

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, 'double dummy' fase 3-onderzoek met werkzame controle en parallelle groepen voor beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van RPC1063 oraal toegediend aan patiënten met 'relapsing' multiplesclerose

Gepubliceerd: 08-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordelen of de klinische werkzaamheid van RPC1063 groter is dan die van interferon (IFN) *-1a (Avonex®) in het verminderen van het aantal klinische relapsen bij patiënten met RMS. Secundaire doelstellingen: * Beoordelen van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sunbeam RPC01-301

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

relapsing multiple sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Receptos

Overige ondersteuning: sponsor/farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multiple Sclerose, RPC1063

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

ARR tijdens de behandelingsperiode

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

Belangrijkste secundaire eindpunten (in volgorde van rang):

- * Het aantal nieuwe of groter wordende hyperintense T2-gewogen

hersens-MRI-laesies over een periode van 12 maanden

- * Het aantal GdE hersens-MRI-laesies in maand 12

- * Tijd tot begin van invaliditeitsprogressie zoals gedefinieerd door een

aanhoudende verslechtering in EDSS van 1,0 punten of meer, bevestigd na 3

maanden en na 6 maanden

Overige secundaire werkzaamheidseindpunten:

- * Percentage patiënten dat vrij is van GdE-laesies in maand 12

- * Percentage patiënten dat vrij is van nieuwe of groter wordende T2-laesies in

maand 12

- * Het percentage verandering in genormaliseerd hersenvolume (atrofie) op MRI-scans van de hersenen van baseline tot maand 12
- * Verandering in MSFC-score van baseline tot maand 12 (inclusief de Low-Contrast Letter Acuity-test [LCLA]-meting van het gezichtsvermogen als onderdeel)
- * Verandering in MSQOL-54-score vanaf baseline tot maand 12

Verkennde eindpunten:

- * Veranderingen in andere MRI-variabelen, waaronder aantal en volume van GdE T1-laesies, volume van T2-laesies, aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies, volume van niet-verergerende T1-laesies, aantal nieuwe niet-verergerende T1-laesies en metingen van hersenatrofie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een chronische auto-immuun en neurodegeneratieve ziekte van het centraal zenuw stelsel (CZS), gekarakteriseerd door inflammatie, demyelinisatie, neuronaal en oligodendrocyet verlies en verstoring van de bloed-hersen barrière. Er is op dit moment geen genezing mogelijk voor MS. De behandeling van MS met immuun modulerende medicatie is gebruikelijk. Het doel van de huidige therapieën bestaat uit het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten door de symptomen en terugvallen onder controle te houden.

De huidige goedgekeurde eerste-lijn immuun modulerende therapieën hebben een matige werkzaamheid, verminderen het aantal terugvallen met ongeveer 30% en verminderen handicap vermeerdering vergeleken met placebo. Natalizumab (Tysabri®) een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, reduceert het aantal terugvallen met 68% en vermindert het risico op constante progressie van handicap met 42% vergeleken met placebo. De huidige goedgekeurde medicatie wordt gekarakteriseerd door een combinatie van beperkt therapeutisch nut, veiligheidsrisico's en/of therapietrouw problemen, wat suggereert dat er

behoefte is aan de ontwikkeling van effectieve, goed getolereerde orale actieve MS therapieën.

Klinische ervaring met fingolimod (FTY720, Gilenya®) ondersteunt sterk de rationale voor therapeutische targeting van S1PR bij MS. Fingolimod, een orale medicatie recentelijk goedgekeurd voor de behandeling van MS, heeft gedemonstreerd een superieur werkzaamheidsprofiel te hebben; vergeleken met IFN- α verminderen terugvallen met 52%. Fingolimod is niet specifiek voor S1PR. Het middel stimuleert ook drie andere gerelateerde receptoren. Verschillende toxiciteiten geassocieerd met fingolimod behandeling zouden geassocieerd kunnen zijn met het gebrek aan specificiteit voor S1PR. RPC1063 is een klein molecuul samenstelling dat selectief en potentieel S1PR activeert, resulterend in beslaglegging van lymfocyten in perifere lymfoïde organen en behoud van de endotheliale barrière integriteit.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordelen of de klinische werkzaamheid van RPC1063 groter is dan die van interferon (IFN) α -1a (Avonex®) in het verminderen van het aantal klinische relapsen bij patiënten met RMS.

Secundaire doelstellingen:

- * Beoordelen van het effect van RPC1063 op het aandeel patiënten met nieuwe/groter wordende T2-laesies in maand 12
- * Evalueren of de werkzaamheid van RPC1063 groter is dan die van IFN α -1a in het vertragen van de accumulatie van invaliditeit, zoals vastgesteld door de Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) en gezichtsfunctie zoals gemeten door middel van de low-contrast letter acuity-test (LCLA)
- * Evalueren of de werkzaamheid van RPC1063 groter is dan die van IFN α -1a in het vertragen van de accumulatie van invaliditeit, zoals vastgesteld door de Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- * Beoordelen van het effect van RPC1063 op hersenatrofie over een periode van 12 maanden
- * Evalueren van het effect van RPC1063 op door de patiënt gerapporteerde levenskwaliteit zoals vastgesteld door de Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54)
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van RPC1063 bij patiënten met RMS

Verkennde doelen:

Evalueren van de effecten van RPC1063 op andere MRI-uitkomsten waaronder aantal en volume van GdE T1-laesies, volume van T2-laesies, aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies, volume van niet-verergerende T1-laesies, aantal nieuwe niet-verergerende T1-laesies en metingen van hersenatrofie

Onderzoeksopzet

Onderzoek RPC01-301 is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-placebo, actief-gecontroleerd parallel groepsonderzoek voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid RPC1063, oraal toegediend aan patiënten met RMS. In dit onderzoek zullen gedurende een periode van 12 maanden dagelijks twee doses RPC1063 worden toegediend aan een actieve controle, IFN *-1a (Avonex®). Patiënten blijven gerandomiseerde, geblindeerde behandeling krijgen tot de laatste actieve patiënt ten minste 12 maanden is behandeld, gevolgd door een veiligheidsfollow-upbezoek 28 dagen daarna.

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-placebo vergelijking van RPC1063 met een actieve controle (IFN *-1a) bij patiënten met RMS, volgens de herziene McDonald-criteria van 2010. Ongeveer 1200 patiënten die voldoen aan de geschiktheidscriteria zoals vastgesteld tijdens de screeningsperiode van 30 dagen, zullen 1:1:1 willekeurig worden toegewezen voor het krijgen van één of twee dagelijkse doses RPC1063 (0,5 mg of 1 mg) of een wekelijkse dosis IFN *-1a 30 *g intramusculair (IM) gedurende 12 maanden.

Er wordt een aanpak met *dubbele beoordelaars* gebruikt om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren, om mogelijke deblinding als gevolg van geobserveerde werkzaamheid, bijwerkingen of veranderingen van laboratorium te voorkomen. Elke locatie heeft twee onderzoekers: een hoofdonderzoeker of behandelend onderzoeker (behandelend onderzoeker) en een geblindeerde evaluator (keuringsonderzoeker of beoordelaar). De behandelend onderzoeker is de beoordelaar van de veiligheid; dit moet een neuroloog zijn met ervaring in het behandelen van multiple sclerose (MS)-patiënten. De behandelend onderzoeker heeft toegang tot zowel de veiligheids- als werkzaamheidsgegevens en zal alle beslissingen m.b.t. behandeling nemen op basis van de klinische respons en de laboratoriumuitslagen van de patiënt. De geblindeerde evaluator is de beoordelaar van de werkzaamheid; dit moet een neuroloog of andere arts zijn die opgeleid is in het toepassen van de EDSS. De geblindeerde evaluator is verantwoordelijk voor toepassen van de EDSS. De behandelend onderzoeker en de geblindeerde evaluator mogen niet van rol wisselen.

Patiënten krijgen de instructie om contact op te nemen met de behandelend onderzoeker bij vermoede relapsen tijdens het onderzoek. De behandelend onderzoeker zal de patiënten evalueren om vermoede relapsen tijdens het onderzoek waar nodig te bevestigen. Een relaps wordt gedefinieerd als het optreden van nieuwe of verergerende neurologische symptomen, die toe te schrijven zijn aan MS en die onmiddellijk voorafgegaan worden door een relatief stabiele of verbeterende neurologische toestand van ten minste 30 dagen. De nieuwe en verergerende neurologische symptomen moeten vergezeld gaan van objectieve neurologische verslechtering, gebaseerd op onderzoek door de geblindeerde evaluator, die klopt met een verhoging van ten minste een halve punt op de EDSS, of 2 punten op een van de toepasselijke Functional System (FS)-scores, of 1 punt op twee op meer van de toepasselijke FS-scores. De verandering in scores op de FS-schaal moet overeenkomen met de symptomen van de patiënt (bijv. een door de patiënt gerapporteerde verandering in gezichtsscherpte moet overeenkomen met een verandering in de FS-score voor gezichtsscherpte). De symptomen moeten >24 uur aanhouden en mogen niet toe te schrijven zijn aan verwarrende klinische factoren (bijv. koorts, infectie,

letsel, negatieve reacties op concomitante geneesmiddelen). Onderzoeksbeoordelingen zullen bestaan uit lichamelijk onderzoek, lichaamsfuncties, bloedtests en MRI (zonder en met Gadolinium-contrast). Verschillende van de bijwerkingen die opgemerkt zijn in klinische onderzoeken naar fingolimod kunnen een gevolg van S1P1R-stimulatie zijn, en zullen daarom nauwgezet in de gaten worden gehouden in het onderzoek. Deze bijwerkingen zijn onder andere bradycardie en hartgeleidingsstoornissen (elektrocardiogram [ECG]-bewaking, lichaamsfuncties), pulmonale toxiciteit (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde [FEV1], geforceerde vitale capaciteit (FVC)-metingen en longdiffusiecapaciteitstest [DLCO]-metingen), macula-oedeem (oogheelkundige bewaking waaronder optische coherentie-tomografie [OCT]), cutane maligniteit (dermatologische onderzoeken) en hepatotoxiciteit (leverfunctietests [LFT's]). Patiënten die een relaps krijgen kunnen behandeling met intraveneuze (IV) corticosteroïden krijgen. Het volgende gestandaardiseerde behandelingsregime moet worden gebruikt: zoals gegarandeerd, 1,0 g IV methylprednisolon per dag gedurende maximaal 5 opeenvolgende dagen. Een geleidelijke verlaging van corticosteroïden is niet toegestaan. Afwijking van het gestandaardiseerde behandelingsregime is niet toegestaan, tenzij deze goedgekeurd is door de Medisch-ethische toetsingscommissie. De onderzoeker moet proberen om therapieën of behandelingen voor symptomen die gerelateerd zijn aan MS (bijv. spasticiteit, incontinentie, pijn, vermoeidheid) redelijk constant te houden gedurende het onderzoek. Er mogen echter veranderingen worden doorgevoerd als dit naar het klinische oordeel van de behandelend onderzoeker gunstig is voor het welzijn van de patiënt. Er zal alles aan worden gedaan om patiënten te volgen die voortijdig stoppen met de behandeling door gebrek aan respons, bijwerkingen of andere redenen, ook als er alternatieve behandeling wordt gegeven. Deze patiënten zullen worden gevolgd voor het verzamelen van veiligheidsgegevens, inclusief lymfocytenopbrengst, en voor de beoordeling van hun ziektestatus gedurende minimaal 3 maanden. De subschaal Cognitieve functie van de MSQOL-54 zal worden vastgesteld om de levenskwaliteit en subjectieve cognitieve stoornis te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor alle patiënten zal de eerste onderzoeksbehandeling bestaan uit een dosistitratieregime van 7 dagen. Voor patiënten die gerandomiseerd zijn voor het krijgen van actieve behandeling met RPC1063 zal dit regime bestaan uit 0,25 mg RPC1063 beginnend op Dag 1 gedurende 4 dagen, vervolgens 0,5 mg RPC1063 beginnend op Dag 5 gedurende 3 dagen, gevolgd door het toegewezen behandelingsniveau beginnend op Dag 8. In aanmerking komende patiënten worden 1:1:1 gerandomiseerd voor het krijgen van 1 van de volgende drie regimes gedurende 12 maanden: > Wekelijkse injectie met IFN γ -1a 30 μ g IM > Dagelijkse capsule 0,5 mg RPC1063, oraal > Dagelijkse capsule 1 mg RPC1063, oraal De randomisatie wordt gestratificeerd op baseline EDSS ($\geq 3,5$; $\geq 3,5$) en land. In dit onderzoek wordt een opzet met dubbele placebo gebruikt. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar RPC1063 0,5 of 1 mg krijgen dus ook wekelijks overeenkomende IM injecties met een placebo en patiënten die gerandomiseerd zijn naar IFN γ -1a 30 μ g krijgen ook dagelijks

overeenkomende orale capsules met een placebo. RPC1063 en de placebo worden gegeven als met poeder gevulde capsules. RPC1063 geneesmiddelstof is gemengd met Avicel PH-102 microkristallijn cellulose, Cabosil siliconendioxide, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat in Capsugel Coni-Snap, Zweedse oranje ondoorzichtige capsules van harde gelatine. Er zijn drie dosissterktes voor RPC1063 geprepareerd voor de klinische onderzoeken; 0,25 mg (capsule maat 4), 0,50 mg (capsule maat 4) en 1,0 mg (capsule maat 4). Voor de placebo bevatten dezelfde maat 4 Capsugel Coni-Snap, Zweedse oranje ondoorzichtige capsules van harde gelatine dezelfde gemengde ingrediënten als hierboven beschreven. Alle drie de doses RPC1063 en de placebocapsules zien er hetzelfde uit. Injecties met IFN γ -1a voor de onderzoeksbehandeling en overeenkomend placebo worden geleverd in voorgevulde injectiespuiten, die bij elk bezoek aan de patiënten worden gegeven en die een voldoende hoeveelheid IFN γ -1a (of overeenkomend placebo) voor elk doseringsinterval bevatten.

Inschatting van belasting en risico

Verschillende van de bijwerkingen die opgemerkt zijn in klinische onderzoeken naar fingolimod kunnen een gevolg van S1P1R-stimulatie zijn, en zullen daarom nauwgezet in de gaten worden gehouden in het onderzoek. Deze bijwerkingen zijn onder andere bradycardie en hartgeleidingsstoornissen (elektrocardiogram [ECG]-bewaking, lichaamsfuncties), pulmonale toxiciteit (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde [FEV1], geforceerde vitale capaciteit (FVC)-metingen en longdiffusiecapaciteitstest [DLCO]-metingen), macula-oedeem (oogheelkundige bewaking waaronder optische coherentie-tomografie [OCT]), cutane maligniteit (dermatologische onderzoeken) en hepatotoxiciteit (leverfunctietests [LFT's]).

Contactpersonen

Publiek

Receptos

Road to the Cure, Suite 205 10835
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Receptos

Road to the Cure, Suite 205 10835
San Diego CA 92121
US

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. MS, zoals gediagnosticeerd door middel van de herziene McDonald-criteria van 2010
2. Patiënten vertonen een recidiverend klinisch beloop dat overeenkomt met RMS en hebben een geschiedenis van hersen-MRI-laesies die overeenkomt met MS
3. Leeftijd van 18 tot en met 55 jaar
4. EDSS-score tussen de 0 en 5,0 op baseline
5. Voldoen aan de volgende ziekteactiviteitscriteria:
 - o Ten minste 1 gedocumenteerde relaps in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan de screening
 - OF
 - o Er is ten minste 1 gedocumenteerde relaps opgetreden in de afgelopen 24 maanden voorafgaand aan de screening en gedocumenteerd bewijs van ten minste 1 GdE-laesie op hersen-MRI in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
6. Geen geschiedenis van relaps met een start vanaf 30 dagen voorafgaand aan screening tot randomisatie; tijdens deze periode moeten patiënten klinisch stabiel zijn geweest, zonder systemische behandeling met corticosteroïden of adrenocorticotrofisch hormoon (ACTH)
7. In staat om schriftelijk toestemming te geven en zich te houden aan het schema van protocolbeoordelingen
8. Patiënten in de vruchtbare leeftijd (mannen en vrouwen) moeten een acceptabele anticonceptiemethode gebruiken (acceptabele anticonceptiemethoden in dit onderzoek zijn: chirurgische sterilisatie, intra-uteriene hulpmiddelen, orale anticonceptiemiddelen, anticonceptiepleister, langwerkende injecteerbare anticonceptiemiddelen, vasectomie of dubbele-barrièremethode [condoom or pessarium met spermicide]) tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende 30 dagen na hun laatste behandelingsdosis onderzoeksgeneesmiddel of werkelijke seksuele onthouding (periodieke onthouding [kalendermethode, symptothermale, post-ovulatiemethoden] en coïtus interruptus zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden)
9. Patiënten moeten documentatie van een positieve Varicella zoster virus (VZV) IgG-

antilichaamstatus hebben of volledige VZV-vaccinatie ten minste 30 dagen voorafgaand aan randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Primair-progressieve MS bij screening
2. Een ziekteduur van meer dan 15 jaar bij patiënten met een EDSS $\geq 2,0$
3. Contra-indicaties voor MRI of Gadolinium-contrastmiddel, zoals bekende allergie voor kleurstoffen in Gadolinium-contrastmiddel, nierinsufficiëntie, claustrofobie, een lichaamslengte die niet compatibel is met de scanner, pacemaker, cochleaire implantaten, intracranieële vasculaire clips
4. Incompatibiliteit met het gebruik van bèta IFN (bijv. onverdraagbare bijverschijnselen)
- Exclusie in verband met algemene gezondheid:
5. Zwangerschap, borstvoeding geven of een positieve serumbepaling van bèta-humaan choriongonadotrofine (*-hCG) gemeten tijdens screening
6. Klinisch relevante hepatische, neurologische, pulmonale, oogheeskundige, endocriene, renale of andere belangrijke systemische ziekten die implementatie van het protocol of interpretatie van de onderzoeksresultaten moeilijk maken, of die naar het oordeel van de behandelend onderzoeker een risico zouden opleveren voor de patiënt bij deelname aan het onderzoek
7. Specifieke hartaandoeningen zijn uitgesloten, waaronder een geschiedenis of aanwezigheid van:
 - i. Recent (in de afgelopen 6 maanden) voorkomen van myocardinfarct, onstabiele angina, beroerte, intermitterende ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waardoor ziekenhuisopname noodzakelijk is, Klasse III/IV hartfalen, sick sinus syndroom of ernstige onbehandelde slaapapneu
 - ii. Verlengd QTcF-interval (QTcF >450 msec bij mannen, >470 msec bij vrouwen), of bij extra risico op QT-verlenging (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, aangeboren lange-QT-syndroom, gelijktijdige behandeling met QT-verlengende medicijnen)
 - iii. Patiënten met andere reeds bestaande stabiele hartaandoeningen die geen toestemming voor het onderzoek hebben gekregen door middel van een geschikte hartevaluatie door een cardioloog
 - iv. Andere klinisch significante geleidingsafwijkingen of enige andere significante hartaandoening die de gezondheid van een patiënt in gevaar zou kunnen brengen of die een significant veiligheidsrisico voor patiënten zou vormen tijdens de loop van het onderzoek, naar het oordeel van de behandelend onderzoeker
8. Hartfrequentie in rusttoestand van minder dan 55 bpm bij screening
9. Diabetes mellitus type 1, of ongecontroleerde diabetes mellitus type 2 met hemoglobine A1c $>9\%$, of diabetische patiënten met significante bijkomende morbiditeit zoals retinopathie of nefropathie
10. Geschiedenis van uveïtis
11. Bekende actieve bacteriële, virus-, schimmel- of mycobacteriële infectie of andere infectie (inclusief tuberculose [TB] of atypische mycobacteriële ziekte [maar exclusief schimmelinfectie van nagelbedden, lichte infecties van de bovenste luchtwegen [URTI] en

lichte huidinfecties]) of een zware episode van infectie waarbij ziekenhuisopname of behandeling met IV-antibiotica noodzakelijk was, in de 30 dagen van screening of orale antibiotica in de 14 dagen voorafgaand aan screening

12. Geschiedenis of bekende aanwezig van recidiverende of chronische infectie (bijv. hepatitis A, B of C, humane immunodeficiëntievirus (hiv), syfilis, TB); recidiverende infecties van de urinewegen zijn mogelijk wel toegestaan

13. Geschiedenis van kanker, inclusief solide tumoren en hematologische maligniteiten (behalve basaalcelcarcinomen en lokale plaveiselcelcarcinomen van de huid die geëxciseerd en verholpen zijn)

14. Suïcidepogingen in het verleden of op dit moment tekenen van ernstige depressie

15. Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan randomisatie

16. Geschiedenis van of momenteel actieve primaire of secundaire immunodeficiëntie

Exclusie in verband met medicatie::

17. Gebruik van een experimenteel middel binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving

18. Toediening van een levend vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan screening

19. Het gebruik van ziektemodificerende MS-middelen zonder lymfocytdepletie (bijv. glatirameer-acetaat, interferonen) moet worden gestaakt vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier

20. Eerdere behandeling met lymfocyt-depleterende therapieën (bijv. alemtuzumab, anti-CD4, cladribine, rituximab, ocrelizumab, cyclofosfamide, mitoxantron, bestraling van het hele lichaam, beenmergtransplantatie)

21. Behandeling met andere immunosuppressieve middelen zoals azathioprine, cyclosporine, methotrexaat of mycophenolaat binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie

22. Gebruik van systemische corticosteroïdetherapie of ACTH binnen 30 dagen voorafgaand aan screening

23. Eerdere behandeling met lymfocyt-transmigratie-blokkers (bijv. natalizumab, fingolimod, andere S1PR-agonisten).

24. Behandeling met intraveneuze immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie

25. Behandeling met andere ziektemodificerende therapieën (bijv. dimethylfumaraat, daclizumab, teriflunomide, laquinimod) binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie

26. Intolerantie of contra-indicatie voor orale of IV corticosteroïden

27. Gebruik van therapieën die niet zijn toegestaan op basis van CYP3A4-metabolisme binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie

28. Behandeling met geneesmiddelen met een bekende invloed op het hartgeleidingssysteem zijn uitgesloten (bijv. bètablokkers, calciumkanaalblokkers, Klasse Ia of Klasse III anti-aritmiegeneesmiddelen en QT-verlengende geneesmiddelen met een bekend risico van torsades de pointes, bijv. citalopram, chlorpromazine, haloperidol, methadon en erythromycine)

Exclusie in verband met laboratoriumuitslagen:

29. Positieve uitslag rapid plasma reagin

30. Serumcreatinine >1,4 mg/dL bij vrouwen of >1,6 mg/dL bij mannen

31. Aantasting van de leverfunctie of persisterende verhogingen van aspartaat-aminotransferase (SGOT/AST) of alanine-aminotransferase (SGPT/ALT) >1,5 maal de bovengrens van normaal (ULN), of directe bilirubine >1,5 maal de ULN

32. Bloedplaatjestelling <100.000/*L

33. Hemoglobine <8,5 g/dL

- 34. Neutrofielen < 1500/*L
- 35. Absolute witte bloedcel (WBC)-telling <3500/*L; absolute lymfocyt telling <800/*L
- 36. Klinisch significante bevindingen in hersen-MRI-scans die overeenkomen met andere aandoeningen dan MS
- 37. ECG die klinisch significante afwijkingen laat zien (bijv. acute ischemie, significante hartgeleidingsafwijking (bijv. left bundle branch block)
- 38. FEV1 of FVC <70% van de voorspelde waarden bij screening)
- 39. Aanwezigheid van >20 gadolinium-versterkte laesies op baseline MRI-scan van de hersenen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avonex
Generieke naam:	INTERFERON BETA-1A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RPC1063
Generieke naam:	Ozanimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2015

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	ID
EudraCT	EUCTR2014-002320-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01628393
CCMO	NL51878.096.14