

Een multicentrische, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde studie in parallelle groepen met een geblindeerde beoordelaar om de voordelen te evalueren van omschakeling van de behandeling (Glatirameracetaat of Interferon β-1a) naar Natalizumab bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose

Gepubliceerd: 22-04-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire studiedoel is het beoordelen van de werkzaamheid (klinisch en MRI) van het overgaan op natalizumab, vergeleken met het toedienen van interferon β-1-a of glatirameer acetaat.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34882

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SURPASS

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Biogen, Biogen idec.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Exacerbaties en remissies, Multiple Sclerose, wisselen van medicatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt in deze studie is het terugvalpercentage op jaarbasis bij patiënten met RRMS.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten in deze studie zijn:

- Verandering van baseline tot 48 weken in het volume van T2-laesies
- Aandeel van patiënten zonder ziekteactiviteit
- Verandering van baseline tot 48 weken in fysieke impactscore op de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)

Extra eindpunten:

- Veiligheid en verdraagbaarheid
- Verandering van baseline tot 48 weken in geestelijke gezondheidsscore van MSIS-29
- MRI-metingen van de hersenen bij 24 en 48 weken: Aantal gadolinium

versterkende (Gd+) laesies, aantal nieuwe en opnieuw groeiende T2 hyperintense laesies, aantal T1 hypo-intense laesies, en magnetization transfer ratio (MTR),
[op geselecteerde locaties]

- Kwaliteit van leven gemeten met de Short Form (SF-12v2) en de EuroQol (EQ-5D)
- Neuropsychologische veranderingen zoals gemeten met de Symbol Digit

Modalities Test (SDMT)

- Visuele test zoals gemeten met de Visual Function Test (VFT)
- Aantal relapsen waarvoor het gebruik van IV steroïde nodig is
- Aantal relapsen waardoor ziekenhuisopname noodzakelijk is
- Invaliditeitsprogressie gemeten met een stijging van 1 punt vanaf baseline

EDSS (Expanded Disability Status Scale) $\geq 1,0$ of 1,5 punt stijging vanaf
baseline EDSS = 0

- ≥ 12 weken aanhoudend

- ≥ 24 weken aanhoudend

- Invaliditeitsverbetering gemeten met een daling van 1 punt vanaf baseline

EDSS $\geq 1,0$

- ≥ 12 weken aanhoudend

- ≥ 24 weken aanhoudend

- Score van de Nine-Hole Peg Test (9HPT)
- Opgemeten 10 meter looptest
- Cognitieve veranderingen, gemeten door de 3 Second Paced Auditory Serial

Addition Test (PASAT 3)

- Gegevens over het gebruik van gezondheidsinstanties en werkstatus en

afwezigheidsgegevens

- Biomarker analyses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige ziektemodificerende behandelingen (DMT*s) van multiple sclerose (MS), waaronder interferon β en glatirameer acetaat, zijn slechts deels effectief, wat wordt aangetoond door het grote aantal patiënten bij wie klinische en door magnetic resonance imaging (MRI) aangetoonde ziekteactiviteit blijft optreden. Deze patiënten en artsen komen voor het moeilijke besluit te staan wat te doen als er toch ziekteactiviteit optreedt. Het is algemeen geaccepteerd dat eerder stoppen met een minder effectieve behandeling betere slagingskansen geeft bij een nieuwe behandeling. Daarnaast blijkt uit recente literatuur dat het wellicht mogelijk is patiënten te identificeren die een hogere waarschijnlijkheid hebben op slechtere resultaten, gebaseerd op klinische en MRI-activiteit in de eerste 6 maanden tot een jaar van de behandeling. In de praktijk blijven patiënten echter vaak een behandeling volgen totdat er herhaalde klinische recidieven optreden die elk een onmiddellijk effect op de kwaliteit van leven hebben en een verhoogd risico op problemen op de lange termijn. Ondanks het groeiende bewijs dat deze risico*s optreden, is er nog geen duidelijke consensus over het moment waarop van de huidige behandeling met interferon of glatirameer acetaat moet worden overgegaan op een andere behandeling, bijvoorbeeld natalizumab.

Tot op heden zijn de enige beschikbare gegevens over het switchen van DMT*s afkomstig van kleine observatiestudies die een inherent risico op bevooroordeeldheid hebben als gevolg van het gebrek aan randomisatie. Hoewel dit geen grote, goed gecontroleerde studies zijn, zijn de gemaakte observaties consistent met de gedachte dat de beslissing om van behandeling te veranderen in een vroeg stadium van de behandeling moet worden genomen. Patiënten bij wie de ziekte actief blijft tijdens de huidige behandeling zijn ideale kandidaten voor een behandeling met natalizumab omdat voldoende downmodulatie van de ontstekingsreactie moet worden bereikt om RRMS zo effectief mogelijk te behandelen en een toename van de ziektelast te voorkomen. In deze studie zullen drie verschillende algoritmen voor de behandeling van patiënten met een voortdurende ziekteactiviteit ondanks dat ze behandeld worden, streng worden beoordeeld op een goed gecontroleerde manier.

Doel van het onderzoek

Het primaire studiedoel is het beoordelen van de werkzaamheid (klinisch en MRI) van het overgaan op natalizumab, vergeleken met het toedienen van interferon β 1-

a of glatirameer acetaat.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, gerandomiseerde, rater-blind, actief-gecontroleerde studie in parallelle groepen.

Patiënten die geïncludeerd zullen worden staan al onder behandeling van interferon β -1a (900 patiënten) of glatirameer acetaat (900 patiënten). Patiënten hebben 50% kans om Tysabri te krijgen, een kans van 25% om Copaxone te krijgen en een kans van 25% om Rebif te krijgen. Dit betekent dat ze een kans van 25% hebben dat hun behandeling niet verandert. Circa 900 patiënten zullen elke 4 weken natalizumab 300 mg IV krijgen, circa 450 patiënten zullen driemaal per week interferon β -1a 44 mcg SC krijgen, en circa 450 patiënten zullen eenmaal daags glatirameer acetaat 20 mg SC krijgen.

Beoordeling werkzaamheid: Relapsbeoordeling, EDSS, MSIS-29, SF-12v2, EQ-5D, VFT, SDMT, MRI-scan van de hersens, de 9HPT, opgemeten 10 meter looptest, PASAT 3.

Studiemedicatie zal open-label worden toegediend. Echter, de beoordelend neuroloog en de technicus zullen geblindeerd blijven m.b.t. de toegediende behandeling om de werking van het geneesmiddel te kunnen beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen aan het begin van de studie nieuwe medicatie voor RRMS voorgeschreven. Circa 900 patiënten zullen elke 4 weken natalizumab 300 mg IV krijgen, circa 450 patiënten zullen driemaal per week interferon β -1a 44 mcg SC krijgen, en circa 450 patiënten zullen eenmaal daags glatirameer acetaat 20 mg SC krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen aan het begin van de studie gescreend worden.

Patiënten nemen minimaal 48 weken (13 visites) deel aan de studie en niet langer dan 96 weken (26 visites), afhankelijk van het moment waarop de patiënt aan de studie begint. Wanneer de patiënt na beeindiging van de studie niet doorgaat met de behandeling, zal er een follow up telefoongesprek zijn, 12 weken nadat de laatste dosering studiemedicatie is gegeven. De patiënt zal iedere 4 weken naar de kliniek komen. Mocht de MS erger worden, dan zullen er extra visites worden ingepland voor nader onderzoek.

Tijdens de studie zullen de patiënten worden onderworpen aan de procedures zoals beschreven bij vraag E4.

Een uitgebreide beschrijving van de patiëntbelasting is te vinden in appendix 2 van het informed consent.

Naast de studiehandelingen zijn er de bekende risico's die verbonden zijn met het nemen van de geregistreerde medicijnen zoals gebruikt in deze studie. Deze risico's staan beschreven in de bijsluiters van de betreffende medicijnen. Tevens staat een overzicht van de risico's beschreven in appendix 3 van het informed consent.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road
SL6 4AY Maidenhead, Berkshire
United Kingdom

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road
SL6 4AY Maidenhead, Berkshire
United Kingdom

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. Een formulier geïnformeerde toestemming hebben ondertekend (zelf of via een voogd) om deel te nemen aan de studie en schriftelijke toestemming hebben gegeven om beschermde medische informatie te gebruiken in overeenstemming met plaatselijke wetten.
2. Een diagnose relapsing remitting multiple sclerose zoals gedefinieerd door de herziene criteria van het McDonald Committee (Polman 2005).
3. Patiënten moeten behandeld zijn met een stabiele dosering van glatirameer acetaat (20 mg per dag SC) of interferon α -1a (44 mcg 3 maal per week) als voornaamste behandeling voor MS in de 6 tot 25 maanden voor de screening (N.B.: eerdere behandeling met een ander geneesmiddel tegen MS met een totale duur van $\geq$ 30 dagen geldt niet als uitsluitingsfactor [bv. titratie tot 44 mcg is toegestaan]).
4. Bewijs van ziekteactiviteit gehad hebben in de 12 maanden voor de screening terwijl ze behandeld werden. Ziekteactiviteit moet worden waargenomen na minimaal 6 maanden behandeling maar voor 25 maanden van behandeling. Ziekteactiviteit wordt gedefinieerd als:
 - Een of meer klinische terugvallen
(terugvallen moeten zich voordoen na 6 maanden behandeling, maar voor 25 maanden behandeling)EN/OR
 - Twee of meer nieuwe MRI-laesies (Gd+ en/of T2 hyperintense laesies) geobserveerd door een MRI scan. Lesies moeten geobserveerd worden op gedane scans na 6 maanden behandeling, maar voor 25 maanden behandelingVoor doeleinden van inclusie: (a) een relaps wordt gedefinieerd als neurologische tekenen en/of symptomen die in het medisch dossier worden vastgelegd door een neuroloog en die lang genoeg duren om door de Onderzoeker of de behandelend arts te worden beschouwd als consistent met een MS-relaps of (b) MRI-activiteit moet worden gecontroleerd door het centrale reader centrum.
5. Patiënten mogen niet eerder natalizumab hebben gebruikt.
6. Patiënten moeten tussen 18 en 60 jaar zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming.
7. Patiënten moeten een gedocumenteerde EDSS-score hebben tussen 0,0 en 5,5.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een diagnose van primair progressieve, secundair progressieve, of progressieve-relapsing MS (zoals gedefinieerd door Lublin en Reingold, 1996). Bij deze aandoeningen dient er sprake te zijn van voortdurende klinische verslechtering van de ziekte gedurende een periode van ten minste 3 maanden. Patiënten met deze aandoeningen kunnen ook lijden aan superimposed relapsen, maar onderscheiden zich van relapsing-remitting patiënten door het gebrek aan klinisch stabiele perioden of klinische verbetering.
2. Een bekende intolerantie voor, contra-indicatie tegen of geschiedenis van niet-naleving van het gebruik van glatirameer acetaat of interferon α -1a.
3. Patiënt heeft een verergering van zijn MS gehad (relaps) binnen 30 dagen voor de randomisatie EN/OR de patiënt is niet gestabiliseerd na een eerdere relaps, naar de mening van de Onderzoeker, voor de randomisatie.
4. De patiënt wordt door de Onderzoeker beschouwd als immuungecompromitteerd op basis

van anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, of als gevolg van een eerdere immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling.

5. Patiënten voor wie een MRI gecontra-indiceerd is, omdat ze een pacemaker of een ander gecontra-indiceerd geïmplantiseerd metalen voorwerp hebben, geleden hebben aan of risico lopen op bijwerkingen van gadolinium (Gd), of omdat ze lijden aan claustrofobie die niet medisch te onderdrukken is.

6. Eerder optreden van een klinisch significante (te bepalen door de Onderzoeker) hart-, endocriene, hematologische, lever-, immunologische, spijsverterings-, urologische, pulmonaire, neurologische, dermatologische, psychiatrische, nier-, of andere ernstige ziekte die deelname aan een klinische trial zou kunnen beletten.

7. Geschiedenis van een kwaadaardige ziekte, inclusief solide tumoren en hematologische maligniteiten (met uitzondering van basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen van de huid die volledig zijn weggesneden en als genezen worden beschouwd).

8. Bekende geschiedenis van Human Immunodeficiency Virus (HIV).

9. Positieve testuitslag voor het hepatitis C-virus (test op antilichamen voor het hepatitis C-virus [HCV Ab]) of het hepatitis B-virus (test op hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg] en/of hepatitis B core antilichaam [HBcAb]).

10. Geschiedenis van transplantatie of antiafstotingstherapie.

11. Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reactie of bekende overgevoeligheid voor medicijnen.

12. Een klinisch significante besmettelijke ziekte (bv. cellulitis, abcessen, longontsteking, sepsis) binnen 30 dagen voor de screening.

13. Geschiedenis van PML.

14. Eerdere behandeling met totale lymfoïde bestraling, cladribine, mitoxantron, fingolimod, T-cel- of T-celreceptorvaccinatie, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, of een ander therapeutisch monoklonaal antilichaam, waaronder natalizumab of rituximab.

15. Eerdere behandeling met intraveneuze immunoglobuline (IVIg), plasmaferese of cytaferese binnen 6 maanden voor de randomisatie.

16. Behandeling met IV of orale corticosteroiden of 4-aminopyridine

17. Behandeling met 4-aminopyridine in landen waar het product nog niet op de markt is. Behandeling met samengestelde formules van 4-aminopyridine is niet toegestaan.

18. Behandeling met een goedgekeurde formule van 4-aminopyridine (i.e., fampridine-SR, dalfampridine, or Ampyra) gedurende ≤ 90 dagen voor randomisatie in landen waar het product op de markt is

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	15-06-2010
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Copaxone
Generieke naam:	glatirameer acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebif
Generieke naam:	interferon β-1a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tysabri
Generieke naam:	Natalizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2009-015556-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01058005
CCMO	NL31545.094.10