

Gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van ofatumumab en teriflunomide bij proefpersonen met relapsing multiple sclerose

Gepubliceerd: 08-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Aantonen dat ofatumumab superieur is aan teriflunomide in het terugbrengen van de frequentie van relapses, gemeten door de jaarlijkse relapse ratio (ARR) bij patiënten met relapsing MS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMB157G2301

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multiple Sclerose, Ofatumumab, Schubs, Teriflunomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Jaarlijkse Relapse Rate (ARR)
- * De tijd tot invaliditeit verslechtering zoals gemeten door 3-maanden bevestigde verslechtering (3mCDW) op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- * De tijd tot invaliditeit verslechtering zoals gemeten door 6-maanden bevestigde verslechtering (6mCDW) op EDSS
- * De tijd tot invaliditeit verbetering, zoals gemeten door de 6-maanden bevestigde verbetering (6mCDI) op EDSS
- * Aantal T1 gadolinium (Gd) aankleurende laesies per Magnetic Resonance Image (MRI) scan
- * Aantal nieuwe of uitbreiding van T2-laesies op MRI per jaar (op jaarbasis T2 laesie tarief)
- * Neurofilament lichte keten (NfL) concentratie in serum
- * Rate van hersenvolume verlies (BVL) op basis van evaluaties van de procentuele hersenvolume verandering van de uitgangswaarde

Secundaire uitkomstmaten

- * Tijd tot eerste terugval

- * Jaarlijkse relapse rate > 8 weken na het begin van de behandeling
- * Risico van een 3mCDW > 8 weken na het begin van de behandeling
- * Tijd tot een bevestigde cognitieve achteruitgang van 6 maanden (6mCCD),
gedefinieerd als een 4-punts verslechtering bij Symbol Digit Modalities Test
(SDMT)
- * Tijd tot 6mCDW of 6mCCD, afhankelijk van wat het eerst wordt bereikt
- * Verandering in cognitieve prestaties ten opzichte van baseline zoals gemeten
door de SDMT
- * Risico van een 6mCDW > 8 weken na het begin van de behandeling
- * Tijd tot 6 maanden bevestigde verslechtering van ten minste 20% in de T25FW
(loopteste)
- * Tijd tot 6 maanden bevestigde verslechtering van ten minste 20% in de 9-hole
peg-test (9HPT)
- * Tijd om 6mCDI (verbetering) vast te houden, zoals gemeten door de EDSS
- * Aantal nieuwe of uitbreiding van T2-laesies tussen maand 12 en einde van de
studie (EOS)
- * Verandering in T2 laesie volume ten opzichte van de uitgangswaarde
- * Percentage van de patiënten zonder bewijs van de ziekte-activiteit (NEDA) in
jaar 1 en 2
- * Fysieke en psychologische impact van de ziekte MS, zoals gemeten door de
Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)

In de subgroep van nieuw gediagnosticeerde, nog niet eerder behandelde
patiënten, evalueren van:

- * Hoge NfL (boven mediaan) concentratie bij baseline is voorspellend voor hogere ziekteactiviteit na baseline
- * Patiënten met een hoge NfL (boven de mediaan) concentratie bij baseline profiteren van een sterker relatief behandel-effect van ofatumumab versus teriflunomide
- * Het veiligheidsprofiel van ofatumumab tegen teriflunomide is vergelijkbaar in patiënten met een hoge NfL (boven de mediaan) concentratie bij baseline
- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ofatumumab in vergelijking met teriflunomide
- * Evalueren van de farmacokinetiek (PK) van ofatumumab

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 die zich voornamelijk richten op de T-cellen. Uit recent onderzoek blijkt dat niet alleen de T-cellen van het immuunsysteem een rol spelen bij de beschadiging van het zenuwstelsel, maar ook de B-cellen. 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. Ofatumumab, een volledig humaan anti-CD20 monoclonaal antilichaam, heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als rituximab en ocrelizumab en is reeds in een hogere dosering geregistreerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (onder handelsnaam Arzerra). Als volledig

humaan antilichaam wordt voorspeld dat ofatumumab een verminderde immunogeniciteit omvat, mede bevestigd door de zeer lage incidentie van anti-drug antilichamen tegen ofatumumab waargenomen in klinische studies (< 1% van de patiënten in de oncologie studies). Daarnaast laten resultaten uit twee fase 2 studies bij MS patiënten zien dat subcutane toediening van ofatumumab het aantal actieve ontstekingen met meer dan 90% reduceert (in week 4-12 na de start van de studie). In deze fase 3 studie wordt de effecten (werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid) van ofatumumab vergeleken met de actieve comparator teriflunomide voor de maximale duur van 2,5 jaar. Teriflunomide (handelsnaam Aubagio®) is in Nederland geregistreerd als geneesmiddel tegen relapsing-remitting MS. Het wordt gevolgd door een open-label extensie onderzoek waarin alle patiënten worden behandeld met ofatumumab met als doelstelling de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van ofatumumab te onderzoeken.

Er zijn geen risicovolle ingrepen. Anders dan bij een reguliere behandeling wordt er extra bloed afgenomen, er worden meer neurologische tests afgenomen en vragenlijsten worden ingevuld. Tevens wordt een ECG gemaakt.

Het risico voor de patiënt is beperkt tot het risico op bijwerkingen van de studiemedicatie. Alle deelnemende patiënten worden behandeld met een actief middel. De belasting voor de patiënt is aanvaardbaar.

Gezien de behoefte aan meer mogelijkheden om relapsing MS te behandelen, is het gerechtvaardigd om patiënten te vragen om aan dit onderzoek mee te doen.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat ofatumumab superieur is aan teriflunomide in het terugbrengen van de frequentie van relapses, gemeten door de jaarlijkse relapse ratio (ARR) bij patiënten met relapsing MS.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen, actieve controlegroep, adaptief design, maximale studieduur van 30 maanden voor de individuele patient.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Ofatumumab (OMB157G) 20 mg sc injecties iedere 4 weken (q4) vanaf maand 1. De eerste drie weken een wekelijkse injectie van 20 mg sc als oplaaddosis + placebo capsules als in 2.
2. Teriflunomide 14 mg capsules dagelijks oraal + placebo sc injecties in dosering als in 1.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de studiemedicatie (ofatumumab en teriflunomide) en van methylprednisolon (evt. gegeven voor 1e en volgende injecties studiemedicatie) en van de testen (bloedafname, injecties).

Belasting:

Bezoeken: screening, baseline, Dag 1, 7 en 14, Maand 1, 3, daarna iedere 3 maanden.

Lichamelijk onderzoek bij screening, Baseline, iedere 6 maanden

Bloeddruk, gewicht iedere visite

Bloedonderzoek: iedere visite plus extra bloedafname voor testen leverwaarden benodigd tijdens behandeling met teriflunomide (eerste half jaar 2-wekelijks, nadien iedere 2 maand.

Zwangerschapstesten; tijdens screening en eindvisite via bloedonderzoek, op dag 1 en iedere 3 maanden via urine onderzoek

ECG op screening of baseline en op de eindvisite

MRI op screening, jaarlijks

Neurologisch onderzoek (EDSS) screening, baseline of dag 1, iedere 3 maanden

T25W: screening of baseline, iedere 3 maanden

9-HPT en SDMT: screening of baseline, iedere 6 maanden

Vragenlijsten: Screening of Baseline, vervolgens iedere visitie

Telefonisch contact maandelijks indien geen visite

Bijhouden dagboekje indien nodig

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- * Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd 18 tot en met 55 jaar (inclusief) op Screening
- * Relapsing MS: relapsing-remitting MS (RRMS) of secundair progressief MS (SPMS) met ziekte activiteit
- * Invaliditeit status bij Screening met een EDSS score van 0 tot en met 5,5 (inclusief)
- * Documentatie van tenminste: 1 terugval tijdens het afgelopen jaar of 2 relapses tijdens de 2 jaren voorafgaand aan de Screening óf een positieve Gd-MRI scan tijdens het jaar voorafgaand aan de randomisatie
- * Neurologisch stabiel 1 maand vóór randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënten met primair progressieve MS of SPMS zonder ziekte activiteit
- * Patiënten die aan de criteria voor neuromyelitis optica voldoen.
- * Ziekte duur van meer dan 10 jaar met een EDSS score van 2 of minder
- * Vrouwen in de vruchtbare periode, tenzij zij zeer effectieve methoden van anticonceptie gebruiken tijdens de toediening van de medicatie en 12 maanden na de laatste dosis
- * Seksueel actieve mannen tenzij zij instemmen met het gebruik van condoom tijdens geslachtsgemeenschap tijdens de behandelperiode
- * Patiënten met positieve resultaten voor serologische markers voor hepatitis A, B, C en E (HA, HB, HC en HIV) tijdens screening duidend op acute of chronische infectie
- * Patiënten met een risico voor, of re-activatie van syfilis of tuberculose

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-02-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EUCTR2015-005418-31-NL
NCT02792218
NL58118.029.16