

Een multinationalaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van eenmaal daags orale toediening van Laquinimod (0,6 of 1,5 mg) bij patiënten met primaire progressieve multiple sclerose (PPMS)

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

De doelen van dit onderzoek zijn het bepalen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmaal daagse orale dosis laquinimod (0,6 of 1,5 mg) in vergelijking met placebo bij patiënten met PPMS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41832

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEVA TV5600-CNS-20006 (ARPEGGIO)

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, Primaire Progressieve Multiple Sclerose (PPMS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TEVA Pharma

Overige ondersteuning: Sponsor/ farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Laquinimod, PPMS, Primaire Progressieve Multiple Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hersenatrofie, gedefinieerd aan de hand van de procentuele volumeverandering van de hersenen (PBVC) in week 48 ten opzichte van de nulmeting.

Secundaire uitkomstmaten

* De tijd tot bevestigde progressie van invaliditeit (confirmed disability progression; CDP), gedefinieerd als een toename van de EDSS met * 1 punt ten opzichte van de nulmeting als de EDSS bij het begin van deelname * 5,0 is, of een toename van de EDSS van * 0,5 punten als de EDSS bij het begin van deelname * 5,5 is. Deze toename dient na ten minste 12 weken te worden bevestigd.

Bevestiging van progressie kan niet tijdens een terugval plaatsvinden, hoewel terugvallen zeldzaam zijn bij PPMS.

* De tijd tot CDP, te meten door middel van 2 soorten gebeurtenissen voor iedere persoon (bevestiging van progressie kan niet tijdens een terugval plaatsvinden):

- Een toename van de EDSS (* 1 punt ten opzichte van de nulmeting als de EDSS

bij het begin van deelname * 5,0 is, of een toename van de EDSS van * 0,5 punten als de EDSS bij het begin van deelname * 5,5 is), te bevestigen na ten minste 12 weken, of

- Een toename van ten minste 20% in de T25FW-score ten opzichte van de nulmeting die na ten minste 12 weken wordt bevestigd

* Het aantal nieuwe T2-hersenlaesies in week 48.

* Een verandering in de BICAMS-score in week 48 ten opzichte van de nulmeting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een chronische, autoimmuun en neurodegeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS), gekarakteriseerd door inflammatie en demyelinisatie, oligodendrocyt en neuron dysfunctie. Ongeveer 15% van de MS patiënten ontwikkelen blijvende verslechtering van neuronaal functioneren zonder de uitgesproken exacerbaties zoals in het begin; dit MS fenotype is bekend als primaire progressieve multiple sclerose (PPMS). Bij diagnose heeft ongeveer 85% van de patiënten relapserende remitting multiple sclerose (RRMS), gekarakteriseerd door recidiverende acute exacerbaties van neuronale dysfunctie (recidieven), gevolgd door herstel. Over tijd ontwikkelt de meerderheid van de patiënten met RRMS secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS), waarin een minder acute inflammatie en meer neurodegeneratieve verloop van de ziekte het overneemt. SPMS ontwikkelt zich met progressie van handicap onafhankelijk van recidieven welke doorgaans zijn verdwenen. De diagnose van de overgang naar SPMS fase van de ziekte wordt meestal retrospectief gedaan.

Progressie MS subtypen, zoals PPMS en SPMS, worden typisch gekenmerkt door dysfunctie in de manier van lopen, gestage verergering van spastische paraparese, progressieve urinaire symptomen en gradueel cognitieve achteruitgang. De ziekte mechanismen die de progressie van MS drijven blijven onopgelost en er is momenteel geen diermodel beschikbaar dat het fenomeen accuraat reproduceert.

Therapeutische opties voor progressieve MS zijn momenteel gelimiteerd tot symptomatische behandeling en fysiotherapie; in deze context is een therapie die effectief is in het limiteren van het neurodegeneratieve proces en de geassocieerde accumulatie van lichamelijk disfunctioneren een grote on vervulde medische noodzaak in de behandeling van MS.

Het onderzoeksmiddel, laquinimod, is een quinoline-3-carboxamide derivaat. Het is een nieuwe chemische verbinding met een innovatieve orale immunomodulerende functie, die momenteel een fase 3 studie ondergaat voor de ontwikkeling voor RRMS. Het ontwikkelende klinische en MRI werkzaamheidsprofiel, ondersteund door extensieve pre-klinisch bewijs, suggereert een direct beschermend effect van het CZS, grotendeels onafhankelijk van de perifere anti-inflammatoire effecten, welke de evaluatie van laquinimod's werkzaamheid bij progressieve MS ondersteunt.

Doel van het onderzoek

De doelen van dit onderzoek zijn het bepalen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmaal daagse orale dosis laquinimod (0,6 of 1,5 mg) in vergelijking met placebo bij patiënten met PPMS.

Onderzoeksopzet

Duur van deelname: Het onderzoek bestaat uit screening van maximaal 6 weken en 2 onderdelen: Onderdeel A (kernonderzoek) en onderdeel B (gegevensanalyse). Onderdeel A zal ten minste 48 weken duren en individuele patiënten zullen behandelingen krijgen van verschillende duur, afhankelijk van de volgorde van aanmelding.

Als de laatste deelnemende patiënt het bezoek van week 48 heeft voltooid, zal de sponsor het eind van onderdeel A aankondigen en beginnen met het uitvoeren van de onderzoeksanalyses.

In onderdeel B blijven de patiënten hun willekeurig toegewezen, geblindeerde behandeling voortzetten, met iedere 12 weken een bezoek, tot aan het eindbezoek. Na ongeveer 24 weken van onderdeel B, of wanneer de analyse van de gegevens is afgerond en de opzet van het uitbreidingsonderzoek is voltooid, zullen patiënten worden uitgenodigd om naar de onderzoekskliniek te komen voor het eindbezoek en zal hun de kans worden geboden ook deel te nemen aan een uitbreidingsonderzoek.

Algemene opzet en methodologie: Dit is een multinationalaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van dagelijkse orale toediening van Laquinimod (0,6 of 1,5 mg) bij patiënten met PPMS. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname zullen in een verhouding van 1:1:1 worden gerandomiseerd in één van de volgende behandelgroepen:

1. Laquinimod 0,6 mg dagelijks
2. Laquinimod 1,5 mg dagelijks
3. Dagelijks placebo

Er zal bij de randomisatie een plafond worden gehanteerd om te zorgen dat het aantal patiënten met een EDSS-score van 6,0 en 6,5 niet meer dan 20% van alle deelnemende patiënten uitmaakt.

De patiënten zullen de volgende onderzoeksbezoeken afleggen: screeningsbezoek (-6 weken), bezoek voor nulmetingen (week 0), week 4, 8, 12, 24, 36, 48 en

iedere 12 weken tot voltooiing of voortijdige beëindiging van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Onderzoeksgroep met 0,6 mg: 1 capsule met 0,6 mg laquinimod en de andere 2 met placebo, eenmaal daags oraal toe te dienen. > Onderzoeksgroep met 1,5 mg: 3 capsules met 0,5 mg laquinimod, eenmaal daags oraal toe te dienen. > Placebogroep: 3 capsules met placebo, eenmaal daags oraal toe te dienen.

Inschatting van belasting en risico

Tot de zeer vaak voorkomende bijwerkingen behoorden hoofdpijn, buikpijn en nekpijn. Deze waren over het algemeen licht en traden op tijdens de eerste 3 maanden nadat met laquinimod begonnen was. Wat ook werd opgemerkt, was een verhoogd aantal witte bloedcellen en een verlaagd aantal bloedplaatjes. Deze bijwerkingen waren licht en zorgden niet voor symptomen. Een niet veel voorkomende, maar belangrijke bijwerking was blindedarmontsteking.

De behandeling met laquinimod kan gepaard gaan met wat afwijkende uitslagen van bepaalde bloedtests, die over het algemeen licht zijn en niet met symptomen gepaard gaan, waaronder:

- * Een verhoogde concentratie leverenzymen (AST, ALT en GGT); deze toename, die doorgaans binnen 6 maanden nadat met laquinimod was begonnen optrad, was over het algemeen licht, veroorzaakte geen symptomen en was reversibel zonder dat het nodig was om met het geneesmiddel te stoppen.
- * Hematologische veranderingen zoals een verminderde concentratie hemoglobine of anemie. Deze afname, die over het algemeen snel nadat met laquinimod was begonnen optrad, was meestal licht, symptoomloos en tijdelijk. Het was niet nodig om met laquinimod te stoppen of om met een andere behandeling te beginnen.
- * Een licht verhoogde witte bloedceltelling en een licht verlaagde bloedplaatjestelling zonder symptomen.
- * Een verhoogde concentratie C-reef eiwit in het bloed en een verhoogde concentratie fibrinogeen in het bloed.

In een klein onderzoek bij MS-patiënten werden gedurende een korte behandeling van 4 weken hogere doses van laquinimod onderzocht (doses begonnen bij 0,9 mg en gingen geleidelijk omhoog naar 2,7 mg, waarbij elke dosis aan 12 patiënten werd gegeven). Bij dit onderzoek werden tot een dosis laquinimod van 2,7 mg geen veiligheidsbedenkingen genoteerd. Er werd echter geopperd dat hogere doses laquinimod gepaard konden gaan met een verhoging van de bloedconcentratie van CRP zonder symptomen.

Bij het huidige onderzoek (en een aanvullend onderzoek bij patiënten met de ziekte van Huntington) zal de dosis van 1,5 mg voor het eerst worden beoordeeld bij een groter aantal patiënten en met een langere behandelingsduur.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- Afname van de concentratie hemoglobine
- Angstgevoelens
- Bronchospasme
- Hoesten
- Obstipatie
- Opgeblazen gevoel in de buik
- Misselijkheid en overgeven
- Tand-/kiespijn
- Gewrichtspijn
- Menstruatieproblemen en baarmoederbloedingen
- Zwelling van ledematen
- Urineweginfectie
- Huidinfecties
- Afwijkende uitslagen bij bepaalde bloedtests:
 - * Verhoogde (hoger dan normale) concentratie fibrinogeen in het bloed
 - * Verhoogde concentratie C-reactief eiwit in het bloed
 - * Verhoogde concentratie amylase in het bloed
 - * Verhoogde concentratie leverenzymen

Soms voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

- Appendicitis
- Droge mond
- Steenpuisten
- Slijmbeursontsteking
- Sterke aandrang om te plassen
- Astma

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

5 Basel 5 Basel
Petach Tikva 49131
IL

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

5 Basel 5 Basel
Petach Tikva 49131
IL

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 patiënten moeten de diagnose PPMS, bevestigd en gedocumenteerd, hebben zoals gedefinieerd volgens de huidige McDonald-criteria.
2. Op de magnetische resonantie (MRI)-scans bij de nulmeting zijn laesies te zien die consistent zijn met PPMS in de hersenen en/of het ruggenmerg.
3. Patiënten dienen een 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS)-score van minimaal 3 tot maximaal 6,5 te hebben bij zowel het screeningsbezoek als het bezoek voor de nulmetingen.
4. Gedocumenteerd bewijs van progressie van klinische invaliditeit in de 2 jaar voorafgaand aan de screening.
5. Functionele systeemscore (FSS) van meer of gelijk aan 2 voor het piramidaal systeem of gangstoornis door disfunctie van de onderste extremiteiten.
6. Patiënten moeten minimaal 25 en maximaal 55 jaar oud zijn.
7. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een acceptabele anti conceptie methode gebruiken vanaf 30 dagen voor inname van studie medicatie en 2 acceptabele methoden van anti conceptie tijdens de gehele duur van de studie en tot 30 dagen nadat de laatste dosis studie medicatie is toegediend.
8. Patiënten moeten een geschreven toestemmingsverklaring tekenen en dateren voor deelname aan de studie.
9. Patiënten moeten zich aan het protocol willen en kunnen houden voor de duur van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een voorgeschiedenis van exacerbaties of terugvallen van multiple sclerose (MS), waaronder eventuele episoden van optische neuritis.
2. Progressieve neurologische stoornis, anders dan PPMS.
3. MRI-gegevens waaruit de aanwezigheid blijkt van compressie van de cervicale wervelkolom.
4. Nulmeting-MRI-scan waarop andere bevindingen te zien zijn (waaronder laesies die atypisch zijn voor PPMS) waaruit de klinische tekenen en symptomen te verklaren zijn.
5. Relevante voorgeschiedenis van vitamine B12-deficiëntie.
6. Positieve serologie voor humaan T-lymfotroop virus type I en II (HTLV-I/II).
7. Gebruik van experimentele of onderzoeksgeneesmiddelen in een klinisch onderzoek minder dan 24 weken vóór de nulmetingen. Gebruik van een geneesmiddel dat op dit moment op de markt is in een klinisch onderzoek binnen 24 weken voor de nulmetingen leidt niet tot uitsluiting, mits de patiënt niet aan andere exclusiecriteria voldoet.
8. Gebruik van immunosuppressiva of cytotoxische middelen, waaronder cyclofosfamide en azathioprine, minder dan 48 weken voor de nulmetingen.
9. Eerdere behandeling met fingolimod (GILENYA®, Novartis), dimethylfumaraat (TECFIDERA®, Biogen Idec Inc), glatirameeracetaat (COPAXONE®, Teva), interferon-* (1a of 1b), intraveneus toegediend immunoglobuline, of plasmaferese minder dan 8 weken voor de nulmetingen.
10. Gebruik van teriflunomide (AUBAGIO®, Sanofi) minder dan 2 jaar voor de nulmetingen, behalve als 2 of meer maanden voor de nulmetingen actieve uitspoeling heeft plaatsgevonden (met cholestyramine of actieve kool).
11. Ieder eerder gebruik van monoklonale antilichamen ooit, behalve:
 - a. natalizumab (TYSABRI®, Biogen Idec Inc), indien dit meer dan 24 weken vóór de nulmetingen is gegeven EN de patiënt negatief is voor test op antilichamen tegen John Cunningham (JC) virus volgens de anamnese
 - b. rituximab, ocrelizumab, of ofatumumab, indien het aantal B-cellen (CD19, volgens anamnese) hoger is dan 80 cellen/ μ l
12. Gebruik van mitoxantron (NOVANTRONE®, Immunex) minder dan 5 jaar voor de screening. Gebruik van mitoxantron > 5 jaar voor de screening is toegestaan bij patiënten met een normale ejectiefractie bij wie de totale maximale dosis over het gehele leven niet is overschreden.
13. Eerder gebruik van laquinimod.
14. Chronische (d.w.z. meer dan 30 dagen achter elkaar of maandelijkse dosering, met de intentie het ziekteverloop van MS te beïnvloeden), systemische (intraveneuze, intramusculaire of orale) corticosteroïdbehandeling minder dan 8 weken voor de nulmetingen.
15. Eerder gebruik van cladribine of alemtuzumab (LEMTRADA®, Sanofi).
16. Eerdere totale lichaamsbestraling of bestraling van het gehele lymfoïde apparaat.
17. Eerdere stamceltransplantatie, behandeling op basis van cellen of ieder type beenmergtransplantatie.
18. Patiënten die minder dan 12 weken voor de nulmetingen endovasculaire behandeling van chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) hebben ondergaan.

19. Gebruik van matige/sterke remmers van cytochroom P450 (CYP) 3A4 minder dan 2 weken voor de nulmetingen.
20. Gebruik van inductoren van CYP3A4 minder dan 2 weken voor de nulmetingen.
21. Zwangerschap of borstvoeding.
22. Serumwaarden van * 3× de bovengrens van het normale bereik (ULN) van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) ten tijde van screening.
23. Serumwaarde van direct bilirubine van * 2×ULN bij de screening.
24. Patiënten met een klinisch significante of instabiele medische of chirurgische aandoening die (naar mening van de onderzoeker) niet verenigbaar is met veilige en volledige deelname aan het onderzoek, zoals volgt uit de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoeken, elektrocardiogram (ECG), laboratoriumonderzoeken of röntgenfoto's van de thorax.
25. Een bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor gadolinium (Gd).
26. Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) * 60 ml/min bij screeningsbezoek.
27. Kan geen MRI-scan ondergaan, inclusief claustrofobie.
28. Bekende overgevoeligheid voor medicijnen waardoor geen laquinimod zou kunnen worden toegediend, zoals overgevoeligheid voor mannitol, meglumine of natriumstearylformaat.

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:	01-06-2015
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TV-5600 of ABR-215062 natrium zout
Generieke naam:	Laquinimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001579-30-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02284568

NL50594.029.14