

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van fampridine met verlengde afgifte (BIIB041) 10 mg, tweemaal daags toegediend bij deelnemers met Multiple Sclerose (ENHANCE)

Gepubliceerd: 26-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair: De primaire doelstelling van onderzoek 218MS305 is bepalen of fampridine met verlengde afgifte (10 mg BID) een klinisch zinvol effect heeft op het door de patiënt gerapporteerde loopvermogen over een onderzoeksperiode van 24 weken. Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41721

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Enhance

Aandoening

- Overige aandoening
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

Multiple Sclerose

Aandoening

nervous system disorders, movement disorders not including parkinsonism

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited

Overige ondersteuning: Biogen Idec is the Sponsor of the study and is funding the study.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fampridine met verlengde afgifte, multiple sclerosis, placebo, verbetering in lopen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt in dit onderzoek is het aantal deelnemers die een gemiddelde verbetering op de MSWS-12 van *8 punten ten opzichte van baseline behalen over een behandelingsperiode van 24 weken. Als de gemiddelde MSWS-12 van een deelnemer <8 punten is bij baseline, wordt de deelnemer beschouwd als hebbende een *8-punt gemiddelde verbetering ten opzichte van baseline als zijn of haar gemiddelde MSWS-12-score tijdens de behandelingsperiode <0,5 is. Baseline wordt gedefinieerd als het gemiddelde van scores van de bezoeken bij screening en dag 1. Om te bepalen of een deelnemer een gemiddelde verbetering van minstens 8 punten heeft behaald, wordt de gemiddelde verandering op MSWS-12 berekend als het verschil tussen de gemiddelde score tijdens behandeling over 24 weken en de gemiddelde score voorafgaand aan de behandeling. De primaire analyse zal worden uitgevoerd in de intent-to-treat-populatie (ITT) en

ontbrekende gegevens zullen worden behandeld met de meervoudige berekeningsprocedure [Schafer 1997; Schafer 1999]. Vergelijkingen tussen de fampridine- en placebobehandelingsgroepen zullen worden uitgevoerd met een logistisch regressiemodel dat is aangepast voor de baseline MSWS-12-score en de EDSS-score bij screening. Hypothesetoetsen zullen worden uitgevoerd aan een 2-zijdig 5% significantieniveau. Als een tussentijdse analyse wordt uitgevoerd, worden hypothesetoetsen uitgevoerd zoals beschreven in het protocol.

Secundaire uitkomstmaten

Voor de secundaire eindpunten zal het aantal deelnemers dat een gemiddelde verbetering van TUG-snelheid van *15% ten opzichte van de baseline behaalt over een periode van 24 weken worden vergeleken tussen behandelingsgroepen met gebruik van een logistisch regressiemodel dat is aangepast voor de baseline TUG-snelheid en de EDSS-score bij screening. Baseline wordt gedefinieerd als de gemiddelde snelheid over screening en dag 1. De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de baseline in de MSIS-29-, BBS- en ABILHAND-scores zullen worden vergeleken met gebruik van een analyse van covariantie (ANCOVA) model aangepast aan de overeenkomstige baseline-score en de EDSS-score bij screening. Baseline voor MSIS-29 en BBS-scores worden gedefinieerd als het gemiddelde van scores van het bezoek bij screening en dag 1. Baseline voor de ABILHAND-score wordt gedefinieerd als de score op bezoek van dag 1. Secundaire werkzaamheidsanalyses op TUG-snelheid, MSIS-29, BBS en ABILHAND-scores worden uitgevoerd in de ITT-populatie en ontbrekende gegevens worden behandeld met gebruik van de meervoudige berekeningsprocedure [Schafer 1997; Schafer 1999].

Afhankelijk van de distributie van gegevens voor veranderingen ten opzichte van

de baseline in MSIS-29, BBS en ABILHAND-scores, kunnen niet-parametrische analyses worden uitgevoerd.

Hypothesetoetsen zullen worden uitgevoerd op een 2-zijdig 5% significantieniveau in het algemeen, met aanpassing voor het testen van meervoudige eindpunten en de mogelijke tussentijdse analyse. Een combinatie van de sequentiële afnameprocedure en de Hochberg-procedure zal worden gebruikt om de algemene Type I-fout te controleren tijdens het testen van secundaire werkzaamheidseindpunten.

Er zullen ook analyses worden uitgevoerd om de voorspellende waarden van verschillende maatstaven van vroegtijdige respons te beoordelen.

Voor de verkennende eindpunten zal beschrijvende statistiek worden gebruikt om veranderingen ten opzichte van dag 1 in EQ-5D-3L, SF-36, versie 2 (EQ-5D-3L visuele analoogscore en index-score, en SF-36-subschaalscores) en SDMT samen te vatten. Als de gegevens normaal verdeeld zijn voor deze eindpunten, zullen de kleinste kwadraatgemiddelden en 95% betrouwbaarheidsintervallen worden gepresenteerd met gebruik van een ANCOVA-model dat is aangepast voor baseline en de EDSS-score bij screening. Anders worden niet-parametrische analyses gebruikt. Het aantal deelnemers met een verbetering op de PGIC en veranderingen in HRU na verloop van tijd worden ook samengevat.

Incidentie van AE's die optreden binnen elke behandelgroep zal globaal worden samengevat, volgens ernst, en volgens relatie tot de onderzoeksbehandeling.

Incidentie van SAE's zal worden samengevat per behandelgroep.

Bestaande waarden en veranderingen ten opzichte van de baseline zullen worden samengevat per behandelgroep voor laboratoriumbeoordelingen en vitale functies.

Laboratoriumbeoordelingen zullen ook worden samengevat voor elke behandelgroep met gebruik van verschuivingstabellen. Incidentie van klinisch betekenisvolle veranderingen in vitale functies en ECG*s zullen worden samengevat per behandelgroep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MS is een inflammatoire aandoening die de myeline van het centrale zenuwstelsel beschadigt en een neurologische stoornis veroorzaakt, hetgeen vaak leidt tot ernstige invaliditeit. De etiologie van MS blijft onbekend, hoewel in het algemeen wordt aangenomen dat MS tot stand wordt gebracht door een auto-immuunproces, mogelijk getriggerd door een infectie en toegevoegd aan een genetische predispositie. MS is de meest voorkomende oorzaak van neurologische invaliditeit bij jonge volwassenen en volwassenen van middelbare leeftijd, en heeft belangrijke lichamelijke, psychologische, sociale en financiële gevolgen voor patiënten en hun families. MS manifesteert zich vooral duidelijk in de vorm van een loopstoornis. Tot 85% van MS-patiënten identificeren dit als hun voornaamste klacht [Scheinberg 1980].

De toedieningsvorm met verlengde afgifte van fampridine (fampridine met verlengde afgifte) is op 22 januari 2010 goedgekeurd in de Verenigde Staten als een behandeling om het lopen te verbeteren bij patiënten met MS (aangetoond door een verhoogde loopsnelheid) onder de merknaam Ampyra®. Fampridine is ook goedgekeurd onder de merknaam Fampyra® in de Europese Unie (EU; juli 2011) en andere landen. De gebruikte naam in de Verenigde Staten (USAN - United States Adopted Name) is dalfampridine.

De werkzaamheid van fampridine met verlengde afgifte 10 mg tweemaal daags (BID), om de 12 uur toegediend om het lopen te verbeteren bij patiënten met MS, werd geëvalueerd in 2 belangrijke gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 onderzoeken (MS-F203 en MS-F204) waarbij 540 deelnemers waren betrokken.

De voornaamste maatstaf van werkzaamheid in beide onderzoeken was de loopsnelheid (in voeten per seconde) zoals gemeten door de Timed 25-Foot Walk (T25FW), waarbij gebruik werd gemaakt van een responderanalyse. Een responder werd gedefinieerd als een deelnemer die minstens in 3 van mogelijk 4 bezoeken sneller liep tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode dan de maximale waarde behaald in de 5 niet-behandelingsbezoeken (4 vóór de dubbelblinde periode en 1 tijdens de follow-up periode na dosering).

Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode had een aanzienlijk hoger aantal deelnemers die fampridine met verlengde afgifte namen een toename in de loopsnelheid vergeleken met deelnemers die een placebo kregen. In onderzoek

MS-F203 had minstens 50% van met fampridine behandelde deelnemers meer dan een toename van 10% in loopsnelheid ten opzichte van de baseline, had minstens 30% van de deelnemers een toename van meer dan 20% in loopsnelheid ten opzichte van de baseline, en had minstens 10% van de deelnemers een toename meer dan van 30% in loopsnelheid ten opzichte van de baseline, vergeleken met een aanzienlijk lager aantal deelnemers die een placebo kregen. Een vergelijkbaar patroon werd ook waargenomen in onderzoek MS-F204.

In een recent voltooid fase 2 onderzoek (218MS205) [n=132] werden de effecten van fampridine met verlengde afgifte 10 mg BID beoordeeld op de zelfbeoordeelde loopstoornis en het evenwicht van MS-deelnemers. De doelstellingen van onderzoek 218MS205 waren het onderzoeken van de gevolgen van fampridine met verlengde afgifte op de algemene loopstoornis en de klinische relevantie van wijzigingen over de behandelingsperiode van 24 weken verder toe te lichten. Aan de hand van de algemene indruk van wijzigingen van de patiënt, alsook andere anker- en distributiegebaseerde analyses, werd het minimaal klinisch belangrijke verschil op de Multiple Sclerosis Walking Scale 12 (MSWS-12) geschat op 8 punten voor verbetering. Hoewel geen formele statistische hypothesetoets werd uitgevoerd in dit onderzoek, had een groter aantal van met fampridine behandelde deelnemers een gemiddelde verbetering van minstens 8 punten op de MSWS-12, wanneer vergeleken met met placebo behandelde deelnemers (respectievelijk 48,5% en 28,1). Met fampridine behandelde deelnemers toonden ook verbetering op de Timed Up and Go-test (TUG), de fysieke subschaal van de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) en de Berg Balance Scale (BBS) zoals vergeleken met met placebo behandelde deelnemers.

Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling van onderzoek 218MS305 is bepalen of fampridine met verlengde afgifte (10 mg BID) een klinisch zinvol effect heeft op het door de patiënt gerapporteerde loopvermogen over een onderzoeksperiode van 24 weken.

Secundair:

De secundaire doelstellingen zijn als volgt:

- * Bepalen of fampridine met verlengde afgifte 10 mg BID een klinisch zinvol effect heeft op dynamisch en statisch evenwicht, de fysieke gevolgen van MS en de functie van bovenste ledematen over een onderzoeksperiode van 24 weken.
- * Evalueren van criteria voor vroegtijdige beoordeling van respons op fampridine die klinisch zinvolle voordelen kunnen voorspellen in loopvermogen en evenwicht.
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van fampridine met verlengde afgifte 10 mg BID over een behandelingsperiode van 24 weken

Onderzoeksopzet

Deelnemers zullen tot 14 dagen voorafgaand aan dag 1 worden gescreend.

Geschikte deelnemers zullen worden ingeschreven in het onderzoek en, na de

baseline-beoordelingen, worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om gedurende 24 weken fampridine of placebo te krijgen. Randomisatie zal worden gestratificeerd door de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (*6 of >6) bij screening.

Beoordelingen zullen worden uitgevoerd na week 2 en 4 en daarna elke 4 weken, tot de laatste onderzoeksbehandeling wordt toegediend tijdens het bezoek van week 24. Niet alle beoordelingen worden tijdens elk bezoek uitgevoerd. Een follow-up-bezoek zal worden uitgevoerd 2 weken (± 3 dagen) na de laatste onderzoeksbehandeling (week 24/bezoek bij vroegtijdige beëindiging).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling dient zelf ingenomen te worden door de proefpersonen thuis. De tabletten moeten heel worden doorgeslikt en mogen niet worden gedeeld, geplet, opgelost, gezogen of gekauwd. De tabletten dienen te worden ingenomen zonder voedsel, op een lege maag. Water moet worden gebruikt om te helpen bij het >> slikken van de tablet. Het droogmiddel mag niet worden ingenomen en, indien verwijderd, moet het terug in de fles geplaatst worden. Proefpersonen zullen naar verwachting maximaal 24 weken fampridine met verlengde afgifte 10 mg tweemaal daags of placebo tweemaal daags elke 12 uur ontvangen

Inschatting van belasting en risico

Voor aard en omvang van de lasten, zie de schedule of events sectie van het protocol en de sectie E4 van dit formulier. Voor de risico's, zie sectie E9. Ten aanzien van het voordeel: het zou kunnen dat fampridine met verlengde afgifte (10 mg tweemaal daags) een klinisch significant effect heeft op de door de patiënt zelf gerapporteerde loopvermogen. Er is echter geen garantie dat de toestand van de proefpersoon zal verbeteren door deelname aan deze studie. De resultaten van de studie zou mensen met een soortgelijke aandoening in de toekomst kunnen helpen. Het is mogelijk dat de symptomen van de toestand van de patiënten niet zal verbeteren tijdens de studie of zelfs verergeren. De behandeling met dit onderzoeksmiddel kan ook risico's hebben voor de toekomstige gezondheid van de proefpersonen, waar we op dit moment niets vanaf weten.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Research Limited

Innovation House 70, Norden Road Innovation House 70
Maidenhead SL6 4AY

GB

Wetenschappelijk

Biogen Idec Research Limited

Innovation House 70, Norden Road Innovation House 70
Maidenhead SL6 4AY
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. De mogelijkheid om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en ondertekend en gedateerd informed consent te geven en de bevoegdheid om beschermde gezondheidsinformatie (PHI) te gebruiken in overeenstemming met de nationale en lokale privacy regelgeving; 2. leeftijd van 18 tot 70 jaar, inclusief, op het moment van informed consent; 3. vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urine zwangerschapstest hebben bij de Screening Visite en op dag 1. Alle proefpersonen moeten akkoord gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens de studie, en moeten bereid en in staat zijn om door te gaan met anticonceptie gedurende 30 dagen na hun laatste dosis van studie behandeling. Voor een effectieve anticonceptie methoden, zie paragraaf 15.5.3.; 4. Moet een diagnose van primair-progressieve, secundair progressief, progressieve relapsing hebben, of relapsing-remitting MS per herziene criteria McDonald Comité [McDonald 2001; Polman 2005] zoals gedefinieerd door Lublin en Reingold [Lublin en Reingold 1996] voor de duur van ten minste 3 maanden.; 5. Moet een EDSS-score van 4 hebben tot en met 7.; 6. Moet loop handicap hebben naar inzicht van de onderzoeker; 7. Proefpersonen moeten in staat zijn om te begrijpen en te voldoen aan de eisen van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Humaan immunodeficiency virus (HIV) in de voorgeschiedenis; 2. Aanwezigheid van acute of chronische hepatitis. Proefpersonen met bewijs van voorafgaande hepatitis infectie die serologisch bevestigd is als opgelost worden niet uitgesloten van deelname aan de studie.; 3. Bekende allergie voor fampridine, stoffen die pyridine bevatten, of een van inactieve ingredienten de tablet van fampridine met verlengde afgifte ; 4. Elke voorgeschiedenis van hartinfarct, epilepsie of andere convulsieve stoornis, met uitzondering van koortsstuipen in de kindertijd; 5. CrCl van < 80 ml / min. ; 6. een voorgeschiedenis van maligne aandoeningen, inclusief solide tumoren en hematologische maligniteiten (met uitzondering van de basale cel en plaveiselcelcarcinomen van de huid die volledig zijn uitgesneden en worden beschouwd als genezen) binnen de 5 jaar voorafgaand aan de screening visite of op elk moment tijdens de screening periode. ; 7. Begin van MS exacerbatie binnen 60 dagen voorafgaand aan de screening bezoek, of op enig moment gedurende de screening periode.; 8. Grote chirurgische ingreep (met uitzondering van de huid biopsie) in de voorgeschiedenis binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening Visite of dag 1, of op enig moment gedurende de screening periode. ; 9. Elke niet-MS-gerelateerde aandoening of factor (zoals bepaald door de onderzoeker) die waarschijnlijk gaat interfereren met het loopvermogen inclusief, maar niet beperkt tot, eerdere grote operatie van voet, been of heup; significante trauma; of bekende perifere neuropathie van de onderste ledemaat. ; 10. Aanwezigheid van pulmonale ziekte inclusief, maar niet beperkt tot, chronische obstructieve pulmonaire ziekte die de dagelijkse activiteiten van de patiënt kan belemmeren (zoals bepaald door de onderzoeker). ; 11. Aanwezigheid van een psychiatrische stoornis, met inbegrip van klinische depressie, die waarschijnlijk kan interfereren met de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek (zoals bepaald door de onderzoeker). ; 12. Ongecontroleerde hypertensie (zoals bepaald door de onderzoeker) bij de screening visite of op enig moment gedurende de screening periode. ; 13. Voorgeschiedenis van een klinisch significante cardiale, endocriene, hematologische, immunologische, metabole, urologische, neurologische (behalve voor MS, maar inclusief gebeurtenissen die wijzen op een mogelijk lagere drempel voor hartinfarcten), dermatologische, of andere belangrijke ziekten (zoals bepaald door de onderzoeker) ; 14. Klinisch significante abnormale lab uitslagen; 15. Een body mass index (BMI) > 40 (BMI formule: $BMI = \text{massa [kg]} / [\text{hoogte (m)}]^2$) ; 16. een voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties. ; 17. Gebruik van off-label MS behandeling inclusief rituximab, daclizumab of antilichaam (behalve natalizumab) binnen 3 maanden voor de Screening Visite, op enig moment gedurende de screening periode, of gepland voor gebruik tijdens deelname aan het onderzoek.; 18. Gebruik van mitoxantron of cyclofosfamide binnen 3 maanden voor de Screening Visite, op enig moment gedurende de screening periode, of gepland voor gebruik tijdens deelname aan het onderzoek. ; 19. Start met natalizumab of alemtuzumab behandeling of een wijziging van de dosis of het regime van natalizumab of alemtuzumab van de proefpersoon, binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening visite, of op enig moment gedurende de screening periode.; 20. Starten met een behandeling met, of een verandering de dosis of het regime van interferon α -1b, interferon α -1a, fingolimod, teriflunomide, glatirameeracetaat, of dimethyl fumarate van de proefpersoon binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening visite of op enig moment tijdens de screening periode. ; 21. Puls steroïde behandeling binnen de 60 dagen voorafgaand

aan de screening visite of op enig moment gedurende de screening periode. ;22. Wijzigingen in medicatie dosis of regimen van de proefpersoon voor de behandeling van vermoeidheid of depressie binnen de 30 dagen voor de screening Visite of op enig moment gedurende de screening periode. ;23. Elke wijziging in profylactische behandeling voor pijn met antidepressiva of anti-epileptica voor dit doel voorgeschreven binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening visite of op enig moment gedurende de screening periode. ;24. Elke wijziging van de dosis of het regimen van antispastische middelen van de proefpersoon binnen de 7 dagen voorafgaand aan de screening visite of op elk moment tijdens de screening periode. ;25. De behandeling met een onderzoeksmiddel binnen de 30 dagen (of 7 halfwaardetijden, welke er langer is) voorafgaand aan de screening visite of op enig moment gedurende de screening periode.;26. Behandeling met elke aminopyridine (fampridine, 4-AP of 3,4-diaminopyridine [DAP] in elke formulering) binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening visite of op enig moment gedurende de screening periode. ;27. Behandeling met organische kation transporter 2 (OCT2) remmers binnen 5 halfwaardetijden voordat het screeningsbezoek of op enig moment gedurende de screening periode ;28. Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik in de 2 jaar voorafgaand aan de screening visite. ;29. Vrouwelijke patiënten die op dit moment zwanger zijn of die een zwangerschap overwegen, terwijl zij deelnemen aan de studie. ;30. Vrouwelijke proefpersonen die momenteel borstvoeding geven.;31. Onvermogen om te voldoen aan de studie-eisen.;32. een proefpersoon die van plan is om aan een ander klinisch onderzoek (inclusief waarnemingsstudies) in de loop van deze studie deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-04-2015
Aantal proefpersonen:	30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fampridine
Generieke naam: fampridine met verlengde afgifte
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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

EUCTR2013-003600-40-NL

NCT02219932

NL50685.096.14