

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, en verdraagbaarheid van IMU-838 onder patiënten met progressieve multiple sclerose

Gepubliceerd: 12-10-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514617-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling¹. Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 ten opzichte van placebo zoals gemeten door kwantitatieve...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54447

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALLIPER Studie

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multiple Sclerose, Progressieve Multiple Sclerose

1 - Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter ... 6-05-2025

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Immunic AG

Overige ondersteuning: Immunic AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbel blind, Fase 2, IMU-838, Progressieve Multiple sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling

1. Jaarlijks percentage procentuele verandering in hersenvolume (PBVC) tijdens HB-periode

Het primaire eindpunt wordt geanalyseerd aan de hand van de mITT-analyseset.

Het percentage PBVC op jaarbasis tussen BL en EoMT (of de laatste beschikbare

MRI) wordt beoordeeld binnen een willekeurig intercept, willekeurig helling

gemengd model, rekening houdend met het behandelingseffect, en gestratificeerd

voor dezelfde factoren waarvoor randomisatie werd gestratificeerd. De

nulhypothese van gelijke gemiddelde hellingen van de 2 behandelingsgroepen

wordt getest (met een tweezijdig 5% niveau). Gevoeligheidsanalyses worden

uitgevoerd om het effect van verschillende ICE-hanteringsstrategieën te

beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

Jaarlijkse procentuele veranderingen in BPF tijdens HB-periode

De tijd tot 24 weken durende bevestigde invaliditeitsverslechtering op basis van de uitgebreide invaliditeitsstatusschaal (EDSS) tijdens de HB-periode

Raadpleeg rubriek 14.3.4.2 van het klinisch onderzoeksprotocol voor de tijdstippen van beoordeling voor de hierboven genoemde secundaire eindpunten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een chronische, inflammatoire, demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS) en is een van de meest voorkomende oorzaken van neurologische invaliditeit bij jong volwassenen. Het wordt gekenmerkt door multifocale herhaalde voorvallen van neurologische symptomen en tekenen, met variabel herstel. De meeste patiënten ontwikkelen uiteindelijk een progressief klinisch verloop. Momenteel zijn de behandelingsopties voor patiënten met progressieve MS uiterst beperkt. Voor progressieve MS zijn slechts enkele behandelingen goedgekeurd door de FDA en EMA.

Op dit moment is ocrelizumab goedgekeurd voor de behandeling van primaire progressieve multiple sclerose. Daarnaast zijn ocrelizumab en ofatumumab beiden goedgekeurd voor het behandelen van patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose. Echter hebben beiden middelen ernstige bijwerkingen, zoals een hoger risico op het krijgen van infecties, progressieve multifocale leuko-encefalopathie en reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV).

Het onderzoeksmiddel is vidofludimus calcium, een tweede generatie DHODH-remmer. Terwijl de eerste generatie DHODH-remmers ernstige bijwerkingen kunnen hebben, remt vidofludimus calcium het doel selectief en het heeft geen structurele overeenkomsten met zijn voorgangers. Na veelbelovende fase 1-onderzoeken en (voorlopige) resultaten van fase 2-onderzoeken voor andere indicaties, wordt in dit onderzoek de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid onderzocht van een nieuwe behandeling voor progressieve MS.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514617-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 ten opzichte van placebo zoals gemeten door kwantitatieve magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-analyse voor atrofie van de volledige hersenen bij patiënten met progressieve multiple sclerose (PMS) met de structurele beeldvormingsbeoordeling met behulp van normalisatie van atrofie (SIENA) tijdens de hoofdbehandelingsperiode (HB)

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 versus placebo zoals gemeten door kwantitatieve MRI-analyse voor atrofie van de volledige hersenen bij PMS-patiënten met beoordeling van structuurafbeeldingen met behulp van de methode van hersenparenchymale fractie (Brain Parenchymal Fraction, BPF) tijdens de HB-periode.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 in vergelijking met placebo wat betreft verslechtering van invaliditeit tijdens de HB-periode.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 in vergelijking met placebo wat betreft invaliditeit en andere klinische beoordelingen tijdens de HB-periode.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 in vergelijking met placebo wat betreft MRI parameters tijdens de HB-periode.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van IMU-838 in vergelijking met placebo door middel van neurofilament lichte keten (NfL)-niveaus.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van IMU-838 in vergelijking met placebo tijdens de HB-periode en het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van IMU-838 tijdens de open-label-verlengingsperiode (open-label extension, OLE).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een geblindeerde HB-periode en een OLE-periode ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van IMU-838 bij volwassen patiënten met PMS. Het onderzoek zal uit de volgende periodes bestaan:

- Screeningsperiode: Ongeveer 28 dagen
- HB-periode: Tot 120 weken (ongeveer 2 jaar)
- OLE-periode: Maximaal ongeveer 8 jaar

In elk centrum zal een 2-artsen-concept worden ingesteld, d.w.z. in elk centrum zal er ten minste 1 behandelend arts en ten minste 1 beoordelend arts zijn (en idealiter een plaatsvervanger voor elk van de 2 artsen). De behandelend arts is verantwoordelijk voor alle aspecten van het onderzoek, behalve voor neurologische onderzoeken, die door de beoordelend arts worden uitgevoerd. Dit 2-artsen-concept zorgt ervoor dat de EDSS geblindeerd wordt beoordeeld voor andere onderzoeksgelateerde beoordelingen (zie rubriek 10.4.3 van het

protocol voor details over het 2-artsen-concept). In tabel 1 en tabel 2 van het protocol staat de timing van de procedures en beoordelingen die gedurende het hele onderzoek moeten worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hoofdbehandelingsperiode (HB) Deelnemers worden willekeurig verdeeld in twee behandelingsgroepen: Placebo en onderzoeksmiddel. Deelnemers nemen het onderzoeksmiddel of placebo eenmaal daags via orale toediening. Dag 1-7: 22,5 mg IMU-838 of placebo eenmaal daags Dag 8 en verder: 45 mg IMU-838 of placebo eenmaal daags Open-label-verlengingsperiode (OLE) Alle deelnemers krijgen het onderzoeksmiddel Deelnemers nemen het onderzoeksmiddel eenmaal daags via orale toediening Dag 1-7: 22,5 mg IMU-838 eenmaal daags Dag 8 en verder: 45 mg IMU-838 eenmaal daags

Inschatting van belasting en risico

Raadpleeg de onderzoeksschema*s in het protocol, tabel 1 en 2 (p21-29)

Dit onderzoek duurt maximaal ongeveer 2 jaar voor de hoofdbehandelingsperiode (HB), maar de duur hangt af van wanneer de deelnemer zich inschrijft. De minimale tijd in de HB-periode is 72 weken. De HB kan worden gevolgd door een open-label-verlengingsperiode (OLE), die optioneel is en maximaal ongeveer 8 jaar duurt.

Proefpersonen bezoeken het ziekenhuis in week 4 en elke 12 weken tijdens de HB-periode. Als proefpersonen zich inschrijven in de OLE-periode, zullen ze het ziekenhuis bezoeken in week 4 en om de 24 weken, tot week 120, waarna het toeneemt tot om de 72 weken.

Tijdens de HB kunnen de volgende tests en procedures plaatsvinden tijdens een bezoek, maar niet noodzakelijkerwijs bij elk bezoek:

- Gelijktijdig gebruikte medicatie en ondergane procedures
- Het uitvoeren van lichamelijk onderzoek en het meten van vitale functies
- Gezichtsscherptetests
- Het maken van een MRI-scan (met contrastmiddel)
- Het invullen van vragenlijsten (MFIS-5, werkgerelateerd, TSQM 1.4, PH-9, EDSS)
- Urinemonster en analyse
- Zwangerschapstests bij vruchtbare vrouwen
- Beoordeling van bijwerkingen/ernstige bijwerkingen
- Het maken van een ECG
- Monsterafname voor FK
- Bepaling van bevestigde MS-recidief en MS-gerelateerde neurologische symptomen
- Toediening van onderzoeksmiddel na FK-monsternamen
- Uitreiking van onderzoeksmiddel en verantwoording van geneesmiddelgebruik
- Het meten van biomarkers (GFAP en NfL)
- Laboratorium voor veiligheid (hematologie, bloedbiochemie, stolling)

- EBV-DNA-uitscheiding in speeksel of EBV-antilichamen
- Beenfunctietest.
- Armfunctietest.

Tijdens de OLE kunnen de volgende tests en procedures plaatsvinden tijdens een bezoek:

- Testen van de gezichtsscherpte
- Het uitvoeren van lichamelijk onderzoek
- Het meten van vitale functies
- Het maken van een ECG
- Nieuwe MS-gerelateerde neurologische symptomen, bevestiging van MS-recidief
- Het maken van een MRI (met of zonder Gd-verbetering)
- Vragenlijsten (EDSS, MFIS-5, TSQM 1.4, PHQ-9)
- Laboratorium voor veiligheid (hematologie, bloedbiochemie, urineonderzoek)
- Zwangerschapstests (bij vruchtbare vrouwen)
- Uitreiking van onderzoeksmiddel en verantwoording van geneesmiddelgebruik
- Gelijktijdig gebruikte medicatie en ondergane procedures
- Beoordeling van bijwerkingen/ernstige bijwerkingen

Contactpersonen

Publiek

Immunic AG

Lochhamer Schlag 21
Graefelfing 82166
DE

Wetenschappelijk

Immunic AG

Lochhamer Schlag 21
Graefelfing 82166
DE

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. Volwassen patiënten van 18 tot 65 jaar (inclusief).
2. Geen bewijs van terugval in de 24 maanden vóór randomisatie,
EN
Patiënten gediagnosticeerd met ofwel
 - a) SPMS, bij patiënten die bewijs vertonen van Gd+ MRI-laesies (actieve SPMS) in de hersenen of het ruggenmerg, of zonder Gd+ MRI-laesies (niet-actieve SPMS) in de afgelopen 12 maanden, OF
 - b) PPMS volgens de herziene McDonald-criteria van 2017 en de herziene classificatie van ziekteverloop in 2013 met een ziekte duur van de progressieve ziekte van ≤ 10 jaar
3. EDSS-score bij screening tussen 3,0 en 6,5 (beide inclusief).
4. Bewijs van invaliditeitsverslechtering die niet tijdelijk gerelateerd is aan een terugval in de afgelopen 24 maanden vóór randomisatie, beoordeeld door een centrale onafhankelijke beoordelaar, en gedocumenteerd als:
 - a) Een toename van EDSS van ten minste 1,0 punt met EDSS bij screening van maximaal 5,5 (inclusief) en 0,5 punt voor EDSS 6,0 of 6,5 bij screening (zoals gedocumenteerd in patiëntendossiers in de 24 maanden vóór randomisatie),
OF
 - b) Een verslechtering van 20% (of meer) in de tijd van de 25-foot walk test of de tijd van de 9-hole peg test aan een van de handen (zoals gedocumenteerd in patiëntendossiers in de 24 maanden vóór randomisatie),
OF
 - c) Een schriftelijke samenvatting van het klinische bewijs van invaliditeitsverslechtering in de 24 maanden vóór randomisatie door middel van een retrospectieve beoordeling van ziekteverergering uit patiëntendossiers.
5. Vrouwelijke patiënten:
 - a) Mogen niet vruchtbaar zijn, d.w.z. chirurgisch gesteriliseerd (hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie ten minste 6 weken vóór SV1) of postmenopauzaal (waarbij postmenopauzaal wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische

oorzaak), of

b) Als ze zwanger kan worden, moet ze een negatieve zwangerschapstest hebben bij SV1 (bloedtest) en vóór de eerste inname van het onderzoeksmiddel op dag 1 (urinetest). Ze moeten ermee instemmen om niet te proberen zwanger te worden, mogen geen eicellen doneren en moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie hieronder) samen met een barrièremethode tussen de toestemming voor het onderzoek en 30 dagen na de laatste inname van het onderzoeksmiddel.

c) Zeer effectieve vormen van anticonceptie zijn die met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar en omvatten:

i) Orale, intravaginale, of transdermale (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie met remming van de ovulatie.

ii) Orale, injecteerbare, of geïmplanteerde hormonale anticonceptie met alleen progestageen met remming van de ovulatie.

iii) Intra-uterien middel of intra-uterien hormoonvrijgevend systeem.

iv) Bilaterale occlusie van de eileiders.

v) Gesteriliseerde partner (d.w.z. de mannelijke partner van de patiënt onderging een effectieve chirurgische sterilisatie voordat de vrouwelijke patiënt met het klinisch onderzoek begon, en is de enige seksuele partner van de vrouwelijke patiënt tijdens het klinisch onderzoek).

vi) Seksuele onthouding (alleen aanvaardbaar als het de gebruikelijke vorm van anticonceptie/levensstijl van de patiënt is; periodieke onthouding [bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, postovulatiemethoden] en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden).

d) Barrièremethoden voor anticonceptie omvatten:

i) Condoom.

ii) Occlusiekapje (pessarium of cervix-/portiokapje) met zaaddodende gel/laag/crème/zetpil.

6. Mannelijke patiënten moeten ermee akkoord gaan om geen kind te verwekken of sperma te doneren vanaf SV1 gedurende het hele klinische onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste inname van het onderzoeksmiddel. Mannelijke patiënten moeten ook:

a) zich onthouden van geslachtsgemeenschap met een vrouwelijke partner (alleen aanvaardbaar als het de gebruikelijke vorm van anticonceptie/levensstijl van de patiënt is); of

b) adequate barrière-anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met het onderzoeksmiddel en tot ten minste 30 dagen na de laatste inname van het onderzoeksmiddel; en

Opmerking: Gelijktijdig gebruik van mannen- en vrouwencondooms met of zonder andere anticonceptiemethoden is niet toegestaan.

c) een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zoals beschreven in inclusie criterium 4, als ze een vruchtbare vrouwelijke partner hebben;

d) condooms gebruiken tijdens gebruik van het onderzoeksmiddel, als ze een zwangere partner hebben, om blootstelling van de foetus aan het onderzoeksmiddel te voorkomen;

7. bereid en in staat zijn zich te houden aan het protocol;

8. schriftelijk geïnformeerde toestemming geven vóór aanvang van enige onderzoeksgerelateerde procedure.

Raadpleeg voor meer informatie het klinisch onderzoeksprotocol.

Inclusiecriteria voor de open-label-verlengingsperiode (OLE)

1. Voltooide 120 weken HB-periode of heeft bevestigde 24 weken durende verslechtering van invaliditeit of de patiënt was in de HB-periode toen het onderzoek beëindiging van HB bereikte, op welk moment de patiënt kon starten met de OLE-behandelingsperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

MS-gerelateerde exclusiecriteria:

1. Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de tekenen en symptomen beter kan verklaren, waaronder een voorgeschiedenis van volledige transversale myelitis.
2. Klinische tekenen of aanwezigheid van laboratoriumbevindingen die wijzen op neuromyelitis optica spectrum aandoeningen (NMOSD) of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-geassocieerde encefalomyelitis (d.w.z. aanwezigheid van aquaporine-4-antilichamen of anti-MOG-antilichamen).
3. Elke MRI-bevinding, atypisch voor multiple sclerose, inclusief maar niet beperkt tot een longitudinaal uitgebreide ruggenmerglaesie.
4. Elke actieve en ongecontroleerde gelijktijdige auto-immuunziekte, anders dan multiple sclerose (behalve diabetes mellitus type 1 en ontstekingsziekte van de darm).

Behandelingsgerelateerde exclusiecriteria:

5. Elk eerder of huidig gebruik van de volgende behandelingen voor multiple sclerose:
 - a) alemtuzumab of belimumab, inclusief hun biosimilars;
 - b) cladribine;
 - c) totale lymfoïde bestraling; en
 - d) beenmerg- of stamceltransplantatie.
6. Elk gebruik van de volgende behandelingen voor multiple sclerose vóór de datum van randomisatie (zie tabel in onderzoeksprotocol)
7. Elk gebruik van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of incidenteel gebruik van systemische corticosteroïden (oraal of intraveneus) 30 dagen vóór SV2.
8. Gebruik van een onderzoeksproduct binnen 8 weken of 5x de respectievelijke FK-halfwaardetijd vóór de datum van geïnformeerde toestemming, afhankelijk van wat langer is, en gedurende het onderzoek. Voor sommige onderzoeksproducten moeten langdurige biologische effecten langer dan 8 weken worden overwogen.

Raadpleeg voor meer informatie het protocol van het klinisch onderzoek.

Exclusiecriteria voor de open-label-verlengingsperiode (OLE):

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen komen niet in aanmerking voor deelname aan de OLE

Periode van het onderzoek:

1. Elke aanhoudende, klinisch significante (zoals beoordeeld door de onderzoeksarts) tijdens de behandeling optredende bijwerking of afwijkende laboratoriumwaarde (waaronder bloedbiochemie en urineanalyse) die de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen, in overeenstemming met de medische monitor.
2. Significante niet-naleving van het onderzoek of de behandeling (< 80% of > 125%) tijdens de HB-periode, en/of onvermogen of onwil om de instructies van het onderzoekspersoneel op te volgen.
3. Het ontbreken van interpreteerbare BL of EoMT MRI of het weglaten van meer dan één andere MRI tijdens de HB.
4. Gebruik van een experimenteel/onderzoeksmiddel (met uitzondering van COVID-19-vaccins die zijn goedgekeurd door autorisatie voor gebruik in noodgevallen of vergelijkbare schema's voor uitgebreide toegang) en/of deelname aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksmiddel gedurende de hele OLE-behandelingsperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-07-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidofludimus Calcium
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2024
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2024-514617-35-00

EUCTR2021-000048-23-NL

NCT05054140

NL78252.029.21