

HET PROGRAMMA ONTWERP

Het Programma voor Uitgebreide Toegang (Expanded Access Program) van Insmad werd opgezet om IPLEX™ te leveren aan artsen in Italië voor de behandeling van ALS-patiënten en om informatie te krijgen aangaande de veiligheid, verdraagzaamheid en invloed van een IPLEX™ therapie op de evolutie van de ziekte. Dit programma is de eerste toepassing van IPLEX™ op ALS-patiënten.

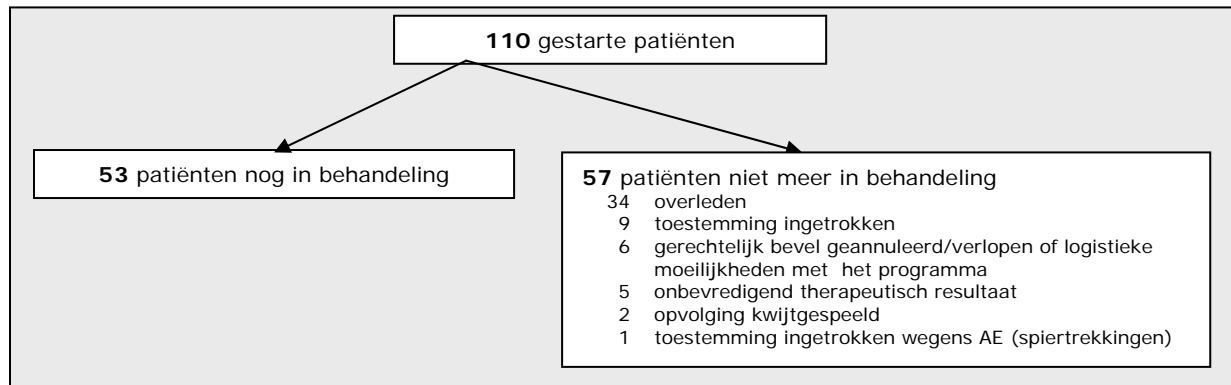
DE THERAPIE

IPLEX™ is in de Verenigde Staten goedgekeurd voor de behandeling van ernstig IGF-I tekort en werd in verschillende klinische omgevingen bestudeerd voor de behandeling van myotone dystrofie, HIV lipodystrofie, diabetes, beenbreuk herstel, retinopathie van prematuriteit en ernstige insulineresistentie. Meer dan 500 patiënten werden behandeld met IPLEX™, meestal met dosissen tussen 0,5 en 2,0 mg/kg/dag. Positieve resultaten op lichaamsgroei, insulinegevoeligheid, glycemische controle, dyslipidemie, spierkracht, duurzaamheid en functionele bekwaamheden werden aangetoond.

In het Italiaanse programma voor ALS-patiënten wordt IPLEX™ dagelijks toegediend door subcutane injectie. Een meerderheid van de patiënten begon de behandeling met een dosis van 1 eenheid per dag (36 mg/dag) wat neerkomt op ongeveer 0,5 mg/kg/dag. Geleidelijk aan werd de dosis in de meeste patiënten opgevoerd tot ongeveer 1,0 mg/kg/dag.

AANTAL DEELNEMERS EN UITVAL

Tot op heden zijn 110 patiënten met de IPLEX™ behandeling gestart (minstens 1 dosis gekregen).



POPULATIEKENMERKEN

	Aantal patiënten	110
Leeftijd (gemiddeld ± standaard deviatie)		56,6 ± 11,0
Geslacht (aantal mannen / aantal vrouwen)		70 / 40
Gewicht in kg (gemiddeld ± standaard deviatie)		67,7 ± 14,4
Gemiddelde ALSFRS-R vóór de behandeling (gemiddeld ± standaard deviatie)		27,8 ± 8,0
Variatie in ALSFRS-R vóór de behandeling (minimum – maximum)		3 - 45
Initiële symptomen (lumbaal – bulbaal – ongekend)		86 – 21 - 3
Aantal maanden tussen eerste symptoom en diagnose (gemiddeld ± standaard deviatie)		12,3 ± 10,8
Maanden tussen eerste symptoom en IPLEX™ behandeling (gemiddeld ± standaard deviatie)		37,9 ± 21,7

De patiënten die aan de IPLEX™ behandeling deelnemen zijn gelijkaardig aan de ALS patiënten in gepubliceerde klinische trials op gebied van leeftijd, geslachtsverdeling, tijd tussen eerste symptoom en diagnose en plaats van symptoomaanvang^{1,2}.

Maar vergeleken met de gepubliceerde klinische proefbevolkingen is het ziektestadium veel verder gevorderd bij de patiënten die de IPLEX™ behandeling startten zoals blijkt uit

- de lagere ALSFRS-R bij aanvang van de behandeling (27,8 bij de IPLEX™ patiënten tegenover gemiddeld 40,0 in de literatuur)
- de langere tijd tussen het eerste symptoom en de start van de behandeling (37,9 maanden bij de IPLEX™ patiënten tegenover minder dan 24 maanden in de literatuur).

Als de tijdsspanne tussen ALS-diagnose en levenseinde typisch 36 tot 60 maanden is, waren veel patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte bij de start van de IPLEX™ behandeling³.

DE RESULTATEN

Veiligheid

5 patiënten hebben het programma onderbroken omwille van ongunstige gebeurtenissen die volgens de behandelende arts mogelijk te wijten waren aan de IPLEX™ behandeling. Deze waren:

- 1 patiënt niet-ernstige spiertrekkingen
- 1 patiënt - met een geschiedenis van galblaas ontstekingziekte - overleed aan cholelithiasis en infectie aansluitend op een galsteen chirurgie
- 3 patiënten overleden door cardio-circulatie stilstand, waarvan één met een geschiedenis van hypertensie en stille myocardiale infarct.

Daarnaast zijn nog 30 patiënten gestorven. Deze overlijdens werden beschouwd als niet te wijten aan de IPLEX™ behandeling:

- 29 patiënten overleden door de ziektevoortgang (hart- of ademhalingsstoornissen)
- 1 patiënt overleed door zelfdoding.

Van de 110 patiënten die inschreven in het programma zijn er dus 34 gestorven. Deze overlijdens grepen plaats gemiddeld (mediaan) 36 maanden na de eerste ALS symptomen, wat overeenkomt met de te verwachten ziektevoortgang³. Hierbij moet wel genoteerd worden dat 35% van deze patiënten overleed vóór de voltooiing van 3 maanden van IPLEX™ behandeling.

Ziektevoortgang

De "Herziene ALS Functionele Notering Schaal" (ALSFRS-R) werd door de artsen het meest gebruikt om te rapporteren over ziektevoortgang tijdens de IPLEX™ behandeling. De ALSFRS-R is een makkelijk te beheren 48-punten schaal waarbij de patiënt zelf beoordeelt wat zijn lichamelijk vermogen is en zijn mate van onafhankelijkheid in de functionele activiteiten die typisch getroffen worden door ALS⁴. De schaal is robuust, met een lage variabiliteit in inter- en intrascores en met een bewezen geldigheid voor de administratiemethode⁵. De schaal wordt aangenomen als representatief voor het (patiënt-waargenomen) klinisch functioneren en als voorspellend voor de te verwachten overlevingsduur^{4,6}.

Tot op heden werden 54 patiënten ten minste 6 maand met IPLEX™ behandeld.

ALSFRS-R vóór de IPLEX™ behandeling	ALSFRS-R na 6 maand IPLEX™
30,0 ± 7,9	25,7 ± 9,6

Bij hen is de ALSFRS-R waarde met 0,68 punten per maand gedaald (van pre-behandeling tot de laatst verkregen waarde). Bij 11 patiënten (20% van de groep) is de ALSFRS-R waarde niet gedaald (m.a.w. ofwel onveranderd ofwel enigszins gestegen).

Van deze groep volgden tot op heden 24 patiënten gedurende 12 maand de IPLEX™ behandeling.

ALSFRS-R vóór de IPLEX™ behandeling	ALSFRS-R na 6 maand IPLEX™	ALSFRS-R na 12 maand IPLEX™
30,2 ± 7,9	27,8 ± 8,2	25,2 ± 7,8

Bij hen is de ALSFRS-R waarde met 0,38 punten per maand gedaald (van pre-behandeling tot de laatst verkregen waarde). Bij 6 patiënten (25% van de groep) is de ALSFRS-R waarde niet gedaald (m.a.w. ofwel onveranderd ofwel enigszins gestegen).

BESLUITEN

Tot op heden wordt de IPLEX™ behandeling algemeen goed verdragen en worden er geen veiligheidsbepaaldingen geassocieerd met ALS-patiënten.

De meeste patiënten zijn in een vergevorderd stadium van ziekte bij de start van de IPLEX™ behandeling. Een aantal patiënten zijn gestorven tijdens de IPLEX™ behandeling, maar deze overlijdens worden door hun artsen toegeschreven aan de ziektevoortgang.

In de nog levende populatie is het moeilijk om de evolutie in de ontvangen ALSFRS-R waarden te interpreteren omdat het Italiaanse programma geen overeenstemmende controlegroep heeft.

Vertaling: Koen DV

REFERENTIES

- ¹ Cudkowicz, Shefner, Schoenfeld Gefuseerde et. al. *Ann Neurol* 60:22-31, 2006.
- ² Gordon, Moore, Miller et. al. *Lancet Neurol* 6:1045-1053, 2007.
- ³ Choudry en Cudkowicz. *J Clin Pharmacol* 45:1334-1344, 2005.
- ⁴ Cedarbaum, Stambler, Malta et. al. *Journal of Neurological Science* 169:13-21, 1999.
- ⁵ Kaufmann, Levy, Montes et. al. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 8:42-46, 2007.
- ⁶ Gordon, Cheng, Montes et. al. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 8:270-273, 2007.