

Een gerandomiseerde, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallele groepen om de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab te beoordelen in vergelijking met interferon bèta-1a (Rebif®) bij patiënten met terugkerende multiple sclerose.

Gepubliceerd: 09-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om te bepalen of de werkzaamheid van ocrelizumab 600 mg (gegeven als infusies van 300 mg op dag 1 en 15 van de eerste 24 weken cycli en een infusie van 600 mg in de daaropvolgende cycli) intraveneus elke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPERA 1

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

autoimmuunaandoening van het centraal zenuwstelsel, MS

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ocrelizumab, Rebif, Recidiverende multiple sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is jaarlijkse door het protocol gedefinieerde recidievenfrequentie na twee jaar (96 weken). Door het protocol gedefinieerde recidieven worden gedefinieerd als het optreden van nieuwe of verslechterende neurologische symptomen die te wijten zijn aan MS.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn om te beoordelen of de werkzaamheid van ocrelizumab superieur is aan Rebif®, zoals blijkt uit de volgende metingen:

* De tijd tot aan het begin van bevestigde progressie van invaliditeit voor minimaal 12 weken met het eerste geval van neurologische verslechtering, die optreedt tijdens de 96 weken durende dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode.

* Het totale aantal door nieuwe T1 Gd-versterkte laesies zoals vastgesteld met een MRI-hersenscan in de weken 24, 48 en 96.

* Het totale aantal nieuwe en / of vergrote T2 hyperintense laesies zoals vastgesteld met een MRI-hersenscan in de weken 24, 48, en 96.

- * Het deel van de patiënten die een verbetering van de invaliditeit hebben bevestigd voor minimaal 12 weken met het eerste geval van neurologische verbetering, die optreedt tijdens de 96 weken durende dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode.
- * De tijd tot aan het begin van bevestigde progressie van invaliditeit voor minimaal 24 weken met het eerste geval van neurologische verslechtering, die optreedt tijdens de 96 weken durende dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode.
- * Het totale aantal T1-hypo-intense laesies (Chronic Black Holes) in week 24, 48 en 96.
- * De verandering in de Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFCS)-score vanaf baseline tot week 96.
- * De procentuele verandering in hersenvolume zoals vastgesteld met een MRI-hersenscan vanaf week 24 tot week 96.
- * De verandering in de SF-36 Physical Component Summary (PCS)-Score vanaf baseline tot week 96.
- * Het deel van de patiënten dat geen aanwijzingen voor ziekteactiviteit (NEDA) in week 96 heeft.

Verkennde doelstellingen:

- * Het evalueren van de langetermijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ocrelizumab in patienten met terugkerende vorm van MS welke deelnemen aan de OLE fase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een inflammatoire en degeneratieve demyeliniserende aandoening van het menselijke centrale zenuwstelsel (CZS). Multiple sclerose treft ongeveer 2,5 miljoen mensen wereldwijd: het is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen en de oorzaak van invaliditeit bij jonge volwassenen. De aandoening manifesteert zich als neurologische afwijkingen die te wijten zijn aan schade aan het ruggenmerg, de hersenstam, gezichtszeneuwen, het cerebellum en cerebrum. De symptomen hiervan kunnen onder andere zwakte, pijn, verlies van gezichtsvermogen, darm-/blaasdisfunctie en cognitieve disfunctie zijn. De diagnose MS wordt meestal gesteld met behulp van hooggestructureerde diagnostische criteria die zijn gebaseerd op klinische observatie, neurologisch onderzoek, Magnetic Resonance Imaging (MRI)-scans van de hersenen en het ruggenmerg, geëvoceerde potentialen en onderzoek van liquor cerebrospinalis (CSF). De term recidiverende MS (RMS) slaat op patiënten met ofwel *relapsing remitting* MS (RRMS) ofwel een secundaire progressieve MS (SPMS) en die lijden aan recidieven. Patiënten met RMS vormen een gezamenlijke doelgroep voor de bestaande behandelingen, ondanks dat ze lijden aan verschillende vormen van MS. De momenteel beschikbare eerstelijnstherapieën voor de behandeling van ofwel recidiverende MS of *relapsing remitting* MS zijn onder andere interferon (IFN) *-1a (Rebif® en Avonex®), IFN*-1b (Betaferon®/Extavia®) en glatirameeracetaat (Copaxone®). Het gebruik van natalizumab (Tysabri®) is door een risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) beperkt tot RRMS die niet reageert op immunomodulaire behandeling of tot zeer actieve RRMS. Mitoxantron (Novantrone®) is ook goedgekeurd voor de behandeling van recidiverend MS, maar wordt over het algemeen gereserveerd voor secundaire progressieve en ernstige *relapsing remitting* vormen van de aandoening. Andere geneesmiddelen die met wisselend succes zijn gebruikt, zijn onder meer corticosteroïden, methotrexaat, cyclofosfamide, azathioprine en intraveneuze immunoglobuline. De huidige goedgekeurde eerstelijnsbehandelingen zijn matig effectief in het verlagen van de frequentie van recidieven en in het voorkomen van invaliditeit bij patiënten met RMS. De omvang van deze ziekteveranderende effecten is ongeveer 30% relatieve verbetering ten opzichte van placebo. Goedgekeurde ziekteveranderende middelen verminderen de frequentie van nieuwe aanvallen, maar herstellen geen bestaande stoornissen en hebben twijfelachtige effecten op de accumulatie op de lange termijn van invaliditeit en ziekteprogressie. Ondanks aanzienlijke vooruitgang in de behandeling van MS blijven veel patiënten last houden van ziekteactiviteit; er blijft derhalve een noodzaak om effectievere en beter verdraagbare therapieën voor de behandeling van RMS te ontwikkelen.

Deze studie dient als een centrale fase III klinische studie en is samengesteld uit de volgende periodes: een dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode, een Safety follow-up periode, en een open label-extensiefase. De dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode is ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab te demonstreren bij terugkerende MS in vergelijking met de hoge dosis, hoge frequentie (HDHF) IFN (Rebif®). De open label-extensiefase dient om op lange termijn de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ocrelizumab behandeling bij patiënten met terugkerende vormen van MS te evalueren.

Rationale open label:

Resultaten van langetermijn, follow-up verkennende studies suggereren dat blootstelling aan DMT voor meer dan 2 jaar de resultaten verbetert door het uitstellen van de tijd tot progressie van de invaliditeit. Bovendien er is een groeiend bewijs dat in MS ontstekingsschade een continu proces is dat leidt tot demyelinisatie en axonale transectie en het substraat is van blijvende invaliditeit in MS. Gebaseerd op de langetermijn werkzaamheid en veiligheidsgegevens van de Fase II studie WA21493/ACT4422G, is het gerechtvaardigd om ocrelizumab aan patiënten aan te bieden die anders een behandeling zouden ontvangen welke, in de meeste gevallen, bescheiden effectief is in het verminderen van de frequentie van exacerbaties en in het voorkomen van langdurige arbeidsongeschiktheid.

Daarom zal aan patiënten die de 96 weken durende, dubbelblinde, dubbel-dummy behandelingsperiode voltooien worden aangeboden om deel te nemen aan een OLE-fase van de studie. Het aanbieden van de mogelijkheid om de behandeling te verlengen met ocrelizumab na 2 jaar aan patiënten, zal meer informatie geven over de langetermijn veiligheid van ocrelizumab in RMS (b.v. het risico op infecties / ernstige infecties / opportunistische infecties of potentieel verlies van eerder verworven immuniteit [bijv. hypogammaglobulinemie, specifieke serologische titers]) alsmede verdere verzameling van gegevens over verdraagzaamheid en werkzaamheid van patiënten met langdurige blootstelling. Bovendien zal de OLE fase het totale aantal blootgestelde patiënten en de patiënt-jaar blootstelling verhogen, waardoor de kans op het detecteren van zeldzame gebeurtenissen voorafgaand aan de lancering en het begrijpen van de veiligheid en werkzaamheid verhogen. Het analyseren van de langetermijn veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van ocrelizumab is van cruciaal belang om uiteindelijk artsen te helpen een weloverwogen beslissingen over therapie voor patiënten te maken.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om te bepalen of de werkzaamheid van ocrelizumab 600 mg (gegeven als infusies van 300 mg op dag 1 en 15 van de eerste 24 weken cycli en een infusie van 600 mg in de daaropvolgende cycli) intraveneus elke 24 weken superieur is aan Rebif® zoals gemeten door de jaarlijkse door het protocol gedefinieerde recidievenfrequentie in twee jaar (96 weken) bij patiënten met recidiverende MS.

Onderzoeksopzet

Multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind en *dubbel dummy' onderzoek met parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd voor de volgende behandelingen: Groep A: een tweeledige intraveneuze infusie van 300 mg ocrelizumab (op dag 1 en 15) in de eerste 24 weken cycli, gevolgd door enkelvoudige infusies van 600 mg elke 24 weken (in volgende cycli). Groep B: Start behandeling: > Tijdens week een en twee wordt Rebif® 8,8 µg (één voorgevulde spuit (0,2 ml) met 8,8 µg (2,4 MIE) inteferon bèta-1a) driemaal per week subcutaan geïnjecteerd. > Tijdens week drie en vier wordt Rebif® 22 µg (één voorgevulde spuit (0,5 ml) met 22 µg (6 MIE) inteferon bèta-1a) driemaal per week geïnjecteerd. Vervolg behandeling: > Vanaf de vijfde week wordt Rebif® 44 µg (één voorgevulde spuit (0,5 ml) met 44 µg (12 MIE) interferon bèta-1a) driemaal per week gegeven per subcutane injectie. > Een lagere dosis van 22 µg, die ook driemaal per week per subcutane injectie wordt gegeven, wordt aangeraden bij patiënten die de hogere dosis Rebif® niet kunnen verdragen. Patiënten die zijn gerandomiseerd in de actieve ocrelizumab groep krijgen ook een dummy placebo van Rebif® (toegediend via een subcutane injectie drie keer per week) Patiënten die gerandomiseerd zijn in de actieve Rebif® groep krijgen ook een dummy placebo van ocrelizumab (toegediend via een intraveneuze infusie op vergelijkende tijdstippen als de ocrelizumab groep)

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de risico's die gepaard gaan met het gebruik van ocrelizumab en Rebif®. Hieronder staan de specifieke belangrijke risico's van ocrelizumab waarvan de patiënten op de hoogte dienen te zijn. Meer informatie over ocrelizumab is te vinden in de huidige versie van de IB.

Infusiegerelateerde reacties - Alle CD20-depletiemiddelen waaronder ocrelizumab gaan gepaard met acute infusiegerelateerde reacties. Infectierisico's -

Langdurige perifere B-celdepletie is de verwachte uitkomst van behandeling met ocrelizumab. Infectie is een mogelijk ernstige complicatie van

B-celdepletietherapie en daarom dienen patiënten die tekenen van infectie vertonen nauwlettend te worden gecontroleerd en onmiddellijk te worden

onderzocht op elk moment na therapie met anti-CD20-antilichamen. Langdurige

B-celdepletie - bij patiënten met Reumatoïde Artritis (RA) die zijn behandeld met rituximab is verlengde perifere B-celdepletie gemeld tot maximaal 4 jaar na

een enkele behandelkuur. Cardiovasculaire aandoeningen - in zeldzame gevallen

ging de toediening van rituximab aan patiënten met oncologische aandoeningen gepaard met hartritmestoornissen, cardiale ischemie en overlijden door

myocarddisfunctie. Immunogeniciteit - positieve HAHA-reacties zijn waargenomen

en kwamen het vaakst voor in de lagere dosisgroepen in beide RA-onderzoeken; er zijn geen HAHA-reacties waargenomen in het NHL-onderzoek. Immunisatie * het

effect van ocrelizumab op de reactie op immunisatie is niet bekend. De

onderzoeker moet verwijzen naar het lokale Rebif-etiket voor gegevens over de belangrijkste risico*s van Rebif®.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Beneluxbaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Beneluxbaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

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)

- Volwassen patienten van 18 t/m 55 jaar oud
- Multiple Sclerose bevestigd volgens de gereviseerde McDonald criteria (2010)
- 'Relapsed remitting' of secundair progressieve aandoening

- Ten minste 2 gedocumenteerde klinische aanvallen in de afgelopen 3 jaar voor screening, waarvan er tenminste een zich voordeed in het jaar voor screening (maar niet binnen 30 dagen voor screening)
- Neurologische stabiliteit gedurende 30 dagen voor screening en tussen screening en baseline
- EDSS bij screening fan 0 t/m 5.5

Patienten welke voldoen aan de volgende instapcriteria mogen deelnemen in de OLE fase:

- Volbrengen van de 96-weekse, dubbelblinde, dubbeldummie behandelperiode, en welke in oog van de onderzoeker, profijt kunnen hebben van ocrelizumab;
- Zijn in staat en welwillend om schriftelijke toestemming te geven voor de OLE fase (bv voor de eerste infusie bij Cyclus 5) en kunnen voldoen aan het studieprotocol;
- In staat zijn om door te gaan met het gebruik van minimaal 2 anticonceptiemethodes;
- Voldoen aan de her-behandelingscriteria met ocrelizumab (zie protocol sectie 6.1.4).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van primaire progressieve MS
2. Ziekte duur van meer dan 10 jaar in patienten met een EDSS * 2.0 bij screening.
3. Onvermogen om een **MRI te voltooien
4. Bekende aanwezigheid van andere neurologische aandoeningen die kunnen lijken op MS

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-06-2018

Aantal proefpersonen: 1
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Ocrelizumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Rebif
Generieke naam: Interferon beta -1a
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-020337-99-NL

NCT10063399

NL37276.100.11