

Veiligheid en werkzaamheid of Tauroursodeoxycholic zuur (TUDCA) als aanvullende behandeling bij patiënten die lijden aan amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 06-06-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of TUDCA invloed heeft op de progressie van ALS. Tauroursodeoxycholzuur is een van de galzuren die in gal voorkomt en is een geregistreerd en op de markt gebracht geneesmiddel om de vorming van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TUDCA-ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Humanitas Mirasole SpA

Overige ondersteuning: European Commission grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van TUDCA te beoordelen in het vertragen van ziekteprogressie bij patiënten met ALS tijdens de behandelingsperiode vergeleken met de introductiefase), zoals gemeten door ALSFRS-R.

Secundaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van TUDCA te beoordelen in het vertragen van ziekteprogressie en functionele beperkingen bij patiënten met ALS, gemeten aan de hand van de overlevingstijd, de ALSAQ-40 vragenlijst, FVC, de EQ-5D en spierkracht

* Om de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van TUDCA tot 18 maanden te beoordelen bij patiënten met ALS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een chronische niet-overdraagbare neurodegeneratieve zeldzame ziekte, die ongeveer 40.000 individuen in Europa treft en ongeveer 11.000 overlijden veroorzaakt. Hoewel er de afgelopen twee decennia veel is bereikt over het begrijpen van de complexiteit van de ziekte bij ALS, is er een dringende noodzaak om ziekte modifierende therapieën te vinden die de progressie van de ziekte zullen vertragen en patiënten in staat stellen om enige overlevingsduur te bereiken. Hoewel dit een enorme uitdaging

is, is er één geneesmiddel (riluzole) dat de overleving bij ALS enigszins verlengt en nog steeds het enige middel is met een "ziektemodificerend" effect. Het effect van riluzole op de overleving bij ALS is bescheiden, maar geeft aan dat het modifieren van ziekteprogressie een realistisch doel is bij ALS. Niettemin hebben alle volgende geteste ALS-geneesmiddelen geen vooruitgang geboekt in de patiëntenzorg.

We stellen een nieuwe therapeutische benadering voor om de huidige therapeutische impasse te overwinnen. De studie "Tauroursodeoxycholic in ALS" (TUDCA-ALS) zal profiteren van de resultaten van een recent proof-of-concept / proof-of-mechanismefase IIb-onderzoek waaruit blijkt dat bij patiënten die naast riluzol ook TUDCA hebben meegemaakt, de afname per jaar van ALS gerandomiseerde functionele beoordelingsschaal van de ALS-ziekte (ALSFRS-R) was ongeveer 7 punten kleiner (op een 0-48 score) vergeleken met alleen riluzol. Dit komt overeen met een verlenging van de mediane overleving met 4-5 maanden. In overeenstemming met deze waarneming, toonde een onafhankelijke fase IIa studie aan dat ursodeoxy-cholinezuur (UDCA) doordringt in de cerebrospinale vloeistof (CSF) van patiënten met ALS. Deze sterke indicatie van de werkzaamheid wordt verder ondersteund door het bewijs dat TUDCA cytoprotectieve eigenschappen heeft in diermodellen van neurodegeneratieve ziekten. Daarom is een grootschalige fase III klinische studie nodig om de werkzaamheid van TUDCA als een ziektemodificator bij ALS te bevestigen en verder te meten. We hebben ook vaste biomerkers geselecteerd die gerelateerd zijn aan ziekteprogressie en cytoprotectieve activiteit om te testen tijdens de behandelperiode van 18 maanden. Daarom hebben we een consortium samengevoegd bestaande uit toonaangevende Europese centra met gevestigde ervaring in ALS en een sterke vangstcapaciteit voor deze centra

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of TUDCA invloed heeft op de progressie van ALS. Tauroursodeoxycholzuur is een van de galzuren die in gal voorkomt en is een geregistreerd en op de markt gebracht geneesmiddel om de vorming van cholesterolstenen te voorkomen of het uiteenvallen ervan te vergemakkelijken.

Onderzoeksopzet

Fase III, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tauroursodeoxycholine zuur

Inschatting van belasting en risico

Eerdere studies hebben aangetoond dat TUDCA veilig is en goed wordt verdragen. Alle geneesmiddelen kunnen echter (ongewenste) bijwerkingen hebben. De meest voorkomende bijwerkingen van TUDCA zijn: af en toe misselijkheid, overgeven, zachte ontlasting of milde diarree, galsteen kalkafzettingen en jeuk. Houd er rekening mee dat u alle, sommige of geen van deze bijwerkingen kunt ervaren. Tot nu toe zijn er geen interacties met andere geneesmiddelen gerapporteerd. Op dit moment kennen we geen contra-indicaties voor het gebruik van TUDCA. Gedurende de behandeling met TUDCA dienen de volgende medicijnen te worden vermeden:

- * Substanties die de absorptie van galzuren beperken [zoals cholestyramine (Questran) of colestipol (Colestid)];
- * Maagzuurremmers die aluminiumhydroxide en/of smectites (aluminiumoxide) bevatten (zoals Maalox);
- * Oestrogenen (zoals Estriol of Estradiol);
- * Medicijnen die het plasma cholesterol verlagen, of de verwijdering van cholesterol door de galblaas verhogen (oestrogenen, hormonale anticonceptie, sommige statines en fibraten), en
- * Hepatolesieve medicijnen, dat zijn medicijnen die de lever aantasten.

Het gebruik van TUDCA kan leiden tot risico's die tot nu toe niet zijn geïdentificeerd in eerdere onderzoeken: het innemen van een nieuw medicijn brengt altijd risico's met zich mee en u wordt verzocht om een bijwerking aan de arts te melden.

Contactpersonen

Publiek

Humanitas Mirasole SpA

Via Alessandro Manzoni 56
Rozzano Milano 20089
IT

Wetenschappelijk

Humanitas Mirasole SpA

Via Alessandro Manzoni 56
Rozzano Milano 20089
IT

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. door het laboratorium ondersteunde, waarschijnlijke of definitieve ALS-diagnose, zoals gedefinieerd door El Escorial Revised ALS diagnostische criteria
- 2. Ziekte duur $\leq$ 18 maanden
- 3. Geen slikproblemen (4 bij ALSFRS-R sliksubscore)
- 4. In staat om reproduceerbare longfunctietests uit te voeren
- 5. Geforceerde vitale capaciteit (70% van normaal)
- 6. Stabiel op behandeling met riluzol gedurende 3 maanden in de aanlooperperiode
- 7. Ondertekende geïnformeerde toestemming

Alle patiënten die deelnamen aan de klinische studie van TUDCA-ALS en deze hebben voltooid, kunnen worden opgenomen in de open-label TUDCA-ALS-extensie. Inclusiecriteria:

- 1. Voltooiing van het bezoek M18 (Maand 18) van de klinische proef TUDCA-ALS.
- 2. Ondertekende geïnformeerde toestemming voor deelname aan de TUDCA-ALS Extension sub-studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Behandeling met edaravone of een andere niet-geaccepteerde gelijktijdige therapie de gal verhogen, hepatolesieve geneesmiddelen)
- 2. Andere oorzaken van neuromusculaire zwakte
- 3. Aanwezigheid van andere neurodegeneratieve ziekten
- 4. Aanzienlijke cognitieve achteruitgang, klinische dementie van psychiatrische ziekte

5. Ernstige hart- of longziekte
6. Andere aandoeningen die functioneren uitsluiten
7. Andere levensbedreigende ziekten
8. Op het moment van screening, elk gebruik van niet-invasieve ventilatie voor elk gedeelte van de dag, of mechanische ventilatie via tracheostomie, of op enige vorm van zuurstofsuppletie
9. Gastro-intestinale stoornis die de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel uit het maagdarmkanaal waarschijnlijk zal optreden
10. Gebruik van onderzoeksmedicijn binnen 30 dagen van vijf halfwaardetijden van de vorige agent, afhankelijk van welke het langst is, berekend aan de dosering
11. Elke significante laboratoriumafwijking
12. Andere behandelingsmedicatie
13. Actieve maagzweer
14. Vorige operatie van infecties van de dunne darm
15. Patiënten die de behandelingspillen niet gemakkelijk kunnen inslikken op het moment van inschrijving
16. Voorkomen van frequente galkoliek, galinfecties, ernstige alvleesklierafwijkingen
17. Minder dan 40 kg wegen bij screening
18. Sierische aspartaat-aminotransferase- of alanine-aminotransferaseconcentraties die meer dan driemaal de bovengrens van de normale waarden overschrijden
19. Creatinineklaring 50 ml / min minder
20. Alle significante neurologische, hematologische, auto-immuun, endocriene, cardiovasculaire, neo-plastische, renale, gastroïne-testinale of andere stoornissen die, naar mening van de onderzoeker, de deelname van het onderwerp aan het onderzoek kunnen mogelijk maken, plaatsen het onderwerp met een risico van een vertekende interpretatie van studieresultaten
21. De overwegingen van de onderzoeker, om welke reden ook, dat de patiënt een ongeschikte kandidaat is om TUDCA te ontvangen van dat onderwerp niet in staat is van niet aan het doseringsschema van de onderzoeksevaluaties voldoet
22. Patiënt is seksueel actief en is niet bereid om tijdens de studie en tot 90 dagen na de laatste dag van de laatste dosering.

Uitsluitingscriteria:

1. Behandeling met edaravone of andere niet-geaccepteerde gelijktijdige therapie (volgens rubriek 8 van het hoofdprotocol van de TUDCA-ALS klinische studie)
2. Overweging door de onderzoeker, om welke reden dan ook, dat de proefpersoon een ongeschikte kandidaat is om TUDCA te krijgen of dat de proefpersoon niet in staat is of waarschijnlijk niet zal voldoen aan het doseringsschema of de onderzoeksevaluaties
3. De vruchtbare patiënt is seksueel actief en is niet bereid zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en tot 90 dagen na de dag van de laatste dosis (zie richtlijnen voor anticonceptie in aanhangsel A)

4. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding

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:	11-12-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tauroursodeoxycholine zuur
Generieke naam:	Tauroursodeoxycholine zuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2018-002722-22-NL

NCT03800524

NL69414.041.19