

Een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde multicentrum studie naar de werkzaamheid en de veiligheid van MBP8298 bij secundaire progressieve Multiple Sclerose patiënten

Gepubliceerd: 19-05-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

De klinische werkzaamheid van 500 mg MBP8298 intraveneus ieder 6 maanden, gedurende 2 jaar wordt vergeleken met de placebo bij SPMS patiënten en die het HLA DR2 en/of DR4 gen hebben. Klinische werkzaamheid wordt gedefinieerd als een statistische en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31514

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet van toepassing

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ICON Clinical Research

Overige ondersteuning: BioMS, Op contract basis door industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EDSS, HLA haplotypering, MBP, SPMS (Seconair Progressieve MS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter is de klinische werkzaamheid (de verslechtering van invaliditeit = EDSS score) bij SPMS patiënten met het HLA DR2/4 gen die de actieve medicatie hebben ontvangen vergeleken met dezelfde groep patiënten die de placebo hebben ontvangen.

Secundaire uitkomstmaten

- De EDSS score van SPMS patiënten zonder HLA DR2/4 gen die de actieve medicatie hebben ontvangen vergeleken met dezelfde groep patiënten die de placebo hebben ontvangen
- Het effect van MBP8298 op diverse MRI parameters:
 - activiteit analyse
 - Aantal/Dichtheid van de laesies
 - atrofie
- Bevestiging dat MBP8298 een immuun tolerantie induceert of een functionele verschuiving in het respons profiel op MBP epitoom (82-98) en bepaling of dit afhankelijk is van de HLA subtype.
- Bepaling dat MBP8298 een immuun tolerantie induceert of een functionele verschuiving in het respons profiel op andere MBP epitopen en ander myeline

antigenen en bepaling of dit afhankelijk is van de HLA subtype.

- Het bevestigen van de ratio HLA DR2/4 positieve tot HLA DR2/4 negatieve patiënten in de SPMS populatie
- De veiligheid van MBP8298 bij alle patiënten
- Bepalen of MBP8298 de kwaliteit van leven verbetert.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste hypothese is dat de achteruitgang van secundaire progressieve MS (SPMS) patiënten met het HLA DR2 en/of DR4 gen, significant vertraagt wordt door MBP8298. De achteruitgang/invaliditeit wordt gemeten via de EDSS score. Bepaalde genen, hebben invloed op de werking van het immuunsysteem. Sommige genen, waaronder onder andere de HLA DR 2 en DR 4 genen, worden geassocieerd met MS. Het werkingsmechanisme van MBP8298 is de inductie van een immuun tolerantie in relatie tot de voortdurende auto-immuun respons tegen het MBP eiwit, waardoor MBP8298 de tolerantie van MBP induceert.

Doel van het onderzoek

De klinische werkzaamheid van 500 mg MBP8298 intraveneus ieder 6 maanden, gedurende 2 jaar wordt vergeleken met de placebo bij SPMS patiënten en die het HLA DR2 en/of DR4 gen hebben. Klinische werkzaamheid wordt gedefinieerd als een statistische en klinisch significante verlenging in tijd tot een bevestigde verslechtering van invaliditeit gemeten via de EDSS score.

Onderzoeksopzet

De studie is een twee jaar durend, gerandomiseerd, dubbelblinde parallel onderzoek. Alle patiënten worden gestratificeerd in een groep met het HLA DR2 en/of DR4 gen en in een groep zonder het HLA DR2 en/of DR4 gen. De groepen worden vervolgens verder gestratificeerd op basis van de aanvang EDSS score (EDSS 3.5 - 5.0 en 5.0 - 6.5). Randomisatie vindt plaats vlak voor de eerste dosis van de studiemedicatie. In totaal zullen er 408 patiënten met het HLA DR2/4 gen en met een aanvang EDS tussen 3.5 en 6.5 meedoen. Er worden 100 patiënten zonder het HLA DR2/4 gen geïnccludeerd. Geschat wordt dat er 10% van de patiënten vroegtijdig de studie zal verlaten. Met deze aanname heeft men berekend dat er voor de studie in totaal 553 patiënten nodig zijn. Voor de eerste 100 patiënten worden er extra veiligheidsanalyses gedaan, onder

andere MRI en extra visites. Een onafhankelijke data and safety monitoring board (DSMB) zal een veiligheid analyse uitvoeren op basis van de tussentijdse resultaten (MRI, bijwerkingen, 12-lead ECG's, vitale functies en bloedwaarden) van deze eerste 100 patiënten in deze studie.

De EDSS score en andere functionele testen wordt iedere 3 maanden geëvalueerd. De EDSS score wordt door een onafhankelijke neuroloog gedaan, om ervoor te zorgen dat de primaire eindpunten objectief beoordeeld worden. Aan het einde van deze studie, kunnen de patiënten die dit willen, overgaan op een open label follow up studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

500 mg MBP8298 of placebo wordt 4 x intraveneus toegediend, om de 6 maanden gedurende 2 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Er vindt ongeveer om de 3 maanden een patiënten visite plaats. Tijdens deze visites worden diverse analyses gedaan welke ongeveer 4 uur tijd van de patiënt per visite in beslag nemen.

De risico's die worden geassocieerd aan deelname zijn sommige niet voorzien, zoals een mogelijkheid voor een allergische reactie op de studie medicatie.

Bij dierproeven zijn diverse bijwerkingen ontdekt: overmatig blozen, oedeem, erytheem, histamine afgifte, verlaagde bloeddruk en verhoogde hartslag en bij een onderzoek met ratten werd testiculaire atrofie vastgesteld.

Klinische studies lieten de volgende bijwerkingen zien: opvliegers, bloeddrukschommelingen, branderig gevoel op de plaats van de injectie.

Patiënten die voorheen copaxone hebben ontvangen en daar allergisch voor waren, hebben een hoger risico op een anafylactische shock op MBP8298

Contactpersonen

Publiek

ICON Clinical Research

Boeing Avenue 8
1119 PB Schiphol-Rijk
Nederland

Wetenschappelijk

ICON Clinical Research

Boeing Avenue 8
1119 PB Schiphol-Rijk
Nederland

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. Man of vrouw, 18 -65 jaar
2. Gedocumenteerde geschiedenis met SPMS. Volgens de definitie van SPMS moet de MS 3 jaar daarvoor gediagnosticeerd zijn. Verder moet er een progressie van de pyrimidale of cerebellaire Kurtzke functionele subscores (FSS) in de afwezigheid van acute relapsen zijn in de 3 jaar voorafgaande aan de inclusie. De patiënt moet ook ten minste 1 acute relapse als onderdeel van zijn/haar diagnose van Relapsing Remitting MS (RRMS) hebben gehad. Één relapse voorafgaande aan de diagnose van MS kan in overeenstemming zijn met de McDonald diagnostische criteria mits the craniale MRI bevindingen consistent zijn met de diagnose voor MS.
3. Afwezigheid van relapses in de 3 maanden voor de baseline
4. EDSS van 3.5 - 6.5
5. Pyramidale of Cerebellaire FSS ≥ 3
6. Patiënt moet voor deelname aan het onderzoek in staat zijn om een schriftelijke toestemmingsverklaring te kunnen begrijpen en te willen geven, in overeenstemming met wettelijke vereisten.
7. Patiënten moeten betrouwbaar zijn, de instructies volgen, en akkoord gaan om aan alle onderzoeksbepalingen mee te werken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose Primaire Progressieve MS
2. Patiënten die al eerder MBP8298 ontvangen hebben
3. Iedere vorm van een kwaadaardige tumor of een verleden met kwaadaardigheid met uitzondering van basale cel carcinoom
4. Hormoon therapie 30 dagen voorafgaande aan de eerste dosis, of ieder andere vermeende of experimentele MS behandeling.
5. Behandeling met β -interferon, glatiramer acetate, mitoxantrone, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, of ieder andere immuun-regulerende (b.v. IVIG) of immuun-onderdrukkende medicatie inclusief recombinant of non-recombinant cytokines of plasma uitwisseling 6 maanden voorafgaande aan van de eerste studie specifieke test. De behandeling van relapsen met corticosteroïden of ACTH voor de behandeling is een uitzondering.
6. Start van behandeling met 4-AP of 3,4-DAP.
7. Bekend met een anafylactisch/anafylactische reacties op glatiramer acetaat.
8. Abnormale laboratorium waarden bij de baseline visite welke door de onderzoeker als klinisch significant worden geacht.
9. Bekend met allergie voor Gadolinium-DTPA,
10. Behandeling ooit met Cladribine, totale lymfoïde irradiatie, monoklonale antilichaam behandeling b.v. anti-CD4, anti-CD52, anti-VLA4, Anti-CD20,
11. Behandeling ooit met een veranderde peptide ligand,
12. Enige condities die kunnen interfereren met de uitvoering van studie specifieke procedures b.v. MRI,
13. Eerdere randomisatie in dit onderzoek,
14. HIV, Hepatitis B, of Hepatitis C geïnfecteerd
15. Deelname in ieder andere niet-MS klinisch onderzoek 30 dagen voorafgaande aan de eerste studie specifieke test (de screening/baseline visite) of iedere onderzoeksbehandeling in de vorige 6 maanden.
16. Vrouwen die borst voeding geven, zwanger zijn (zwangerschapstest bij Screening), of die niet regelmatig een medisch goedgekeurde anticonceptie methode gebruiken.
17. (Verdenking) op huidig of voormalig alcohol of drugsmisbruik (in het afgelopen jaar)
18. Iedere medische, psychiatrische of andere conditie dat kan resulteren in dat de patiënt niet volledig toestemming kan geven of met de protocol vereisten kan overeenkomen,
19. Ieder andere conditie, die volgens de opinie van de onderzoeker, ervoor zorgt dat de patiënt niet geschikt is voor deelname in de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-09-2006
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2006

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-03-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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

ISRCTN

CCMO

ID

EUCTR2004-002571-16-NL

ISRCTN98373474

NL11216.003.06