

Gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen ter vergelijking van werkzaamheid en veiligheid van remibrutinib en teriflunomide bij deelnemers met relapsing multiple sclerose, gevolgd door een vervolgbehandeling met open-label remibrutinib

Gepubliceerd: 04-01-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509345-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van de studie is gegevens verzamelen over de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van remibrutinib ter...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLOU064C12301 (REMODEL)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multiple Sclerose, Remibrutinib, Schubs, Teriflunomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Jaarlijks schub-percentage ('Annualized relapse rate (ARR)') van bevestigde schubs

Secundaire uitkomstmaten

* Tijd tot 3 maanden bevestigde invaliditeitsprogressie (3mCDP) op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)

* Tijd tot 6 maanden bevestigde invaliditeitsprogressie (6mCDP) op EDSS

* Aantal nieuwe of vergrote T2 laesies op MRI per jaar (jaarlijks T2 laesie percentage)

* Totaal aantal Gd-vergroterende T1 laesies per MRI scan

* Neurofilament light chain (NfL) concentratie in serum

* Percentage deelnemers met No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3), zoals beoordeeld door afwezigheid van bevestigde MS-relapses, 6mCDP en nieuwe/vergroterende T2-lesies op MRI

* Tijd tot eerste bevestigde schub

- * Tijd tot 6-maanden bevestigde invaliditeitsvooruitgang (6mCDI) op de EDSS
(gepoolde gegevens)
- * Tijd tot 3 en 6-maanden bevestigde invaliditeitsvooruitgang (6mCDI)
onafhankelijk van schub activiteit (PIRA, gepoolde gegevens)
- * Verandering ten opzichte van baseine in de Symbol Digit Modalities Test
(SDMT) (gepoolde gegevens)
- * Tijd tot 6-maanden bevestigde verslechtering met ten minste 20% in de:
Timed 25-foot walk test (T25FW) (gepoolde gegevens)
Timed 9-hole peg test (9HPT) (gepoolde gegevens)
- * Tijd tot samengestelde 6-maands bevestigde invaliditeits progressie, zoals
beoordeeld door 6mCDP of 6-maands bevestigde verslechtering met ten minste 20%
in T25FW of 9HPT (gepoolde gegevens)
- * Verandering in T2 laesievolume ten opzichte van baseline
- * Fysieke en psychologische impact van MS: Multiple Sclerosis Impact Scale
(MSIS-29).
- * Bijwerkingen, laboratoriumgegevens, vitale functies, elektrocardiogram
(ECG), Columbia Suicide Severity Rating
- * Remibrutinib plasmaconcentraties

Extensiefase

- * AEs, lab data, vitale functies, electrocardiogram (ECG), Columbia Suicide
Severity Rating Scale (CSSRS)
- * ARR, aantal T2 lesions op MRI per jaar ('annualized T2 lesion rate'), tijd
tot 6-maanden bevestigde invaliditeitsvooruitgang (6mCDI) op de EDSS,

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple Sclerose is een chronische aandoening waarbij het centrale zenuwstelsel wordt aangetast. Er treden ontstekingen op in het zenuwweefsel met als gevolg dat informatieoverdracht in het centrale zenuwstelsel wordt aangetast en zenuwen afsterven. Hierdoor krijgt de patiënt in de loop der tijd steeds verdergaande lichamelijke klachten en leidt tot ernstige beperkingen. Het is dan ook van belang om vroegtijdig te starten met een effectieve behandeling om blijvende schade te voorkomen. Momenteel bestaat het MS behandelarsenaal van de neuroloog uit medicatie (DMTs) die zich richten op de T-cellen danwel medicatie die zich richt op de B-cellen. De DMTs verschillen in werkingsmechanisme, effectiviteit, veiligheidsprofiel, wijze van toediening en gebruiksgemak. B-cellen omvatten een essentiële functie voornamelijk in de vroege fase van een immuunrespons o.a. door de regulatie van T-cellen en ontstekingen via de productie van cytokinen. B-cellen zijn aanwezig in de ontstekingshaarden in het zenuwstelsel en in de cerebrospinale vloeistof van patiënten met MS. Recente antiCD20 monoklonale antilichamen zorgen voor een depletie van B-cellen en hebben een bewezen effectiviteit en veiligheid in de behandeling van MS. Deze middelen worden intraveneus of subcutaan toegediend (al dan niet in een ziekenhuissetting) en worden steeds meer gezien als een van de meeste effectieve behandelopties in MS. Echter, ondanks de grote therapeutische vooruitgang die is geboekt door de introductie van B-cel depleterende monoklonale antilichamen als optie in de behandeling van MS, moeten verdere verbeteringen voor patiënten bekeken worden. Met name opties die de bij MS relevante B-celfuncties effectief belemmeren maar zonder alle B-cellen te depletieren, zouden een snel herstel van het immuunsysteem mogelijk maken en potentiële risico's van chronische B-celdepletie vermijden. Bovendien verhoogt een orale toedieningsroute het gebruiksgemak en geniet deze de voorkeur van vele MS-patiënten ten opzichte van parenterale toedieningsvormen. Remming van Bruton's tyrosine kinase (BTK) wordt beschouwd als een benadering om de ziekte bij RMS te wijzigen, aangezien BTK betrokken is bij de activering van B-cellen en antigeenpresentatie, alsook bij de activering van myeloïde cellen, die beide potentieel van belang worden geacht voor de pathogenese van RMS. Remibrutinib is een selectieve, krachtige, covalente remmer van BTK in B-cellen en myeloïde cellen. Op basis van de bekende farmacologie en het werkingsmechanisme wordt dan ook verwacht dat remibrutinib gunstige klinische effecten zal hebben bij diverse auto-immuunziekten en chronische ontstekingsziekten (waaronder RMS) die worden veroorzaakt door immunologische mechanismen waarbij B-cellen, macrofagen of mestcellen betrokken zijn, alsmede pathologische zelf- en niet-zelf-antilichamen van het IgG-type.

Bruton's tyrosinekinaseremmers (BTKi) (vergelijkbaar met remibrutinib) hebben krachtige ontstekingsremmende effecten aangetoond in vermindering van het cumulatieve aantal Gd-versterkende laesies op MRI, en ontstekingsremmende MRI-effecten bij RMS.

Remibrutinib heeft een gunstig farmacologisch profiel in termen van werkzaamheid, selectiviteit voor BTK en veiligheid (zoals waargenomen in de beschikbare fase II-studiedata) bij verschillende indicaties en in relevante doses, en kan een nieuwe therapeutische optie bieden voor deelnemers met RMS.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509345-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van de studie is gegevens verzamelen over de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van remibrutinib ter ondersteuning van de wereldwijde goedkeuring als behandeling voor relapsing multiple sclerose (RMS). Twee identieke Fase III-studies (CLOU064C12301 en CLOU064C12302) zullen gelijktijdig worden uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Deze studie bestaat uit een initieel Core Part (CP) (maximale duur per deelnemer is 30 maanden), gevolgd door een Extension Part (met een duur van maximaal 5 jaar)

De Core Part is een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, actief comparator-gecontroleerd, vaste dosis, parallel-groep, multi-center onderzoek bij ongeveer 800 deelnemers met RMS. De behandelingsduur van de Core Part voor individuele deelnemers zal variëren op basis van wanneer aan de Core Part End of Study (EOS) criteria wordt voldaan. De maximale duur van het Core Part voor een individuele deelnemer zal 30 maanden (~2,5 jaar) zijn.

De Extension Part is een open-label, single-arm, fixed-dose design waarbij in aanmerking komende deelnemers tot 5 jaar lang met remibrutinib worden behandeld.

Een tweede identieke studie (LOU064C12302) zal gelijktijdig worden uitgevoerd.

Er worden twee studies uitgevoerd om te voldoen aan de wettelijke eis dat reproduceerbare resultaten moeten worden aangetoond. De reden voor de uitvoering van identieke studies (zelfde patiëntenpopulatie en comparator) is dat de gegevens van twee studies kunnen worden samengevoegd om voldoende power te genereren voor de beoordeling van het effect op de progressie van invaliditeit (belangrijke secundaire doelstelling).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Core Part: Remibrutinib 100 mg/bijbehorend placebo Tablet 100 mg b.i.d. oraal gebruik (geblindeerd) Teriflunomide 14 mg/ gelijkwaardig placebo Capsule 14 mg q.d. oraal gebruik (geblindeerd) Remibrutinib 100 mg Tablet 100 mg b.i.d. oraal gebruik open-label tijdens

extensiefase

Inschatting van belasting en risico

Risico's: bijwerkingen van de studiemedicatie en handelingen (zie E9)

Belasting: hoeveelheid bezoeken en onderzoeken/procedures per bezoek (zie E4)

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

- * Ondertekende geïnformeerde toestemming verkregen voorafgaand aan elke uitgevoerd onderzoek (bevestigen bij screeningsbezoek).
- * Mannelijke of vrouwelijke deelnemers 18 tot 55 jaar (inclusief) bij screening
- * Diagnose van RMS volgens de 2017 McDonald diagnostische criteria (dit omvat RRMS of actieve SPMS) zoals bevestigd bij het screeningsbezoek.
- * Ten minste 1 gedocumenteerde Schub in het voorgaande jaar, OF 2 gedocumenteerde schubs in de voorgaande 2 jaar voorafgaand aan screening, OF 1 actieve Gadolinium (Gd)-versterkende laesie in de 12 maanden voorafgaand aan screening.
- * EDSS score van 0 tot 5.5 (inclusief) bij screening en randomisatie.
- * Neurologisch stabiel in de maand voorafgaand aan screening en randomisatie (inclusief geen MS Schub in deze periode).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ziekte duur van meer dan 10 jaar bij deelnemers met een EDSS score van 2 of minder bij screening
- * Geschiedenis van klinisch significante ziekte van het centrale zenuwstelsel (CNS) (bijv. beroerte, traumatisch hersen- of ruggenmergletsel, geschiedenis of aanwezigheid van myelopathie) of neurologische aandoeningen die bij screening MS kunnen imiteren
- * Deelnemers met een voorgeschiedenis van bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) of neurologische symptomen die lijken op PML voorafgaand aan de randomisatie
- * Score "ja" op item 4 of item 5 van de suïcidale ideatie sectie van de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), indien deze ideatie zich in de afgelopen 6 maanden heeft voorgedaan, of "ja" op elk item van de suïcidale gedragssectie, met uitzondering van de "Non-Suicidal Self-Injurious Behavior" (item dat ook is opgenomen in de suïcidale gedragssectie), indien dit gedrag zich in de afgelopen 2 jaar, voorafgaand aan de randomisatie, heeft voorgedaan
- * Deelnemers die een splenectomie (miltectomie) hebben ondergaan
- * Actieve, klinisch significante systemische bacteriële, virale, parasitaire of fungale infecties naar het oordeel van de onderzoeker voorafgaand aan de randomisatie (bijv. infecties die ziekenhuisopname of i.v. antibiotica vereisen)
- * Actieve, chronische ziekte van het immuunsysteem (inclusief stabiele ziekte behandeld met immuuntherapie, bijv. leflunomide, methotrexaat) anders dan MS (bijv. reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus, etc.) met uitzondering van goed gecontroleerde diabetes of schildklierafwijking.
- * Deelnemers met een bekend immunodeficiëntiesyndroom (verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS), erfelijke immuundeficiëntie, door medicijnen veroorzaakte immuundeficiëntie), of die positief getest zijn op antilichamen

tegen het humane immunodeficiëntievirus (HIV) bij screening

* QT-interval in rust gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec (man) of ≥ 460 msec (vrouw) bij de voorbehandeling (voorafgaand aan de randomisatie)

* Gebruik van uitgesloten medicatie voorafgaand aan screening/randomisatie

* Vereiste voor antistollingsmedicatie (bijv. warfarine of Novel Anti-Coagulants (NOAC)) of gebruik van dubbele anti-bloedplaatjestherapie (bijv. acetylsalicylzuur clopidogrel). Het gebruik van acetylsalicylzuur tot 100 mg/dag of clopidogrel tot 75 mg/dag is toegestaan

* Significant bleedingsrisico of stollingsstoornissen bij screening

* Levende of verzwakte vaccins hebben ontvangen (inclusief maar niet beperkt tot varicella-zoster virus of mazelen, orale polio, nasale influenza) binnen 6 weken voorafgaand aan de randomisatie of vereiste om deze vaccinaties te ontvangen op enig moment tijdens de studiebehandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-06-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Aubagio
Generieke naam:	teriflunomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	remibrutinib
Generieke naam:	remibrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CTIS	CTIS2023-509345-12-00
EudraCT	EUCTR2020-005899-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05147220
CCMO	NL79479.100.21