

Exploratief open-label onderzoek om het effect van teriflunomide op immune subgroepen van cellen in het bloed van patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose te onderzoeken

Gepubliceerd: 03-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Dit onderzoek is bedoeld om het effect te bepalen van teriflunomide op lymfocyten subgroepen in patiënten met multiple sclerose met schubs vergeleken met de beginwaarde en vergeleken met een referentiepopulatie van onbehandelde gezonde vrijwilligers...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40257

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TERI-DYNAMIC

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: multiple sclerose, open label, recidiverend, teriflunomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering na 12 en 24 weken ten opzichte van baseline van lymfocyten subgroep parameters gemeten door middel van flow cytometrie.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering na 12 en 24 weken ten opzichte van baseline in 'biased T cell clonal repertoire based' T-cell receptor spectratypering.
- Verandering na 12 en 24 weken ten opzichte van baseline in serum cytokine gemeten door middel van multicytokine array.
- Verandering na 12 en 24 weken ten opzichte van baseline in mitogeen/TCR-specifieke T-cel proliferatie gemeten door middel van flow cytometrie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om de effecten van teriflunomide op immune subgroepen van cellen in het bloed van patienten met multiple sclerose met schubs te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om het effect te bepalen van teriflunomide op

lymfocyten subgroepen in patiënten met multiple sclerose met schubs vergeleken met de beginwaarde en vergeleken met een referentiepopulatie van onbehandelde gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

De LPS13539 studie is een open-label, parallel design, fase 3 studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

* Geneesmiddel: teriflunomide (HMR1726); Farmaceutische vorm: tablet; Wijze van toediening: oraal * Geneesmiddel: cholestyramine; Farmaceutische vorm: poeder; Wijze van toediening: oraal * Geneesmiddel: geactiveerde kool; Farmaceutische vorm: granule; Wijze van toediening: oraal

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van teriflunomide: nasofaryngitis, griepverschijnselen, dunner worden/uitvallen van het haar, misselijkheid, hoge waarden van de leverfunctietest, paresthesie en hypo-esthesie, pijn (ledematen, gewrichten of rug), diarree, constipatie, huiduitslag en buikpijn, (lichte) stijging van de bloeddruk, lichte stijging van het aantal witte bloedcellen, verhoogde gevoeligheid voor infecties.

De meest voorkomende bijwerkingen van cholestyramine: constipatie, maagpijn, misselijkheid, diarree, brandend maagzuur of indigestie, winderigheid, braken, boeren, duizeligheid en hoofdpijn. Zeldzame bijwerkingen van cholestyramine zijn neiging tot bloeden en gewichtsverlies.

De meest voorkomende bijwerkingen van actieve kool: zwarte ontlasting, misselijkheid en constipatie.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803 PE
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803 PE
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)

Patienten:

Patiënten (mannen en vrouwen) met multiple sclerose (MS) met schubs die tijdens de screeningsvisite voldoen aan de diagnostische criteria volgens McDonald voor MS en die voldoen aan:

- Naïef voor ziekte modificerende behandeling of meer dan 2 jaar geen ziekte modificerende behandeling hebben ondergaan
 - Of op het moment (niet meer dan 3 maanden onderbreking) een MS behandeling met IFN- β -1 of Glatirameer acetaat met een periode van minimaal 2 weken zonder IFN- β -1 of Glatirameer acetaat voor het overstappen naar teriflunomide.
 - Patiënten (mannen en vrouwen) tussen de 18 jaar en 56 jaar oud. ;Gezonde proefpersonen:
 - Mannen en vrouwen tussen 18 en 56 jaar oud.
 - Lichaamsgewicht tussen 50.0 en 95.0 kg voor mannen; en tussen 40.0 en 85.0 kg voor vrouwen, body mass index tussen 18.0 en 30.0 kg/m².
 - Door een uitgebreide klinische beoordeling gecertificeerd als gezond (gedetailleerde medische voorgeschiedenis en volledig lichamelijk onderzoek)
 - Normale vitale functies na 10 minuten rust in achteroverliggende houding
- 95 mmHg < systolische bloeddruk (SBP) < 140 mmHg
45 mmHg < diastolische bloeddruk (DBP) < 90 mmHg
40 bpm < hartslag (HR) < 100 bpm

- Normale standaard 12-afgeleidingen electrocardiogram (ECG) na 10 minuten rust in achteroverliggende houding; $120 \text{ ms} < \text{PR} < 220 \text{ ms}$, $\text{QRS} < 120 \text{ ms}$, $\text{QTc} * 430 \text{ ms}$ voor een man, $* 450$ voor een vrouw
- Laboratoriumparameters binnen normaal bereik (of voor het onderzoekscentrum gedefinieerde screenings drempelwaarde), tenzij de onderzoeker van mening is dat een afwijkende waarde klinisch irrelevant is voor gezonde proefpersonen; leverfunctieparameter(s) mogen echter niet boven de bovenste laboratoriumnorm uitkomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

- Niet instemmen met een HIV-test
- Een Schub in de afgelopen 30 dagen voor screening
- Klinisch relevante cardiovasculaire, neurologische, endocriene, of andere belangrijke systemische ziekte die de uitvoering van het protocol of de interpretatie van de studie resultaten moeilijk maakt, of dat de patiënt bij deelname aan het onderzoek in gevaar zou brengen.
- Patienten met een aangeboren of verworven ernstige mate van immunodeficiëntie, een voorgeschiedenis van kanker (met uitzondering van basale- of plaveiselcel huid laesies welke operatief verwijderd zijn met geen aanwijzingen voor metastases), lymfoproliferatieve ziekte, of patiënten die lymfoïd bestraling ondergaan hebben.
- Patiënten die HIV positief zijn
- Bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose die niet adequaat behandeld is, of een positieve QuantiFERON TB Gold-test
- Hypoproteïnemie (bijvoorbeeld bij ernstige leverziekte of nefrotisch syndroom) met serum albumine $< 3.0 \text{ g/dL}$
- Matige tot ernstige verminderde nierfunctie, zoals aangetoond door serum creatinine $> 133 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (of $> 1.5 \text{ mg/dL}$).
- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of aanzienlijke anemie, leukopenia of thrombocytopenia
- Acute of chronische infectie
- Leverfunctiestoornissen of aanhoudende verhogingen $> 1.5 \text{ ULN}$ (bevestigd door opnieuw testen) van serum glutamine pyrotransaminase/ alanine aminotransferase (SGPT/ALT), serum glutamine oxaloacetic transaminase/ aspartaat aminotransferase (SGOT/AST), of directe bilirubine hoger dan 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- Hepatitis in de voorgeschiedenis
- Gebruik van adrenocorticotrofisch hormoon (ACTH) of systemische corticosteroiden 2 weken voorafgaand aan screening
- Voorafgaand of gelijktijdig gebruik van cytokine therapie of intraveneuze immunoglobulinen in de 3 maanden voorafgaand aan screening
- Voorafgaand gebruik van alemtuzumab of cladribine
- Voorafgaand gebruik (binnen 1 jaar) van fingolimod (Gylenia®)
- Voorafgaand gebruik (binnen 2 jaar) van mitoxantrone, natalizumab (Tysabri®), of immunosuppressieve agentia (namelijk azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine,

methotrexaat of mycofenolaat)

- Voorafgaande behandeling met teriflunomide, en voorafgaand of gelijktijdig gebruik van leflunomide (ARAVA®) of overgevoeligheid voor een van de andere bestanddelen of hulpstoffen van het onderzochte middel
- Voorafgaand gebruik van een experimenteel geneesmiddel in de 6 maanden voorafgaand aan screening.
- Zwangere of borstvoedende vrouwen
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen gebruik maken van effectieve anticonceptie en/of vrouwen die niet bereid of niet in staat zijn getest te worden op zwangerschap
- Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor teriflunomide of leflunomide
- Aanhoudende verhogingen (bevestigd door opnieuw testen) van serum amylase of lipase meer dan 2 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- Bekende voorgeschiedenis van chronische ziekte van de pancreas of pancreatitis; Gezonde vrijwilligers:
- Klinisch relevante cardiovasculaire, neurologische, pulmonaire, gastrointestinale, hepatische, renale, metabolische, hematologische, neurologische, osteomusculaire, articulaire, psychiatrische, systemische, oculaire, gynaecologische (vrouwen), of infectieuze aandoening of tekenen van acute ziekte.
- Bloeddonatie (volume niet relevant) binnen 2 maanden voor inclusie of volgens lokale regelgeving.
- Symptomatische posturale hypotensie, ongeacht de afname van de bloeddruk, of asymptomatische posturale hypotensie gedefinieerd als een afname van systolische bloeddruk ≥ 20 mmHg binnen 3 minuten wanneer veranderd wordt van liggende naar staande positie.
- Zwangerschap (vrouwen), gedefinieerd als een positieve β -HCG bloed test) en borstvoeding.
- Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel in de 6 maanden voor de screening
- Positieve uitslag van een van de volgende testen: hepatitis B surface (HBs Ag) antigen, antihepatitis C virus (anti-HCV) antilichamen, anti-human immunodeficiency virus 1 and 2 antilichamen (anti-HIV1 and anti HIV2 antilichamen).
- Positieve urine drug test (amfetamines/metamfetamines, barbituraten, benzodiazepines, cannabinoiden, cocaine, opiaten).
- Positieve alcohol adem test.
- Verlaagde leucocyten en in het bijzonder lymfocyten (onder de normaalwaarden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-10-2013

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: teriflunomide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2012-005324-16-NL
CCMO	NL44560.060.13
Ander register	Zie sectie J.