

CAMMS32400507: Een fase 3, gerandomiseerd onderzoek met geblindeerde beoordelaars en doses waarin twee jaarlijkse cycli met een lage en hoge intraveneuze dosis alemtuzumab vergeleken worden met subcutane interferon beta- 1a (Rebif) drie keer per week bij patiënten met recidieve remitterende multiple sclerose die een terugval hebben gehad tijdens de behandeling.

Gepubliceerd: 08-02-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De doelstellingen van deze studie zijn het vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid van twee jaarlijkse cycli van intraveneus toegediende alemtuzumab en driemaal per week subcutaan toegediende interferon bèta 1a (Rebif) bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37217

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CARE MS-II

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry;sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alemtuzumab, Multiple Sclerose, Rebif, Relapse remitting MS (RRMS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt zijn tijd tot SAD en frequentie van terugvallen.

De studie zal zijn primaire werkzaamheidsdoelstelling hebben bereikt als er tussen de alemtuzumab-behandelingsgroep en de groep die met interferon bèta 1a is behandeld, een statistisch significant verschil wordt geconstateerd wat betreft de tijd tot SAD ofwel de frequentie van terugvallen. De betrouwbaarheidsintervallen en de p waarden worden voor beschrijvende doeleinden gepresenteerd voor alle primaire werkzaamheidseindpunten, ongeacht de uitkomst van de Hochberg procedure.

Bij de vergelijking van het co primaire eindpunt *tijd tot SAD* wordt gebruikgemaakt van een Cox Proportional Hazards Model (regressiemodel) met behandelingsgroepindicatoren, geografische regio en EDSS op uitgangsniveau als

enige co variaten in het model.

Bij de vergelijking van het co primaire eindpunt *frequentie van terugvallen* wordt gebruikgemaakt van het Proportional Means Model.

Behandelingsgroepindicatoren, geografische regio en EDSS op uitgangsniveau zijn hierbij de enige co variaten in het model.

Daarnaast worden aanvullende analyses uitgevoerd op alle beschikbare nacontrolegegevens, inclusief gegevens die na jaar 2 zijn verzameld, en op gegevens die uitsluitend zijn verzameld in jaar 1 van de nacontroleperiode.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- * Hoeveelheid patient die vrij zijn van terugvallen bij de 2 jaar analyse
- * Verandering in EDSS ten opzichte van baseline
- * MSFC verandering ten op zichte van baseline
- * Verandering van MRI-T2 hyperintense volume lesie bij 2 jaar ten opzichte van baseline

Het testen van de hypothese voor de secundaire werkzaamheidsanalyses wordt gedaan op basis van een gesloten testprocedure waarbij de volgende volgorde wordt gehanteerd:

- Aantal patiënten dat in jaar 2 geen terugvallen meer heeft.
- Verandering in EDSS score ten opzichte van het uitgangsniveau.
- Ontstaan van invaliditeit zoals gemeten met behulp van de MSFC score.
- Procentuele verandering ten opzichte van het uitgangsniveau in de omvang van

hypo intense T2 laesies zoals waargenomen op MRI scans in jaar 2.

De hypothese wordt getest door de bovenstaande analyses uit te voeren van hoog (1. Aantal patiënten dat aan het eind van jaar 2 geen terugvallen meer heeft) naar laag (4. Procentuele verandering ten opzichte van het uitgangsniveau in de omvang van hypo intense T2 laesies, waargenomen op MRI scans aan het eind van jaar 2). Indien er voor een eindpunt geen statistische significantie wordt bereikt ($p < 0,05$), dan worden eindpunten die lager zijn ingeschaald (zie bovenstaand schema) als niet statistisch relevant beschouwd. De betrouwbaarheidsintervallen en de p waarden worden voor beschrijvende doeleinden gepresenteerd voor alle secundaire werkzaamheidseindpunten, ongeacht de uitkomst van de gesloten testprocedure.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt een onderzoeksgeneesmiddel met de naam alemtuzumab vergeleken met een goedgekeurd geneesmiddel met de naam Rebif® bij mensen met vroege, actief recidiverende remitterende multiple sclerose. Rebif® is een goedgekeurde behandeling voor multiple sclerose (MS) in de VS, Canada, Australië, sommige Zuid-Amerikaanse landen en Europa.

Alemtuzumab (Campath/MabCampath) wordt sinds 1991 gebruikt als een experimentele behandeling van multiple sclerose. Alemtuzumab is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van sommige typen leukemie.

In klinisch onderzoek in Europa en de VS zijn ongeveer 400 MS-patiënten met alemtuzumab behandeld. Deze onderzoeken hebben aangetoond dat alemtuzumab effectief kan zijn bij de behandeling van multiple sclerose. Er is bijvoorbeeld al een onderzoek (CAMMS223) naar alemtuzumab uitgevoerd waarin het vergeleken werd met een van de standaardbehandelingen voor multiple sclerose, interferon beta 1a (Rebif®), bij mensen met recidiverende remitterende multiple sclerose. Hierin werd aangetoond dat een behandeling van twee jaar met alemtuzumab in de dosis die voor dit huidige onderzoek wordt voorgesteld, het risico van een terugval vergeleken met Rebif® met 72% afnam; vergeleken met Rebif® verlaagde alemtuzumab bovendien het risico van een langdurige invaliditeit met 88%. Maar

alemtuzumab had vergeleken met Rebif® meer bijwerkingen.

Dit is een fase 3 onderzoek waarin alemtuzumab en Rebif® vergeleken worden om de balans tussen de werkzaamheid en de veiligheid van alemtuzumab in vergelijking met interferon beta 1a zorgvuldig te evalueren.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van deze studie zijn het vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid van twee jaarlijkse cycli van intraveneus toegediende alemtuzumab en driemaal per week subcutaan toegediende interferon bèta 1a (Rebif) bij patiënten met actieve Relapse Remitting Multiple Sclerose (RRMS) die ten minste één terugval hebben gehad tijdens een behandeling met ziekte modificerende geneesmiddelen van ten minste 6 maanden.

Om deze doelstellingen te onderzoeken, wordt de werkzaamheid van alemtuzumab vergeleken met subcutaan toegediend interferon bèta 1a aan de hand van de volgende parameters: de tijd tot aanhoudende progressie van invaliditeit (Sustained Accumulation Of Disability of SAD), de frequentie van terugvallen, de tijd tot de eerste terugval, het ontstaan van invaliditeit op basis van veranderingen in de MSFC score (MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite) en het gezichtsvermogen zoals gemeten met behulp van Sloan Charts, de veranderingen in Magnetic Resonance Imaging (MRI) van hyperintense T2-laesie volume, andere aan MS gerelateerde eindpunten, en maatstaven voor de kwaliteit van leven. De belangrijkste terugvalanalyses worden gebaseerd op terugvalbeoordelingen uitgevoerd door een onafhankelijk Relapse Adjudication Panel (RAP).

De veiligheid wordt beoordeeld door alemtuzumab en subcutaan toegediende interferon bèta 1a te vergelijken kijkend naar: de frequentie en intensiteit van nadelige/ongewenste voorvallen, de veranderingen in laboratoriumwaarden voor diverse hematologische en chemische parameters, het optreden van auto immuunziekten - met name Idiopathische Trombocytopenische Purpura (ITP) en schildklierandoeningen - en het optreden van infecties.

De werkzaamheidsdoelstellingen van deze studie zullen zijn behaald als er een statistisch significant behandelingseffect van alemtuzumab ten opzichte van subcutaan toegediend interferon bèta 1a is aangetoond voor één of beide co primaire werkzaamheidseindpunten: de tijd tot SAD en de frequentie van terugvallen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde studie, met geblindeerde beoordelaar, degene die de EDSS en MSFC tests afneemt. Er worden ongeveer 573 geschikte patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1. Het onderzoek is open label, behalve voor de geblindeerde beoordelaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden ongeveer 573 geschikte patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om vervolgens gedurende ten minste twee jaar behandeld te worden met twee jaarlijkse cycli van intraveneus toegediende alemtuzumab ofwel met interferon bèta 1a dat drie maal per week subcutaan wordt geïnjecteerd. Alemtuzumab arm: Op dag 1, dag 2 en dag 3 van de eerste behandeling (maand 0) en de tweede behandeling (maand 12) ontvangen alle patiënten direct vóór de infusie met alemtuzumab een pré-medicatie van 1 gram methylprednisolon intraveneus. Patiënten die zijn gerandomiseerd voor de behandeling met alemtuzumab ontvangen 12 mg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen in maand 0 en gedurende 3 opeenvolgende dagen in maand 12. Vanaf de eerste dag van elke behandelcyclus met alemtuzumab tot en met 28 dagen na het eind van de cyclus krijgen al deze patiënten dagelijks ook tweemaal 200 mg acyclovir (of een therapeutisch equivalent) toegediend. Rebif arm: Interferon bèta 1a (driemaal per week 44 mcg; in totaal 132 mcg per week) wordt na de oorspronkelijke titratie gedurende de hele studie door de patiënt zelf of door iemand anders toegediend door middel van een subcutane injectie. De oorspronkelijke titratie vindt gedurende een periode van 4 weken plaats, totdat de volledige dosering van driemaal per week 44 mcg wordt bereikt. Het titratieschema voor subcutaan toegediend interferon bèta 1a is volgens het label als volgt: 20% van de dosering in de eerste 2 weken, 50% van de dosering in de volgende 2 weken en de volledige dosering na 4 weken titratie. De Rebiject II-auto injector van Rebif mag worden gebruikt, maar deze wordt niet door Genzyme verstrekt. Op dag 1, dag 2 en dag 3 van de eerste behandeling (maand 0) en de tweede behandeling (maand 12) ontvangen de patiënten die met subcutaan toegediend interferon bèta 1a worden behandeld een pré-medicatie van 1 gram methylprednisolon intraveneus.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studie zullen de volgende niet invasieve onderzoeken worden uitgevoerd: neurologische tests: 500 m lopen, 7,63 m lopen getimed, de negen-gaten-stokjes test, een oog controle, en een hoofdrennen test (Paced Auditory Serial Addition Test), jaarlijks terugkerende hersenscan m.b.v. MRI (Magnetic Resonance Imaging), maandelijkse vragenlijsten om te evalueren hoe de patiënt zich voelt, om de gezondheids conditie te bepalen en om andere medische bezoeken te achterhalen, standaard urine analyse, lichamelijk onderzoek en speciaal neurologisch onderzoek, Expanded Disability Status Scale (EDSS) en Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

Gedurende de studie zal het volgende invasieve onderzoek uitgevoerd worden: maandelijkse bloedmonsters zullen uit een ader van de arm van de patiënt genomen worden. Voor medisch onderzoek zullen eventueel extra bloedmonsters genomen moeten worden.

De patiënten die aan de studie beginnen kunnen worden blootgesteld aan de volgende invasieve behandeling:

Alemtuzumab: vijf achtereenvolgende dagen intraveneuze infusie gedurende 4 - 6 uur. Een jaar later drie dagen intraveneuze infusie gedurende 4 - 6 uur. Rebif: drie maal per week een subcutane injectie gedurende minimaal twee jaar, geschat op een tijdsduur van 2 tot 3,5 jaar. Corticosteroiden: drie dagen infusie met

methylprednisolon, ongeveer 1 uur per dag, herhaling na 12 maanden.

Behandeling met Alemtuzumab kan de volgende bijwerkingen veroorzaken: gedurende enkele uren kunnen de oude MS symptomen verergeren, uitslag als gevolg van antihistamine medicatie, koorts, hoofdpijn en vermoeidheid kunnen enkele uren duren, koudheid/rillingen, misselijkheid, hypotensie, overgeven, en/of diarree, kortademigheid en/of luchtpijp spasmen kunnen voorkomen in astma patiënten. Tevens kan Alemtuzumab behandeling een verlaging van de hoeveelheid bloedplaatjes veroorzaken, wat zou kunnen leiden tot ongewone bloedingen, versnelde vorming van blauwe plekken, verschijning van petechia door Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP), versnelde tandvlees bloedingen, bloedneuzen, en ongewoon zware menstruatie.

Patiënten die zijn behandeld met Alemtuzumab hebben een vergroot risico op infecties.

Een klein aantal, minder dan 1 %, van de patiënten die behandeld zijn met Alemtuzumab kreeg last van anti-glomerulaire basaalmembraanziekte, anti-GBM-ziekte of het "Goodpasturesyndroom*.

Patiënten die behandeld worden met Alemtuzumab zouden last kunnen krijgen van de ziekte van Graves, een verstoorde schildklierwerking met de volgende symptomen: verhoogde transpiratie, angstaanvallen, gewichtsverlies, rillingen en soms nekpijnen.

Behandeling met Rebif kan de volgende bijwerkingen veroorzaken: pijnlijkheid, roodheid, kneuzingen of zwellingen en soms kan weefsel necrose optreden bij de plaats van de injectie. Tevens kan behandeling met Rebif griepachtige symptomen veroorzaken (koorts, rillingen, verhoogde transpiratie, spierpijn en vermoeidheid) een paar uur na de injectie maar deze bijwerking verdwijnt gewoonlijk na enkele weken. Behandeling met Rebif kan ook de volgende bijwerkingen hebben: depressie, lever problemen, moeite om een infectie te boven te komen, vermoeidheid of traagheid, ongewone kneuzingen of bloedingen, een allergische reactie kan in een erg zeldzaam geval voorkomen en dit kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden en verlies van bewustzijn, verstoorde schildklierwerking met symptomen zoals mogelijk voorkomen na Alemtuzumab behandeling, hoewel dit veel minder vaak voorkomt na Rebif behandeling.

De intraveneus toegediende corticosteroid methylprednisolon zou deze symptomen kunnen verminderen of elimineren, terwijl antihistamine medicatie het risico op uitslag verder kan beperken.

Patiënten die een behandeling met methylprednisolon hebben ondergaan kunnen last krijgen van nervositeit en moeilijkheid om in slaap te komen, wat een dag na de laatste infusie vanzelf verdwijnt. Ernstige botschade, veelal de heup, is een zeldzame bijwerking van een intraveneuze behandeling met hoge dosis steroid.

De contraststof voor MRI gadolinium kan een milde hoofdpijn, misselijkheid en plaatselijke pijn veroorzaken. In minder dan 1 % van de gevallen kan lage bloeddruk en een licht gevoel in het hoofd optreden. Minder dan 1 op de duizend

patiënten zijn allergisch voor de contraststof, wat resulteert in huiduitslag en jeukende ogen, maar ook ernstigere reacties zijn geobserveerd die uitmonden in kortademigheid.

De acyclovir dient ter voorkoming van Herpes infectie, en wordt normaal goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en diarree.

Naast het risico op de genoemde bijwerkingen, kan een ander nadeel van deelname aan deze studie zijn: het ongerief dat ondervonden wordt door de bloedafname, het bezoek aan de kliniek en de MRI hersenscans.

Andere risico's zijn eventueel mogelijk maar op dit moment onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
NL

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- (1) De patiënt heeft een toestemmingsformulier (ICF) ondertekend.
- (2) De patiënt behoort tot de leeftijdscategorie van 18 t/m 55 jaar op het moment van ondertekening van het ICF.
- (3) Bij de patiënt is MS vastgesteld op basis van de geactualiseerde McDonald criteria.
- (4) Bij de patiënt zijn de eerste symptomen van MS (vastgesteld door een neuroloog, op dit moment of retrospectief) opgetreden in de 10 jaar voorafgaand aan de ondertekening van het ICF.
- (5) De EDSS-score van de patiënt is minimaal 0,0 en maximaal 5,0 bij screening.
- (6) De patiënt heeft in de 24 maanden voorafgaand aan de ondertekening van het ICF ten minste 2 MS aanvallen gehad (eerste episode of een terugval), waarbij ten minste één aanval optrad in de 12 maanden voorafgaand aan de ondertekening van het ICF. Daarbij zijn de objectieve neurologische verschijnselen bevestigd door een arts, nurse practitioner of een andere door Genzyme goedgekeurde zorgverlener. De objectieve verschijnselen mogen retrospectief zijn vastgesteld.
- (7) De patiënt heeft in de 10 jaar voorafgaand aan de ondertekening van het ICF ten minste één MS aanval (terugval) gehad tijdens een behandeling met een interferon bèta of glatirameer-acetaat na deze behandeling ten minste 6 maanden te hebben ondergaan.
- (8) De patiënt heeft een MRI scan ondergaan die aantoonde dat er sprake was van laesies in de witte stof die konden worden toegeschreven aan MS en er is voldaan aan ten minste één van de onderstaande criteria, zoals vastgesteld door de neuroloog of een radioloog:
 - o Ten minste 9 T2 laesies van minimaal 3 mm (gemeten langs een willekeurige as)
 - o Een met gadolinium aangekleurde laesie van minimaal 3 mm (gemeten langs een willekeurige as), plus ten minste één T2 laesie in de hersenen
 - o Een laesie in het ruggenmerg die consistent is met het ziektebeeld van MS plus ten minste één T2 laesie in de hersenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) De patiënt is eerder met alemtuzumab behandeld.
- (2) De patiënt neemt op dit moment deel aan een ander klinisch onderzoek of heeft eerder deelgenomen aan het CAMMS323-onderzoek.
- (3) De patiënt is in de afgelopen 6 maanden behandeld met natalizumab, methotrexaat, azathioprine of cyclosporine. Patiënten die meer dan 6 maanden voor de datum waarop het ICF is ondertekend met een van deze middelen zijn behandeld, komen eventueel in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek, mits Genzyme hiervoor goedkeuring verleent.
- (4) De patiënt is eerder behandeld met mitoxantrone, cyclofosfamide, cladribine, rituximab of een ander immunosuppressivum of cytotoxische therapie (behalve steroïden).
- (5) De patiënt is eerder behandeld met een onderzoeksgeneesmiddel (d.w.z. een

geneesmiddel dat (nog) in geen enkele dosis en voor geen enkele indicatie is goedgekeurd), tenzij Genzyme hiervoor eerder goedkeuring heeft verleend en de eventuele washout-periode is afgelopen. Als de patiënt een onderzoeksgeneesmiddel heeft gebruikt dat nadien is geregistreerd of als de patiënt een geregistreerd geneesmiddel niet volgens de voorschriften heeft gebruikt (bijvoorbeeld door een andere dosis te gebruiken dan de bijsluiter voorschrijft of door een geregistreerde behandeling te gebruiken voor een andere indicatie), dan wordt de patiënt niet uitgesloten van het onderzoek. Een eerdere behandeling met kruidenpreparaten of voedingssupplementen is ook toegestaan.

(6) De patiënt heeft een progressieve vorm van MS.

(7) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van kanker, met uitzondering van een basocellulair carcinoom.

(8) De patiënt is invalide als gevolg van een trauma of een andere ziekte, en deze invaliditeit kan naar het oordeel van de onderzoeker van invloed zijn op de beoordeling van de invaliditeit als gevolg van MS.

(9) De patiënt heeft in het verleden een overgevoeligheidsreactie op een ander immunoglobulineproduct ondervonden.

(10) Van de patiënt is bekend dat hij/zij een allergie of intolerantie heeft voor interferon bèta, humaan albumine of mannitol.

(11) De patiënt heeft een intolerantie voor gepulseerd corticosteroïdengebruik, met name een voorgeschiedenis van psychose als gevolg van steroïdengebruik.

(12) De patiënt is niet in staat zelf subcutane injecties toe te dienen of subcutane injecties te ontvangen van een verzorger.

(13) De patiënt is niet in staat een MRI te ondergaan waarbij gadolinium wordt toegediend.

(14) Er is bij de screening sprake van een gecontroleerde trombocytentelling die onder de benedengrens ligt van de in het onderzoekslaboratorium gehanteerde referentiewaarden of er was in het afgelopen jaar sprake van een gedocumenteerde trombocytentelling van $<100,000/\mu\text{l}$ in een monster zonder trombocytenklontjes.

(15) Het aantal CD4⁺-, CD8⁺- of CD19⁺-cellen (d.w.z., het aantal CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ of CD19⁺/mm³) ligt bij de patiënt bij de screening onder de benedengrens van de referentiewaarden van het onderzoekslaboratorium. Indien abnormale hoeveelheden cellen weer binnen de referentiewaarden van het onderzoekslaboratorium komen te liggen, kan de patiënt toch in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek.

(16) Het aantal neutrofiële granulocyten ligt bij de patiënt bij de screening onder de benedengrens van de referentiewaarden van het onderzoekslaboratorium. Indien het te lage aantal neutrofiële granulocyten weer binnen de referentiewaarden van het onderzoekslaboratorium komt te liggen, kan de patiënt toch in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek.

(17) Het is bekend dat de patiënt een stollingstoornis heeft (bijv. dysfibrinogenemie, factor IX deficiëntie, hemofilie, ziekte van Von Willebrand, gedissemineerde intravasculaire coagulatie [DIC], fibrinogeen-deficiëntie, stollingsfactordeficiëntie).

(18) De patiënt is seropositief voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

(19) De patiënt lijdt aan een significante auto-immuunziekte, zoals een aan het immuunsysteem gerelateerde cytopenie, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, een andere bindweefselaandoening, vasculitis, een inflammatoire darmziekte of ernstige psoriasis.

(20) De patiënt heeft antilichamen tegen de TSH-receptor (TSH = thyroïdstimulerend hormoon), d.w.z. boven de benedengrens van de referentiewaarden van het laboratorium.

- (21) De patiënt heeft een actieve infectie, bijv. in diepliggend weefsel, die naar het oordeel van de onderzoeker dusdanig ernstig is dat de patiënt niet aan het onderzoek kan deelnemen.
- (22) Naar het oordeel van de onderzoeker heeft de patiënt een verhoogd risico op een infectie (bijv. vanwege een blijvende katheter, dysfagie met aspiratie, ulcus als gevolg van decubitus, voorgeschiedenis van aspiratiepneumonie of een steeds terugkerende urineweginfectie).
- (23) De patiënt heeft een latente tuberculose infectie (tenzij de patiënt een effectieve anti tuberculosebehandeling heeft ondergaan) of heeft open tuberculose. In het Study Operations Manual (SOM) vindt u meer informatie over het testen op tuberculose en de beoordeling van de geschiktheid van patiënten.
- (24) De patiënt heeft een hepatitis C-infectie.
- (25) De patiënt heeft een hepatitis B-infectie (positieve hepatitis B-serologie) of heeft een dergelijke infectie gehad.
- (26) De patiënt is een vruchtbare vrouw bij wie een zwangerschapstest in serum positief was, die zwanger is of die borstvoeding geeft.
- (27) De patiënt is niet bereid een betrouwbare en acceptabele anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de hele onderzoeksperiode (dit geldt alleen voor vruchtbare patiënten). Betrouwbare en effectieve anticonceptiemethoden zijn o.a. een spiraaltje, hormonale anticonceptie, chirurgische sterilisatie, onthouding of een dubbele barrièremethode (condoom en cervixkapje (pessarium of kapje met een spermicide)).
- (28) De patiënt heeft een ernstige psychiatrische stoornis die niet voldoende onder controle kan worden gebracht door middel van een behandeling.
- (29) De patiënt heeft last van epileptische aanvallen die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht door middel van een behandeling.
- (30) De patiënt lijdt aan een ernstige systemische ziekte of een andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in het geding zou brengen of de interpretatie van de onderzoeksuitslagen zou kunnen beïnvloeden. Dit geldt bijvoorbeeld voor een aanwezige ulcus pepticum of andere aandoeningen waarbij bloedingen kunnen ontstaan.
- (31) De patiënt lijdt aan een medische, psychiatrische, cognitieve of andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een negatief effect kan hebben op het vermogen van de patiënt om de patiënteninformatie te begrijpen, om toestemming te verlenen, om zich te houden aan het onderzoeksprotocol of om het onderzoek te voltooien.
- (32) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van invasieve schimmelinfecties.
- (33) De patiënt is positief getest op hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV) of de cervixcytologie vertoont afwijkingen, met uitzondering van het voorkomen van abnormale squameuze cellen van onduidelijke betekenis (ASCUS). De patiënt kan in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek als de aandoening is verdwenen (bijvoorbeeld als de herhalingstest op hrHPV negatief uitvalt of als de cervixaandoening met succes is behandeld).
- (34) De patiënt is seropositief voor Trypanosoma cruzi of het humaan T lymfotroopvirus type I of II (HTLV I/II) (tests op deze virussen zijn alleen vereist in endemische gebieden). In het SOM vindt u aanbevelingen voor regiospecifieke tests en de beoordeling van de geschiktheid van de patiënt.
- (35) De patiënt lijdt aan een andere ziekte of infectie (latent of actief) die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou kunnen verergeren door een van de onderzoeksgeneesmiddelen.

(36) De lever- of nierfunctie van de patiënt wordt bij de screening als graad 2 of hoger beoordeeld. De patiënt wordt niet uitgesloten van deelname aan dit onderzoek indien er sprake is van hyperbilirubinemie als gevolg van het syndroom van Gilbert, tenzij de afwijking naar het oordeel van de onderzoeker wordt veroorzaakt door een aandoening die al is verdwenen (bijvoorbeeld als de recente behandeling met interferon vervolgens is gestaakt) en de concentraties weer binnen normale waarden komen te liggen. Zie de onderstaande tabel, gebaseerd op de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 3.0 (CTCAE), gepubliceerd op 9 augustus 2006, van het Amerikaanse National Cancer Institute (NCI).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-06-2008
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Alemtuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebif

Generieke naam: Interferon beta 1a
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-11-2008

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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	EUCTR2007-001162-32-NL
CCMO	NL21253.003.07
Ander register	not available