

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en wisselende behandelduur naar de werkzaamheid en veiligheid van siponimod (BAF312) bij patiënten met secundair progressieve multiple sclerose gevolgd door een vervolgbehandeling met open-label BAF312 (CBAF312A2304)

Gepubliceerd: 21-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair Core: Aantonen van de werkzaamheid van BAF312 in vergelijking met placebo bij de verlenging van de tijd tot bevestigde ziekteprogressie gedurende 3 maanden, gemeten aan de EDSS. Belangrijkste secundaire doelen Core: Aantonen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53018

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBAF312A2304 (Expand)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MS, secundair progressieve MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAF312, multiple sclerose, secundair progressief, siponimod

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Expanded Disability Status Score (EDSS).

Secundaire uitkomstmaten

Timed 25-Foot walk (T25W), Nine Hole Peg Test (9-HPT), Paced Auditory Serial

Addition Test (PASAT), MS Relaps, MRI, Symbol Digital Modalities Test (SDMT),

Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R), Visusscherpte met laag contrast

(LCVA), bijwerkingen, vragenlijsten kwaliteit van leven en Colombia Suicide

Severity Rating, PK, farmacogenomics (optioneel), biomarkers.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Voor de behandeling van secundair progressieve MS worden mitoxantrone en interferonB-1b gebruikt. Mitoxantrone is in de Nederland geregistreerd voor deze vorm van MS. Er is echter geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid van mitoxantrone bij deze vorm van MS zonder schubs (acute verergeringen). Mitoxantrone heeft bovendien ernstige bijwerkingen (cardiotoxiciteit en leukemie). Interferon is geregistreerd voor secundaire progressieve MS met schubs. Er bestaat een dringende behoefte aan nieuwe behandelingen ter

vertraging van geleidelijk verlopende progressie bij secundair progressieve MS zonder acute verergering.

Fingolimod is geregistreerd voor zeer actieve relapsing-remitting MS.

BAF312 (siponimod) is een nieuwe S1P receptor modulator, die het aantal perifere lymfocyten verlaagt. Het werkingsmechanisme is gelijk aan dat van fingolimod, maar het middel behoort tot een andere chemische klasse. Fingolimod is een agonist van S1P1,3,4, en 5, terwijl BAF312 een selectieve agonist van S1P1 en 5 is. De halfwaardetijd van BAF312 is aanzienlijk korter (30 vs 200 u). Dit is gunstig voor het geval de perifere lymfocytentelling te laag wordt. Een 90% herstel na het staken van BAF312 wordt na 1 week gezien. Bij fingolimod is dat 12 weken.

Aangenomen wordt dat de werking van BAF312 bij MS berust op de belemmering van de recirculatie van lymfocyten vanuit het lymfatisch systeem naar ontstekingshaarden in het CZS (via stimulering van S1P1). Verder is er mogelijk een direct heilzaam effect via S1P 1 en/of 5.

In deze fase III studie worden in de core studie de effecten (werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid) van BAF312 vergeleken met die van placebo voor de maximale duur van 3 jaar. Dit wordt ethisch verantwoord geacht, omdat de studie gedaan wordt bij patiënten zonder recente schubs, voor wie eigenlijk geen geaccepteerde behandeling bestaat. Het wordt gevolgd door een open-label extensie onderzoek waarin alle patienten worden behandeld met BAF312 met als doelstelling de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van BAF312 te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair Core: Aantonen van de werkzaamheid van BAF312 in vergelijking met placebo bij de verlenging van de tijd tot bevestigde ziekteprogressie gedurende 3 maanden, gemeten aan de EDSS.

Belangrijkste secundaire doelen Core: Aantonen van de werkzaamheid bij de verlenging van de tijd tot bevestigde ziekteprogressie gedurende 3 maanden met minimaal 20% in de 25-voet wandeltest en bij de vermindering van de toename van T2 laesies.

Extensie: Onderzoeken van lange-termijn veiligheid en verdraagbaarheid van BAF312.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, fase III onderzoek moet parallelle groepen. Stop van eventuele huidige MS behandeling.

Core:

Randomisatie (2:1):

- BAF312 2 mg per dag
- Placebo

Eenmalige aanpassing van de dosering bij een te lage lymfocytentelling. Daarna

bij herhaling tijdelijke onderbreking van de behandeling.

Geschatte behandelduur (afhankelijk van het tijdstip van instroom in de studie) ca. 23-36 maanden. Maximaal 36 maanden (3 jaar).

Gevolgd door open-label extensie waarin alle patiënten worden behandeld met BAF312 voor een duur van maximaal 7 jaar.

1530 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Core: Behandeling met BAF312 of placebo. Extensie: Behandeling met BAF312.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Core:

Belasting: Bezoeken screening, dag (D) 1,7,28, maand (M) 3, daarna elke 3 M. Duur 1-8 uur. Sommige bezoeken: nuchter komen.

(Bijna) elk bezoek: lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek (screening 50 ml, overige ca. 15 ml).

Zwangerschapstesten: maandelijks (deels thuis uit te voeren).

Oogonderzoek: screening, M 3, dan jaarlijks (visus elke 6 M).

ECG: screening, D 1,7, M 3 dan jaarlijks.

Ambulante ECG monitoring gedurende de eerste 6 dagen van de behandeling.

Longfunctie: screening, M3, dan jaarlijks.

T25W: screening, D 1, dan elke 3 M.

9-HPT: screening, M 3, dan elke 3 M.

Overige MS gerelateerde testen: screening en elke 6 M.

MRI hersenen: screening en elke jaar.

CT/MRI longen: screening en M 24.

Vragenlijsten: screening, D 28, M3, dan elke 3 M.

Dagboekje: Inname studiemedicatie en uitslagen zwangerschapstesten thuis.

Extensie:

Bezoeken Dag 1,7, Maand 1,3,6,9,12, daarna halfjaarlijks, end of treatment visite, Follow-up visite na 1 maand (eindcontrole). Duur 1-8 uur per bezoek.

Sommige bezoeken: nuchter komen.

Lichamelijk onderzoek: Ieder bezoek.

EDSS: Vanaf maand 3 ieder bezoek.

Bloed- en urineonderzoek: (Bijna) ieder bezoek (niet op Dag 7 en Follow-up visite). ca. 25 ml bloedafname per visite.

Dermatologisch onderzoek: Maand 12, daarna jaarlijks en op end of treatment visite.

Oogonderzoek: Maand 3,6,12, daarna jaarlijks en op end of treatment visite.

ECG: Dag 1,7, Maand 3,12, daarna jaarlijks, op end of treatment en follow-up

visite.

Longfunctie: Maand 3,6,12, daarna jaarlijks en op end of treatment visite

T25W: Maand 3,6,9,12, daarna ieder bezoek (niet op follow-up visite)

SDMT: Maand 6, vanaf maand 12 ieder bezoek (niet op follow-up visite).

MRI hersenen: Maand 12, daarna 2-jaarlijks en op end of treatment visite.

Invullen vragenlijsten: Vanaf maand 1 ieder bezoek.

Invullen dagboekje: Dagelijks gedurende behandeling met BAF312.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 LZ
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 LZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

- 18 t/m 60 jaar.
- Voorgeschiedenis van relapsing-remitting MS volgens de herziene 2010 McDonald criteria.
- Secundair progressieve MS.
- EDSS score 3.0 t/m 6.5.
- Vastgelegde EDSS progressie in de 2 jaar voor de studie ≥ 1 punt voor patiënten met een EDSS < 6.0 bij screening en ≥ 0.5 punt voor patiënten met een EDSS ≥ 6.0 bij screening. Als EDSS scores niet vastgelegd zijn, dient een samenvatting van de klinische bewijsvoering van toename van invaliditeit in de afgelopen 2 jaar te worden geschreven, en samen met retrospectieve EDSS scores te worden ingestuurd voor centrale beoordeling.
- Geen tekenen van een relaps of corticosteroid gebruik in de 3 maanden voor randomisatie. Patiënten mogen deelnemen aan het extensie onderzoek als zij het core onderzoek hebben afgerond en op moment van einde core onderzoek worden behandeld met dubbel-blinde onderzoeksmedicatie of open-label BAF312 of het verkorte visiteschema volgen waarvan de reden niet BAF312-gerelateerde (S)AE is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve chronische ziekte (of stabiele, behandeld met immuuntherapie) van het immuunsysteem, anders dan MS.
- Diagnose macula-oedeem in de pre-randomisatiefase (macula-oedeem in het verleden wordt geaccepteerd, mits niet bevestigd bij de screening voor de studie).
- Negatieve test op varicella-zoster virus IgG antilichamen bij Screening.
- Levend of levend-verzwakt vaccine in de 2 maanden voor randomisatie.
- Behandeld met: BAF312, fingolimod in de laatste 2 maanden (M) of gedurende meer dan 6 M, intraveneus immunoglobuline in de laatste 2 M, dimethyl fumaraat in de laatste 2 M, natalizumab in de laatste 6 M, immunosuppressieva/chemotherapeutica in de laatste 6 M, cyclofosfamide in de laatste 12 M, rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine in de laatste 24 M, mitoxantrone in de laatste 24 M of tekenen van cardiotoxiciteit na mitoxantrone of en cumulatieve dosis van meer dan 60 mg/m², teriflunomide in laatste 2J (tenzij teriflunomide plasmaconcentratie is nul of niet relevant) OF in laatste 2W na een succesvolle versnelde eliminatieprocedure cf. SPC
- Afwijkingen in de sectie van de C-SSRS over gedachten aan zelfdoding (zie protocol voor details)
- Homozygoot voor CYP2C9*3 (wordt getest tijdens de Screening) of weigering van de test voor CYP2C9*3 haplotype.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-01-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	siponimod
Generieke naam:	siponimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022
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
Ander register	EUCTR2012-003056-36-BG en NCT01665144
EudraCT	EUCTR2012-003056-36-NL
CCMO	NL42105.029.12