

Fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek naar Rebif New Formulation* (drie keer per week 44 µg en één keer per week 44 µg) bij proefpersonen met hoog risico op conversie naar multiple sclerose

Gepubliceerd: 21-09-2006 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van het effect van Rebif New Formulation 44 µg (drie keer en één keer per week) versus placebo op de tijd tot conversie tot McDonald-MS bij patiënten met een eerste klinisch demyelinisatie-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30517

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rebif FLEXibele dosering bij vroege Multiple Sclerosis (REFLEX)

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

multiple sclerosis, ziekte van het centraal zenuwstelsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clinical Research Assistance

Overige ondersteuning: Serono international SA; 15 bis Chemin des mines; 1202 Geneva; Zwitserland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Conversie, KIS, MS, Rebif

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd tot conversie tot MS volgens de herziene McDonald-criteria (2005).

Secundaire uitkomstmaten

De tijd tot conversie tot CDMS

Het aantal gecombineerde unieke actieve MRI lesies

Het aantal nieuwe T2 lesies

Het aantal Nieuwe T1 lesies

het aantal nieuwe Gd-vermeerdere lesies

Kennis zoals bedoeld door PASAT

Repase snelheid

EDSS

MSFC

Ontwikkeling van BAbs en NAbs

veiligheid, inclusief AE's, SAE's en laboratorium parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Rebif new formulation (RNF) is een HSA-free formulering en een nieuwe formulering welke nu onderzocht gaat worden met een frequentie van 3x per week of 1x per week subcutane toediening. Deze formulatie werd goed getolereerd bij een doseringsgebruik van 44 mcg en de gemelde bijwerkingen waren zoals bekend zijnde bij het veiligheidsprofiel van het reeds geregistreerde Rebif. In de afgelopen jaren zijn er diverse studies gedaan welke aantonen dat een vroegtijdige behandeling van primair MS patiënten van voordeel kan zijn voor de patiënten met name op het tijdsverloop tot ontwikkeling tot progressie. Patiënten die één eerste klinisch incident suggestief voor MS zoals een optisch zenuwontsteking, myelopathy of een hersenstam syndroom is een geïsoleerd syndroom in het centraal zenuwstelsel op een enkele plaats (klinisch geïsoleerd) hebben gehad voldoen nog niet aan de definitieve diagnose MS. Zij zullen een periode doormaken tot de diagnose MS volgens de McDonald criteria gesteld kan worden, tenzij er een betere parameter gevonden kan worden zoals een nieuwe MRI lesie of een tweede aanval vanuit een andere locatie. Om de periode tot de definitieve diagnose MS te onderzoeken en mogelijk te verlengen is dit onderzoek ontwikkeld waarbij de twee RNF doseringen gebruikt gaan worden ten opzichte van placebo.

Naast de procedures als beschreven in het hoofdgedeelte wordt aan alle patiënten die aan onderzoek 27025 deelnemen en NIET lijden aan een oogaandoening als glaucoom, hypoplasie van de nervus opticus, maculagat, vitreomaculaire tractie, diabetes mellitus of andere aandoeningen van de nervus opticus die geen verband houden met multipale sclerose, voorgesteld optische coherentietomografie (OCT) te ondergaan en de gezichtsscherpte bij laag contrast (Sloan-kaart) en de contrastgevoeligheid (Pelli-Robson-kaart) te laten bepalen. Behalve proefpersonen met een van de voornoemde oogaandoeningen worden ook proefpersonen die aan ernstige bijziendheid (meer dan 5 dioptrieën) lijden van dit subonderzoek uitgesloten.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van het effect van Rebif New Formulation 44 µg (drie keer en één keer per week) versus placebo op de tijd tot conversie tot McDonald-MS bij patiënten met een eerste klinisch demyelinisatie-incident met een hoog risico van conversie tot MS. Deze extra procedures voor de OCT sub studie hebben tot doel degeneratie van de zenuwvezels (axonen) in het netvlies (retina) van het oog op te sporen, na de eerste aanval die suggestief is voor multipale sclerose (MS) en met regelmatige tussenpozen gedurende het onderzoek. Ze hebben ook tot doel het effect van Rebif® New Formulation op zenuwdegeneratie in vergelijking met placebo te onderzoeken en na te gaan of er verband bestaat tussen zenuwdegeneratie en

andere aan MS gerelateerde controles, zoals MRI-scans of de neurologische controles die door de beoordelend arts worden uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische, klinische trial waarin 2 doseringsregimes van Rebif (Rebif New Formulation 44 µg drie keer per week en één keer per week) en placebo met elkaar worden vergeleken bij een 1:1:1-randomisatie van proefpersonen met één demyelinisatie-incident die een hoog risico lopen van conversie tot MS. Wanneer bij de proefpersonen klinisch definitieve MS (KDMS) wordt vastgesteld, worden ze gehertitreerd tot open-labelbehandeling met Rebif 44 µg drie keer per week. De studiebehandeling duurt in totaal 24 maanden vanaf randomisatie, behalve bij proefpersonen bij wie binnen die 24 maanden geen conversie tot klinisch definitieve MS plaatsvindt; deze proefpersonen krijgen een aanvullende open-label-behandeling aangeboden van 12 maanden Rebif 44 µg drie keer per week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geneesmiddel in onderzoek: - Rebif New Formulation 44 µg sc drie keer per week. - Rebif New Formulation 44 µg sc één keer per week (+ placebo twee keer per week om adequate blinding te verzekeren). - Overeenkomend placebo sc drie keer per week. Alle patiënten worden aan het begin van de studie gedurende 4 weken getitreerd. Gedurende de eerste 2 weken worden afstandsklemmen voor de injectiespuiten verstrekt die ervoor zorgen dat de patiënt 20% van de totale dosis krijgt toegediend, in de daaropvolgende 2 weken worden afstandsklemmen verstrekt die ervoor zorgen dat de patiënt 50% van de dosis krijgt. Wanneer bij de proefpersoon klinisch definitieve MS wordt vastgesteld, wordt hij/zij gehertitreerd tot 44 µg drie keer per week. Patiënten die binnen de 24 maanden niet tot klinisch definitieve MS geconverteerd zijn, krijgen een optionele 12 maanden durende open-label vervolgbehandeling met RNF 44 µg drie keer per week aangeboden.

Inschatting van belasting en risico

De duur van de studie is 24 maanden waarin totaal 11 bezoeken worden afgenomen, daarna is er een optionele verlengde observatieperiode van 12 maanden waarbij 4 bezoeken worden afgenomen. Indien een patiënt gedurende de studie periode toch een klinisch definitieve MS (KDMS) wordt vastgesteld, worden ze gehertitreerd tot open-labelbehandeling met Rebif 44 µg drie keer per week. Het eerste bezoek, screening bezoek zal 20±3 uur in beslag nemen de daarop volgende bezoeken 2 uur. Tijdens de studie bezoeken zal er een MRI scan gemaakt worden. Tijdens het screening bezoek is er een optionele mogelijkheid voor de liquor afname (15 ml) een cervix MRI, tijdens de behandel studie periode kan er een Optical Coherence Tomography (OCT) in de daarvoor door de opdrachtgever geselecteerde centra worden afgenomen. Tijdens bezoek dag 1, maand 6, 12, 18 en 24 worden er bloedafnames gedaan ten behoeve van Immunologische biomarkers. Tijdens de studie

dag 1 en bezoek maand 24 of het bezoek wegens voortijdige beëindiging kunnen er bloedafnames ten behoeve van farmacogenetische analyses gedaan worden hiervoor is een separaat patiëntinformatie en toestemmingsformulier ontwikkeld. Om de risico's zo laag mogelijk te houden zullen de standaard procedures die voor de gebruikte methodes gelden, zo schoon en zo steriel mogelijk worden uitgevoerd. Het wordt aanbevolen om de patient na 10 dagen na studie dag 1 telefonisch te benaderen met betrekking tot de inname van de studie medicatie. Tevens wordt aanbevolen om profilaxe therapie te geven tegen griep achtige verschijnselen in de vorm van ibuprofen en/of paracetamol.

De patiënten wordt een hulpmiddel de Rebiject® aangeboden ten behoeve voor het zichzelf subcutaan injecteren. De patiënten krijgen de zelf injectie informatie van de research verpleegkundige en er zal een begeleiding worden aangeboden om de zelf injectie procedure ook in de thuis situatie te kunnen doen. Mogelijke bijwerkingen van Rebif zoals beschreven op pagina 15 van het protocol. (meest gemeld) Griepachtige symptomen, vermoeidheid en huidreacties op de injectie plaats (ook gemeld) afname witte bloedcellen, maar ook rode bloedcelafname is mogelijk, evenals het verminderen van bloedplaatjes. Veranderingen in leverenzymen Transaminase is gemeld. (verhoging van de waarde), in zeldzame gevallen leverfunctiestoornissen, waaronder geelzucht en in twee gemelde gevallen was levertransplantatie noodzakelijk. De meeste bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Rebif kan het functioneren van de schildklier beïnvloeden of depressiviteit veroorzaken. Ook zijn meldingen gemaakt van miskramen onder het gebruik van Rebif. ten slotte kan Rebif net als andere medicijnen een allergische reactie geven.

Mogelijke bijwerkingen van het onjuist gebruik van de Rebiject® in de vorm van een bloeditstorting

Mogelijke bijwerkingen door bloedafnames zoals plaatselijke pijn, bloeditstortingen en zwelling veroorzaken, alsmede een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid en in zeldzame gevallen flauwvallen en/of een plaatselijke infectie. Mogelijke bijwerkingen na de liquor afname incidenteel kan er hoofdpijn na de test optreden Deze verdwijnt meestal na een paar uur Mogelijke bijwerkingen na afname van de MRI scan, tijdens de MRI scan wordt Gadolinium toegediend dit kan aanleiding geven tot hoofdpijn, ongemak op de injectieplaats, misselijkheid, braken, duizeligheid, huiduitslag en een verdoofd of tintelend gevoel in uw handen of voeten. Er wordt aan de patienten gevraagd om kenbaar te maken indien zij allergies zijn voor Gadolinium. Indien de patient een aandoening aan de nieren heeft, kan de contrast vloeistof die gebruikt wordt voor het maken van de MRI scan een mogelijke slechte verdraagbaarheid en de volgende symptomen geven; zwelling en gespannenheid van de huid; moeilijker strekken van de gewrichten van armen en benen, handen en voeten, zwakte, roodheid en donker verkleuring van de huid; brandend en jeukend gevoel van de huid; en diep gelegen botpijn in heupen en ribben. Geleidelijke verbetering van deze effecten kunnen ontstaan als de nierfunctie verbeterd, maar algehele verbetering is nog niet gerapporteerd. Daarom, is het van groot belang dat de patient de behandelend arts informeerd over de nier aandoening, zowel als de ernst van de aandoening, de patient zou daardoor mogelijk niet deel kunnen nemen aan deze studie

Vrouwelijke deelnemers wordt gevraagd om een hoogwaardig effectief anticonceptie methode te gebruiken Een hoogwaardig effectief anticonceptie methode wordt gedefinieerd als die welke resulteert in een lage falings ratio (m.a.w. minder dan 1% per jaar of 1 in elke 100 jaar) bij consequent en correct gebruik zoals bij implantaten, injecterbare, gecombineerde orale contraceptiva, sommige spiraaltjes, seksuele onthouding of vasectomie van de partner

De volgende aanvullende tests ten behoeve van de OCT studie zullen aan de deelnemers gevraagd worden

Optische coherentietomografie (OCT) is een relatief nieuwe, niet-invasieve test waarmee de dikte van de zenuwvezels in het netvlies aan het begin van de oogzenuw (nervus opticus) wordt gemeten. De test is goed te vergelijken met het laten maken van een foto. U ziet een rode achtergrond met een ronddraaiende gouden cirkel. De test duurt ongeveer 2 tot 3 minuten per oog (4 tot 6 minuten in totaal). OCT is volledig pijnloos en niet-invasief (d.w.z. er wordt geen instrument in het lichaam ingebracht). Er wordt geen kleurstof in een ader of het oog gespoten. Er zijn geen ongewenste voorvallen of bijwerkingen van OCT bekend.

Gezichtsscherpte bij laag contrast (Sloan-kaarten). Men zal u vragen letters van een kaart op te lezen. De letters op de kaart worden steeds kleiner, maar alle letters op de kaart hebben hetzelfde contrast (zijn even zwart). Er kunnen verschillende kaarten met variërend contrast worden gebruikt. Deze test duurt ongeveer 5 minuten per oog (10 minuten in totaal).

Contrastgevoeligheid (Pelli-Robson-kaarten). Men zal u vragen letters van een kaart op te lezen. Het contrast (zwartheid) van de letters op de kaart neemt af, maar de lettergrootte blijft gelijk. De letters staan in groepjes van drie; bij opeenvolgende groepjes van drie neemt het contrast af. Deze test duurt ongeveer 5 minuten per oog (10 minuten in totaal).

Hoewel aan geen van de bovengenoemde tests enig risico is verbonden, kan u geen direct voordeel van uw deelname aan deze aanvullende tests worden beloofd anders dan dat u bijdraagt aan de wetenschappelijke kennis van het klinisch geïsoleerd syndroom.

Rookgewoonten. Men zal u vragen naar uw vroegere rookgewoonten en naar uw rookgewoonten gedurende het onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Clinical Research Assistance

Blikkertweg 3A
7451JK Holten-Rijssen
Nederland

Wetenschappelijk

Clinical Research Assistance

Blikkertweg 3A
7451JK Holten-Rijssen
Nederland

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)

Proefpersoon met één eerste klinisch incident suggestief voor MS in de voorgaande 60 dagen (de klok gaat 24 uur na aanvang van het incident lopen). Het incident moet een nieuwe neurologische afwijking zijn die ten minste 24 uur blijft bestaan, die mono- dan wel polysymptomatisch is en waarvan de symptomen andere zijn dan een paresthesie of een vegetatieve of cerebrale disfunctie;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Indien bij de proefpersoon is multipale sclerose (volgens de McDonald-criteria 2005) gediagnosticeerd;

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	29-09-2006
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	rebif NF
Generieke naam:	RNF Interferon-beta-1a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2007

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-05-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-07-2007
Soort:	Amendement
Goedgekeurd WMO Datum:	24-07-2007
Soort:	Amendement
Goedgekeurd WMO Datum:	18-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2006-002982-38-NL
CCMO	NL13892.068.06