumspiegels van pyridostigmine, bij voorkeur dalspiegels, zullen tijdens beide delen van het onderzoek wekelijks worden bepaald.

Serumspiegels, bij voorkeur dalspiegels, van amifampridine zullen wekelijks worden bepaald tijdens deel 2 van het onderzoek. Een ECG zal worden uitgevoerd bij aanvang en wekelijks tijdens deel 2 van het onderzoek.

Patiënten wordt wekelijks gevraagd om een **vragenlijst over bijwerkingen in te vullen en het aantal keren dat escape-medicatie is gebruikt inclusief het effect van deze aanpassingen op de symptomen.

Patiënten die deelnemen aan de optionele PKPD Substudie verblijven op de dag van de metingen in het ziekenhuis, in totaal 3 dagen. De bloedmonsters van de verschillende tijdstippen zullen worden afgenomen van een perifere intraveneuze canule.

De belasting voor patiënten die deelnemen aan de open label extensie fase wordt als laag ingeschat. Het betreft een observationele periode met een observatiemoment na 3 en 6 maanden. In deze periode wordt de patient behandeld met amifampridine in het kader van klinische zorg.

Bijwerkingen van pyridostigmine kunnen worden veroorzaakt door stimulatie van de muscarinereceptor (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn/buikkrimp, overvloedig tranen, speekselhypersecretie, hyperhidrose, wazig zien, abnormale urine aandrang, hoofdpijn, aritmieën) of stimulatie van de nicotinereceptor (spierzwakte en tachycardie) wat in ernstige gevallen kan resulteren in een cholinerge crisis. Bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard en zullen 3-4 uur na inname van pyridostigmine afnemen. De verwachting is dat de bijwerkingen van pyridostigmine mild zullen zijn aangezien patiënten dezelfde dosering pyridostigmine reeds voor aanvang van het onderzoek gebruiken.

Bijwerkingen van amifampridine zijn onder meer voorbijgaande paresthesieën en gastro-intestinale symptomen, zoals misselijkheid, diarree en buikpijn.

Epileptische aanvallen zijn gemeld, maar alleen bij doses amifampridine van meer dan 100 mg per dag (terwijl in het onderzoek doseringen tot 60 mg zullen worden onderzocht).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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
2. AChR positieve myasthenia gravis (oculair of gegeneraliseerd)
3. Actueel gebruik van pyridostigmine
4. MGFA klasse I-IV
5. Stabiele dosering van MG behandeling (anders dan pyridostigmine). Indien van toepassing:
 - a. Stabiele dosering steroiden gedurende 1 maand
 - b. Immunosuppressiva anders dan steroiden:
 - i. Azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine of andere immunosuppressiva start > 3 maanden geleden en een stabiele dosering gedurende 1 maand.
 - ii. Rituximab start >6 maanden geleden, complement inhibitors en Fc receptor inhibitors start > 6 maanden geleden en een stabiele dosering gedurende 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Intraveneus immuunglobuline of plasmaferese <4 weken
2. Thymectomie <6 maanden of thymectomie (verwacht) tijdens het onderzoek
3. Gebruik van AChE remmers anders dan pyridostigmine
4. Zwangerschap, zwangerschapswens of borstvoeding gedurende het onderzoek.
5. Behandeling met amifampridine is gecontra-indiceerd. Contra-indicaties zijn: voorgeschiedenis met epilepsie, ongecontroleerde astma, lange-QT-syndroom of verlengd QT-interval (vastgesteld door middel van ECG), gelijktijdig gebruik van sultopride, bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van

amifampridine.

6. De proefpersoon is niet in staat om een vragenlijst of interview in het Nederlands te voltooien of is niet in staat om informed consent te geven.

7. De onderzoeker kan patiënten excluderen die niet geschikt lijken om een bepaalde reden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-03-2023
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Amifampridine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Pyridostigmine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2021-004110-20-NL
CCMO	NL78666.058.21