

Een dubbelblind, gerandomiseerd, met een placebo gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in meer centra en met parallelgroepen ter bepaling van de dosering voor het beoordelen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van drie doses ACT-128800, een oraal toegediende S1P1-receptoragonist, gedurende vierentwintig weken toegediend aan patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose.

Gepubliceerd: 07-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling¹. De werkzaamheid aantonen van tenminste een van drie doses ACT-128800 in vergelijking met een placebo bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) op het cumulatieve aantal nieuwe gadolinium-versterkende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

¹ - Een dubbelblind, gerandomiseerd, met een placebo gecontroleerd onderzoek, uitgev ... 30-05-2025

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

ms, relapsing remitting multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: orale toediening, Relapsing Remitting Multiple Sclerose, selectief S1P1receptor agonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Cumulatief aantal nieuwe gadolinium-versterkende laesies per patiënt

opgenomen op T1-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24 na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.

Dit eindpunt is afgeleid door optelling van de waargenomen aantallen nieuwe gadolinium-versterkende laesies op MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24. Een afname van 8 tot 4 (50% afname in vergelijking met placebo) van het gemiddelde cumulatieve aantal laesies moet worden waargenomen.

Secundaire uitkomstmaten

- Geannualiseerde bevestigde terugvalcijfers binnen 24 weken na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.
- Duur tot de eerste bevestigde terugval binnen 24 weken na aanvang van

toediening van het onderzoeksmedicijn.

Een terugval wordt gedefinieerd als het zich voordoen van een acute episode van een of meer nieuwe symptomen of verslechtering van bestaande symptomen van MS die geen verband houden met koorts of een infectie en tenminste 24 uur aanhouden na een stabiele periode van tenminste 30 dagen.

Een *bevestigde terugval* is een terugval die vergezeld gaat van een toename vanaf de start van het onderzoek van tenminste 0,5 punt in de EDSS-score, of één punt in de score voor tenminste een van de scores in de functionele systemen (FS), exclusief darm en blaas, en de mentale FS. De EDSS waarmee dit wordt bevestigd, moet worden uitgevoerd binnen 7 dagen na het ontstaan van een nieuw symptoom of de verslechtering van een bestaand symptoom van MS.

Symptomen van voorbijgaande neurologische verslechtering die niet voldoen aan de criteria voor *bevestigde terugval*, omdat ze niet vergezeld gaan van objectieve bevindingen maar door de behandelende neuroloog nog altijd als terugval worden beoordeeld, worden geregistreerd als *niet-bevestigde terugval* en meegeteld in het totale aantal terugvallen.

Alleen bevestigde terugvallen worden meegenomen in de secundaire werkzaamheidsanalyses. Voor verkennende werkzaamheidseindpunten worden zowel de bevestigde als de totale terugvallen geanalyseerd.

Verkennde werkzaamheidseindpunten

1. Overige MRI-gerelateerde variabelen:

- Cumulatief totaal aantal gadolinium-versterkende laesies (een laesie kan tweemaal worden geteld op twee opeenvolgende MRI-scans) per patiënt opgenomen op T1-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24 na aanvang van toediening van

het onderzoeksmedicijn.

- Aantal patiënten zonder (nieuwe en totale) gadolinium-versterkende laesies op T1-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24.
- Cumulatief aantal (nieuwe en totale) gadolinium-versterkende laesies per patiënt op T1-gewogen MRI-scans in week 4, 8, 12, 16, 20 en 24.
- Aantal (nieuwe en totale) gadolinium-versterkende laesies per patiënt op een T1-gewogen MRI-scan in week 24.
- Aantal patiënten zonder (nieuwe of totale) gadolinium-versterkende laesies op een T1-gewogen MRI-scan in week 24.
- Totale hoeveelheid (nieuwe en totale) gadolinium-versterkende laesies per patiënt op T1-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24.
- Cumulatief aantal nieuwe of groter wordende laesies per patiënt op T2-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24.
- Verandering in de totale hoeveelheid laesies per patiënt op T2-gewogen MRI-scans vanaf de start van het onderzoek t/m week 24.
- Cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve laesies (nieuwe gadolinium-versterkende laesies plus nieuwe of vergrotende T2-laesies zonder gadoliniumversterking) per patiënt op MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24.
- Verandering van hersenvolume vanaf de start van het onderzoek tot en met week 24.
- Waar van toepassing kunnen aanvullende MRI-parameters beoordeeld worden.

2. Terugval gedurende de behandelperiode van 24 weken:

- Geannualiseerde totale terugvalcijfers binnen 24 weken na aanvang van

toediening van het onderzoeksmedicijn.

- De duur tot de eerste (totale) terugval binnen 24 weken na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.
- Aantal (bevestigde en totale) terugvallen.
- Aantal patiënten zonder (bevestigde en totale) terugval.
- Aantal patiënten met een terugval die met corticosteroïden moet worden behandeld.

3. Neurologische beoordelingen:

- Categorische verandering in de EDSS- en FS-scores vanaf de start van het onderzoek t/m week 24.

4. Oogheelkundige beoordelingen:

- Verandering van de gemiddelde zenuwvezellaagdikte van het netvlies (RNFL), de dikte van de fovea en de totale hoeveelheid macula-pigment gemeten door middel van optische coherentie-tomografie (OCT) in geselecteerde centra, vanaf de start van het onderzoek t/m week 24.
- Verandering van het gemiddelde aantal letters dat correct werd gelezen in een test van de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (alleen geregistreerd bij de centra die ook de OCT uitvoeren) vanaf de start van het onderzoek t/m week 24.

5. Beoordelingen van de levenskwaliteit:

- Verandering van de kwaliteit van leven vanaf de start van het onderzoek, op basis van de volgende twee vragenlijsten die de patiënten invullen bij de start van het onderzoek, in week 12 en in week 24 (alleen in landen waarvoor goedgekeurde vertalingen beschikbaar zijn):

* Multiple Sclerosis Impact Scale 29 (MSIS-29).

* Modified Fatigue Impact Scale (mFIS).

6. Aanvullende verkennende eindpunten:

- Indien van toepassing worden overige aan de klinische database ontleende verkennende eindpunten op basis van door de gegevens ingegeven overwegingen geanalyseerd.

Voor verdraagzaamheids-/veiligheidseindpunten en

farmacokinetische/farmacodynamische eindpunten zie blz. 70-71 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een dubbelblind, gerandomiseerd, met een placebo gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in meerdere centra en met parallelgroepen ter bepaling van de dosering voor het beoordelen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van drie doses ACT-128800, een oraal toegediende S1P1-receptoragonist, gedurende vierentwintig weken toegediend aan patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

1. De werkzaamheid aantonen van tenminste een van drie doses ACT-128800 in vergelijking met een placebo bij patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose (RRMS) op het cumulatieve aantal nieuwe gadolinium-versterkende laesies per patiënt, opgenomen op T1-gewogen MRI-scans in week 12, 16, 20 en 24 na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.

Secundaire doelstellingen

1. De effecten van ACT-128800 beoordelen op de geannualiseerde bevestigde terugvalcijfers binnen 24 weken na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.
2. De effecten van ACT-128800 beoordelen op de duur tot de eerste bevestigde terugval binnen 24 weken na aanvang van toediening van het onderzoeksmedicijn.
3. De veiligheid en verdraagbaarheid van ACT-128800 beoordelen.

Onderzoekopzet

Prospectief, internationaal, dubbelblind, gerandomiseerd, met een placebo

gecontroleerd, vierarmig superioriteit onderzoek, fase 2b, voor het bepalen van een dosering, uitgevoerd in meerdere centra en met parallelgroepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een capsule ACT-128800, 's ochtends oraal toegediend met of zonder ontbijt (bij voorkeur altijd op dezelfde manier en op vrijwel hetzelfde tijdstip). • Groep I: 10 mg gedurende 24 weken tot einde behandeling • Groep II: 10 mg vanaf dag 1 t/m dag 7 20 mg vanaf dag 8 tot einde behandeling • Groep III: 10 mg vanaf dag 1 t/m dag 7 20 mg vanaf dag 8 t/m dag 14 40 mg vanaf dag 15 tot einde behandeling Een capsule met overeenkomstige placebo, 's ochtends oraal toegediend met of zonder ontbijt (bij voorkeur altijd op dezelfde manier en op vrijwel hetzelfde tijdstip). • Groep IV: placebo gedurende 24 weken tot einde behandeling

Inschatting van belasting en risico

Ziekenhuisbezoek x13

Bloedafname x13 waarbij gem. 14 ml bloed wordt afgenomen.

Lichamelijk onderzoek x12

MRI x8

X-thorax x2

ECG x 31

longfunctieonderzoek x 10

oogheelkundig onderzoek x 5

vragenlijst x3

Echocardiografie x3 (in geselecteerde centra)

24 uur Holter ECG x5

Hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, een voorbijgaande daling van de hartslag na toediening van de eerste dosis van ACT-128800, asymptomatische, periodieke AV-blokkade tweede graad Mobitz type I/Wenkebach na toediening van de eerste dosering van 10 mg, een PR verlenging na toediening van de eerste dosering van 10 mg ACT128800. Een verlaging van de FEV1 (gezien bij de 40mg dosering) is gerapporteerd in voorgaande klinische studies met ACT-128800. Door immuunsuppressie in het algemeen kan er een verhoogde kans zijn op opportunistische infecties en huidkanker. Dit is echter niet gezien in voorgaande klinische studies met ACT-128800.

Contactpersonen

Publiek

UPTOYOU

389 Chiswick High Road
W4 4AL London
GB

Wetenschappelijk

UPTOYOU

389 Chiswick High Road
W4 4AL London
GB

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. Mannen en vrouwen van 18 t/m 55 jaar.
2. Vrouwen die in staat zijn zwanger te raken moeten:
 - Een serumzwangerschapstest doen tijdens de screening en een zwangerschapstest via urine bij de start van het onderzoek ('baseline') en de uitslagen van beide testen moeten negatief zijn.
 - Zich ertoe verbinden twee anticonceptiemethodes te gaan toepassen vanaf het screeningconsult tot 8 weken na beëindiging van het onderzoeksmedicijn.Van de twee anticonceptiemethodes moet er één uit groep 1 zijn en één uit groep 2, zoals hieronder bepaald:
 - * Groep 1: orale, implanteerbare, transdermale of injecteerbare hormonale anticonceptiemiddelen, in de baarmoeder geplaatste middelen, vrouwelijke sterilisatie (afbinden van de eileiders) of sterilisatie van de partner (vasectomie). Als een hormonaal anticonceptiemiddel uit deze groep wordt gekozen, moet dit al tenminste gedurende 1 maand voorafgaand aan het randomiseren gebruikt worden.
 - * Groep 2: condooms of pessarium, allemaal in combinatie met een zaaddodend middel.

- Onthouding en ritmemethodes zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethodes.
3. Overlegging van een diagnose van RRMS zoals gedefinieerd in de herziene (2005) McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis (MS).
 4. Ambulant en met een EDSS- (Expanded Disability Status Scale) score tussen 0 en 5,5 (inclusief).
 5. Tenminste een van de volgende kenmerken van RRMS:
 - Een of meer gedocumenteerde terugval(len) binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningconsult,
 - Twee of meer gedocumenteerde terugvallen binnen 24 maanden voorafgaand aan het screeningconsult,
 - Tenminste één gadolinium-versterkende laesie gedetecteerd op een T1-gewogen MRI-scan tijdens het screeningconsult (op basis van centrale lezing).
 6. In een stabiele klinische conditie:
 - Zonder klinische verergering van MS gedurende tenminste 30 dagen voorafgaand aan de randomisering (verergering van MS wordt gedefinieerd als een of meer nieuwe symptomen of verslechtering van bestaande symptomen die geen verband houden met koorts of een infectie en tenminste 24 uur aanhouden).
 7. Ondertekend toestemmingsformulier voorafgaand aan het opstarten van een procedure uit hoofde van dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die borstvoeding geven.
2. Een diagnose van MS gecategoriseerd als primair progressief of secundair progressief of progressief verslechterend.
3. Behandeling met
Binnen 30 dagen voorafgaand aan de randomisering:
 - Systemische corticosteroïden of adrenocorticotropisch hormoon (ACTH)
 - Behandeling met β -blokkers, diltiazem, verapamil of digoxine of QT verlengende medicatie (zie appendix 9), ongeacht voor welke indicatieBinnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisering:
 - Interferon of glatirameracetaat
 - Systemische immunosuppressieve therapie (bijv. cyclosporine, sirolimus, mycofenolzuur)
 - Vaccinatie met levende vaccins
 - Plasma-uitwisseling (plasmaferese, cytaferese)
 - Behandeling met een onderzoeksmedicijn (binnen 3 maanden of, indien dit langer zou zijn, 5 halveringstijden van het medicijn), met uitzondering van biologische preparaten (zie hieronder)Binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisering:
 - Azathioprine of methotrexaat
 - Natalizumab (of een eerder falen op natalizumab)
 - Intraveneuze immunoglobuline
 - Biologische preparaten die niet tot lymfocytdepletie leiden (bijv. daclizumab)Op enig moment voorafgaand aan de randomisering:

- Cyclofosfamide, mitoxantrone of cladribine
 - Biologische preparaten die tot lymfocytdepletie leiden zoals alemtuzumab of rituximab
4. Als de patiënt momenteel wordt behandeld voor een andere afweerstoornis dan MS.
5. Contra-indicaties voor MRI zoals:
- Een pacemaker, metaalhoudende implantaten zoals kunsthartkleppen, aneurysma-/bloedvatclips en metaalhoudend materiaal in zones met een hoog risico
 - Bekende allergie voor contrastvloeistoffen op basis van gadolinium
 - Ernstige nierinsufficiëntie die gedefinieerd is als een creatinineklaring < 30 mL/min volgens de formule van Cockcroft-Gault
 - Claustrofobie
6. Voortdurende bacteriële, virus- of schimmelinfectie (met uitzondering van onychomycose en dermatomycose), positieve testen op hepatitis B oppervlakteantigeen of hepatitis C antistoffen.
7. Aangeboren of verworven ernstige immunodeficiëntie of gediagnosticeerde besmetting met Humaan Immunodeficiëntie Virus HIV.
8. Negatieve antistoffentest op het varicella-zoster-virus bij de screening.
9. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van maligne aandoening (met uitzondering van chirurgisch verwijderde basale laesies of laesies met afschilferende huidcellen), lymfoproliferatieve ziekte of voorgeschiedenis van bestraling van het totale lymfestelsel of beenmergtransplantatie.
10. Type I of type II diabetes die slecht onder controle is.
11. Maculair oedeem of diabetische retinopathie (bevestigd binnen 30 dagen voorafgaand aan de randomisering).
12. Voorgeschiedenis van klinisch significant medicijn-, drugs- of alcoholmisbruik.
13. Een van de volgende hart- en vaataandoeningen:
- Hartfrequentie in rust < 55 bpm, zoals gemeten op het pre-randomiserings-ECG tijdens consult 3 (dag 1).
 - Voorgeschiedenis van of actueel ischemische hartziekte.
 - Voorgeschiedenis van of actueel klepgebrek.
 - Voorgeschiedenis van of actueel hartfalen (NYHA-klasse III of IV).
 - Voorgeschiedenis of aanwezigheid van ritmestoornissen (bijv. sinoatriaal hartblok, sick-sinussyndroom, tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV-)blok, symptomatische bradycardie, atriale flutter of atriale fibrillatie of voortdurende anti-aritmiebehandeling).
 - Voorgeschiedenis van syncope.
 - Ongecontroleerde arteriale hypertensie.
14. Een van de volgende longaandoeningen:
- Matige of ernstige asthma bronchiale of chronische obstructieve longziekte (COPD) fase II-IV, d.w.z. een uitgeblazen volume in 1 seconde (FEV1) $< 70\%$ van de geforceerde vitale capaciteit (FVC), d.w.z. verhouding FEV1/FVC $< 0,7$.
 - Voorgeschiedenis van longfibrose (littekenweefsel in de longen), pulmonale Langerhans-celhistiocytose.
 - Voorgeschiedenis van tuberculose, thoraxresultaten bij screening of binnen de eerste 3 maanden die duiden op actieve of latente tuberculose of de afwezigheid van een negatieve tuberculose test uitslag gebaseerd op een interferon gamma release assay.
15. Abnormale leverfunctietesten zoals gedefinieerd door ALT/SGPT- of AST/SGOT-verhogingen van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) of totaal bilirubine meer dan 1,5 maal de ULN.

16. Een van de volgende abnormale laboratoriumwaarden:

- Aantal leukocyten < 3.500/*L
- Hemoglobine (Hb) < 10 g/dL
- Aantal lymfocyten < 1.000/*L
- Trombocyten < 100.000/*L

17. Bekende allergie tegen een van de hulpstoffen in het onderzoeksmedicijn.

18. Andere klinisch relevante medische of chirurgische aandoeningen of omstandigheden waarvoor volgens de onderzoeker deelname aan het onderzoek risico zou kunnen opleveren voor de patiënt.

19. Patiënten wiens handelingsbevoegdheid of bewegingsvrijheid beperkt is door gerechtelijke of bestuurlijke instanties.

20. Patiënten waarvan niet aannemelijk is dat zij zich zullen houden aan het protocol, bijv. een niet-coöperatieve houding, het niet in staat zijn terug te komen voor follow-up consulten of het feit dat bekend is dat de patiënt het onderzoek waarschijnlijk niet zal voltooien, waaronder begrepen een psychische aandoening waardoor de patiënt niet in staat is de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek te begrijpen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-04-2010
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: ACT-128800
Generieke naam: ACT-128800

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-12-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2011
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	ID
EudraCT	EUCTR2008-006786-92-NL
CCMO	NL27374.003.09