

Een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel dummy, actief gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van evobrutinib in vergelijking met teriflunomide te evalueren bij deelnemers met recidiverende multiple sclerose.

Gepubliceerd: 10-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Belangrijkste doelstelling: Het aantonen van de superieure werkzaamheid van evobrutinib in vergelijking met teriflunomide met betrekking tot het recidiefpercentage op jaarbasis (ARR)
Secundaire doelstellingen: a. Het aantonen van de werkzaamheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54887

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MS200527_0080

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Healthcare KGaA

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Evobrutinib, fase III, Recidiverende multiple sclerose, Teriflunomide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

ARR op basis van gekwalificeerde recidieven in week 96 bij deelnemers met RMS.

Secundaire uitkomstmaten

- a. Tijd tot eerste optreden van bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP) van 12 weken, met EDSS (Expanded Disability Status Scale) gemeten gedurende 96 weken
- b. Tijd tot eerste optreden van CDP van 24 weken, met EDSS gemeten gedurende 96 weken
- c. Verandering ten opzichte van de baseline (CFB) in de PF-score van het Patient Reported Outcomes Measurement Information System [PROMIS] na 96 weken
- d. CFB in PROMIS-score voor vermoeidheid na 96 weken
- e. Totaal aantal Gd+ T1-laesies op basis van beoordelingen in week 24, week 48 en week 96
- f. Totaal aantal nieuwe of groeiende T2-laesies op basis van beoordelingen in week 24, week 48 en week 96
- g. Veiligheid, beoordeeld op basis van de aard, de ernst en het optreden van

bijwerkingen (AE's) en bijwerkingen van bijzonder belang (AESI's); vitale functies; elektrocardiogrammen (ECG's); absolute concentraties en veranderingen ten opzichte van de baseline in de hoeveelheid immunoglobuline (Ig); en klinische laboratoriumveiligheidsparameters tot week 108

h. OLE-periode:

* Werkzaamheids- en HRQoL-eindpunten in week 48, 96 en 144

o ARR op basis van in het protocol gedefinieerde gekwalificeerde recidieven

o Verandering ten opzichte van de baseline in PF-score van PROMIS

o Verandering ten opzichte van de baseline in PROMIS-score voor vermoeidheid

o Verandering ten opzichte van de baseline in SF-36v2 Health Survey

(vragenlijst met 36 vragen over medische resultaten van het onderzoek)

* Werkzaamheids- en HRQoL-eindpunten na 144 weken

o Tijd tot eerste optreden van bevestigde EDSS-progressie van 12 weken na 144 weken

o Tijd tot eerste optreden van bevestigde EDSS-progressie van 24 weken na 144 weken

o Tijd tot eerste optreden van bevestigde PF-verslechtering ten opzichte van de baseline van 12 weken na 144 weken

* Werkzaamheidseindpunten in week 24, 48, 96 en 144

o Totaal aantal nieuwe of groeiende T2-laesies

o Totaal aantal Gd+ T1-laesies

* Veiligheid, beoordeeld op basis van de aard, de ernst en het optreden van

AE's en AESI's; vitale functies; ECG's; absolute concentraties en veranderingen

ten opzichte van de baseline in de hoeveelheid Ig; en klinische

laboratoriumveiligheidsparameters tot week 144

* Veranderingen tussen behandelgroepen in de concentratie van vloeibare biomarkers

* Correlaties tussen concentratie van vloeibare biomarkers, gen expressie en MRI veranderingen, en klinische uitkomst maten gemeten door MRI changes, and clinical outcomes measured by SDMT, EDSS, 9HPT, T25-FW and relapses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MS kan momenteel niet worden genezen, maar het ziekteverloop kan gunstig worden veranderd met DMD's (geneesmiddelen die het ziekteverloop beïnvloeden) met diverse maten van werkzaamheid en verschillende veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen. Ondanks de recente goedkeuringen van nieuwere therapieën voor de behandeling van MS is er nog altijd niet voldaan aan de behoefte aan zeer effectieve, goed verdragen therapieën voor patiënten met MS in alle stadia van de ziekte. Vroege behandeling met een zeer doeltreffend, veiliger DMD kan voordelig zijn voor de kwaliteit van leven van MS-patiënten op de lange termijn en kan het proces van cerebrale atrofie, dat gepaard gaat met axonale schade en verlies van grijze en witte substantie, vertragen. Aangezien uit onderzoeken naar B-celdepletie is gebleken dat antilichaamonafhankelijke B-celfuncties een belangrijke rol spelen bij MS-pathogenese en een aangepast endogeen immuunsysteem bijdraagt aan invaliditeitsprogressie en herstel bij MS, is het mogelijk dat evobrutinib voordelen biedt ten opzichte van momenteel goedgekeurde DMD's. Evobrutinib is een zeer specifieke orale BTK-remmer die B-celactivering en interactie tussen B- en T-cellen remt, waardoor de vorming van plasmacellen en de productie van autoantistoffen afnemen.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling:

Het aantonen van de superieure werkzaamheid van evobrutinib in vergelijking met teriflunomide met betrekking tot het recidiepercentage op jaarbasis (ARR)

Secundaire doelstellingen:

a. Het aantonen van de werkzaamheid van evobrutinib in vergelijking met die van

teriflunomide met betrekking tot invaliditeitsprogressie;

b. Het aantonen van de werkzaamheid van evobrutinib in vergelijking met die van teriflunomide met betrekking tot door patiënten gemelde symptomen en functionele status;

c. Het aantonen van de werkzaamheid van evobrutinib in vergelijking met die van teriflunomide met betrekking tot laesieparameters bij magnetischerezonantietomografie (MRI);

d. Het kenmerken van de veiligheid en de verdraagbaarheid van evobrutinib;

e. OLE-periode: het evalueren van de veiligheid en de werkzaamheid van evobrutinib en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) in verband met evobrutinib op de lange termijn gedurende maximaal 144 aanvullende weken.

Onderzoeksopzet

Een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel dummy, actief gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij deelnemers met recidiverende multiple sclerose

Inschatting van belasting en risico

Evobrutinib remt de activering van B-cellen via de B-celreceptor, waardoor de vorming van plasmacellen en de productie van autoantistoffen afnemen. Evobrutinib remt ook de activering van myeloïde cellen door immuuncomplexen. Daarnaast remt evobrutinib de activering van myeloïde cellen door immuuncomplexen via Fc-receptoren en de differentiatie van pro-inflammatoire macrofagen. Mogelijk is evobrutinib dus geschikt voor de behandeling van multiple sclerose (MS).

Gezien de medische behoefte van MS-patiënten waaraan niet wordt voldaan, de beperking van MS-activiteit (daling van het aantal Gd+ T1-laesies en lager ARR in vergelijking met placebo), het gebruiksgemak van orale therapie en de getroffen maatregelen voor het beperken van belangrijke geïdentificeerde en belangrijke potentiële risico's is de risico-nutverhouding van tweemaal daags 45 mg evobrutinib reden voor verdere klinische ontwikkeling van evobrutinib bij deze populatie.

Contactpersonen

Publiek

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250

Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
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)

- Vrouwelijke en mannelijke deelnemers van 18 tot 55 jaar
- Bij deelnemers is RMS (relapsing-remitting multiple sclerose [RRMS] of secundair progressieve multiple sclerose [SPMS] met recidieven) vastgesteld volgens de herziene McDonald-criteria van 2017 (Thompson 2018)
- Deelnemers met ten minste één gedocumenteerd recidief in de 2 jaar voorafgaand aan de screening met: a. één recidief in het jaar voorafgaand aan randomisatie, OF b. aanwezigheid van ten minste 1 gadolinium-versterkende (Gd+) T1-laesie in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Deelnemers hebben een EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) van 0 tot 5,5 bij keuring en baseline (dag 1). Deelnemers met een EDSS-score ≤ 2 bij keuring en baseline (dag 1) komen alleen in aanmerking voor deelname bij een ziekte duur (tijd sinds begin van symptomen) van maximaal 10 jaar
- Deelnemers zijn gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan keuring en baseline neurologisch stabiel

- Vrouwelijke deelnemers mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven of moeten geen kinderen kunnen krijgen (gedefinieerd als: postmenopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd), of moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende het volledige onderzoek en ten minste 2 jaar na het onderzoek vanwege de lange eliminatieperiode van 2 jaar voor teriflunomide, tenzij de deelnemer een procedure voor versnelde eliminatie ondergaat -
- Mannelijke deelnemers mogen geen sperma doneren en/of geen seksuele gemeenschap hebben met vrouwen die kinderen kunnen krijgen, of moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende het volledige onderzoek en ten minste 2 jaar na het onderzoek vanwege de lange eliminatieperiode van 2 jaar voor teriflunomide, tenzij de deelnemer een procedure voor versnelde eliminatie ondergaat
- Deelnemers hebben schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures
- Er kunnen andere in het protocol gedefinieerde inclusiecriteria gelden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers bij wie progressieve MS is vastgesteld volgens de herziene McDonald-criteria van 2017: a). deelnemers met primair progressieve MS; b) deelnemers met secundair progressieve MS zonder bewijs van recidief.
- Ziekte duur van meer dan (>) 10 jaar bij deelnemers met een EDSS-score = < 2,0 bij keuring.
- Immunologische aandoening anders dan MS, of enige andere aandoening waarvoor behandeling met orale, intraveneuze (IV), intramusculaire of intra-articulaire corticosteroïden nodig is, met uitzondering van adequaat beheerste diabetes mellitus type 2 of adequaat beheerste schildklieraandoening.
- Er kunnen andere in het protocol gedefinieerde exclusiecriteria gelden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-10-2020

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Aubagio

Generieke naam: Teriflunomide

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Evobrutinib

Generieke naam: Evobrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-004972-20-NL
CCMO	NL73999.056.20