

Een twee jaar durend vervolgonderzoek ter beoordeling van de cognitie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van deelnemers met zeer actieve relapsing multiple sclerose die hebben deelgenomen aan het CLARIFY MS-onderzoek

Gepubliceerd: 18-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het beoordelen van de cognitieve beperking bij deelnemers met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die hebben deelgenomen aan het CLARIFY MS onderzoek, 4 jaar na de eerste dosis cladribine-tabletten. Het beoordelen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49089

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLARIFY MS Extensie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

MS, Multiple sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cladribine, Mavenclad, Multiple Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers met geen of minimale afname van cognitief functioneren, gedefinieerd als een verbeterde of stabiele

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)-score of een afname van 4 punten of minder van de SDMT-score, 4 jaar na de eerste dosis

cladribine-tabletten (M48), in vergelijking met de SDMT-score voor de eerste dosis cladribine-tabletten (uitgangswaarde CLARIFY

MS onderzoek)

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in HRQoL, zoals gemeten door de fysieke en geestelijke gezondheidsscores van de Multiple Sclerosis Quality of

Life-54 Vragenlijst (MSQoL-54), 4 jaar na de eerste dosis cladribine-tabletten

(M48), in vergelijking met voorafgaand aan de eerste

dosis cladribine-tabletten (uitgangswaarde CLARIFY MS onderzoek)

- Verandering in HRQoL, zoals gemeten door de fysieke en geestelijke gezondheidsscores van de MSQoL-54, 4 jaar na de eerste

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple Sclerose (MS) is een chronische, inflammatoire, progressieve, demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel en is de meest voorkomende oorzaak van ernstige neurologische invaliditeit bij jongvolwassenen (Przybek 2015). Het ziektebeloop bij MS is heterogeen en onvoorspelbaar en vereist chronische behandeling en regelmatige medische controle door tal van methoden zoals magnetische resonantie beeldvorming (MRI), ontworpen voor het onderzoeken, diagnosticeren en behandelen van patiënten met MS (Oreja-Guevara 2015).

Sommige patiënten ervaren een zeer actief ziektebeloop met een snelle en vroegtijdige invaliditeit, waarvan hoge terugvalpercentages en vroege motorische, cerebellaire en/of cognitieve stoornissen een voorbode zijn (Hirst 2008). Bij deze groep patiënten wordt vroegtijdige initiatie van effectieve immunotherapie van belang geacht om agressieve ziekteprogressie en accumulatie van ernstige invaliditeit te voorkomen (Dubey 2015).

Aan verschillende nieuwere therapieën is recent goedkeuring verleend maar desondanks blijft de behandelingslast van MS aanzienlijk. Hoewel in klinisch onderzoek de werkzaamheid van nieuwe therapieën aangetoond wordt, zijn deze onderzoeken vaak van beperkte duur en leveren zij mogelijk geen langetermijnresultaten op (Lucchetta 2020). Langetermijnonderzoeken zijn nodig om het klinisch voordeel en de potentiële impact op cognitieve stoornissen en HRQoL (gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) te bepalen van nieuwe geneesmiddelen bij MS-patiënten.

Het is aangetoond dat behandeling met cladribinetabletten gedurende twee korte kuren in twee opeenvolgende jaren consequent robuuste klinische en statistisch significante voordelen opleverde voor patiënten in het gehele spectrum van relapsing-remitting Multiple Sclerose (vroeg en late stadia van de ziekte, behandelingsnaïeve of eerder behandelde patiënten) (Giovannoni 2010; Leist 2014). In het bijzonder werd vastgesteld dat behandeling met cladribinetabletten resulteerde in aanzienlijke verbeteringen, naar klinische en radiologische maatstaven van de werkzaamheid. Code van het bestanddeel: n.v.t. Uitkomsten wat betreft het cognitief functioneren en HRQoL bij volwassen met zeer actieve RMS in jaar 3 en 4 na een aanvangsdosis Mavenclad®, met significant meer patiënten die vrij bleven van terugvallen, vrij van 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie op basis van de score op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) en vrij van actieve laesies zoals gemeten met MRI, gedurende 96 weken in vergelijking met placebo (Giovannoni 2010).

Uit de werkzaamheidsgegevens van het CLARITY-onderzoek bleek een statistisch significant lager terugvalpercentage op jaarbasis, een hoger percentage

patiënten dat gedurende 96 weken vrij bleef van terugvallen, een hoger percentage patiënten dat gedurende 96 weken vrij bleef van aanhoudende invaliditeit en een langere tijd tot 3 maanden EDSS-progressie bij deelnemers die cladribinetabletten kregen (3,5 mg/kg), vergeleken met deelnemers die placebo kregen (Giovannoni 2010). Bovendien was behandeling met cladribinetabletten statistisch significant superieur aan placebo wat betreft het aantal en de relatieve vermindering van T1-Gd+-laesies, actieve T2-laesies en gecombineerde unieke laesies (CUL), zoals aangetoond in MRI's van de hersenen gedurende de gehele onderzoeksperiode van 96 weken (Comi 2013).

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de cognitieve beperking bij deelnemers met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die hebben deelgenomen aan het CLARIFY MS onderzoek, 4 jaar na de eerste dosis cladribine-tabletten

Het beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) bij deelnemers met zeer actieve RRMS die hebben deelgenomen aan het CLARIFY MS onderzoek, 4 jaar na de eerste dosis cladribine-tabletten

Onderzoeksopzet

Zeer actieve RMS wordt gekenmerkt door neurologische achteruitgang waardoor motorische en cognitieve stoornissen optreden en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) wordt aangetast. Hoewel gerandomiseerde controleonderzoeken met cladribinetabletten een schat aan informatie bieden wat betreft klinische resultaten en veiligheidsresultaten, bestaat er behoefte aan fase IV-onderzoeken om de langetermijneffecten van sequentiële ziektemodificerende therapieën te monitoren.

Met dit onderzoek wordt beoogd aanvullend bewijs te verzamelen, door onderzoek naar het langetermijneffect (meer dan 2 jaar na initiatie van de behandeling) op het cognitief functioneren en door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO's) bij volwassenen met zeer actieve RMS. In dit verlengingsonderzoek worden gedurende twee jaar vervolggegevens verzameld voor het CLARIFY MS-onderzoek tot maximaal vier jaar na de aanvangsdosis cladribinetabletten, om de langetermijneffecten van de toediening van cladribinetabletten te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

Wat er van de patient verwacht wordt:

Baseline-bezoek (dag 1)

- Voordat uw deelname aan het onderzoek begint, dient u dit formulier van geïnformeerde toestemming te ondertekenen.

- U zult worden gevraagd naar uw medische geschiedenis (met name eventuele gezondheidsproblemen en een terugval die is opgetreden tussen de afronding van het CLARIFY MS-onderzoek en het baseline-bezoek voor dit vervolgonderzoek) en er wordt gecontroleerd of u voldoet aan de deelnamecriteria voor het onderzoek.
- Er worden vragen aan u gesteld over de medicatie die u inneemt
- U krijgt een dagboek waarin u eventuele nieuwe medicijnen en een mogelijke MS-relapse of eventuele nieuwe medische aandoeningen/symptomen die u ervaart, dient te registreren.
- U krijgt instructies over het invullen van een elektronische vragenlijst met de naam PROMIS.
- U wordt gevraagd om elke maand de elektronische PROMIS-vragenlijst in te vullen (de eerste keer tijdens het baseline-bezoek en vervolgens thuis). PROMIS is een korte vragenlijst die is ontworpen ter beoordeling van uw vermoeidheid en uw vermogen om verschillende activiteiten uit te voeren, variërend van zelfzorg tot intensievere activiteiten die hogere niveaus van mobiliteit, kracht en/of uithoudingsvermogen vereisen. Het invullen van de vragenlijst neemt niet meer dan 5-10 minuten in beslag.

Maand 36-bezoek (12 maanden na uw laatste bezoek tijdens het CLARIFY MS-onderzoek)

- Uw vitale functies (bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur) worden gemeten
- U krijgt een MRI-hersenscan.
- Er worden verschillende tests gedaan om te beoordelen hoe u bent beïnvloed door uw MS. Dit zijn de volgende tests:
 - Expanded Disability Status Scale (EDSS)/Kurtzke Functional Scale (KFS): dit is een methode voor het kwantificeren van beperkingen bij multiple sclerose en het monitoren van wijzigingen in het beperkingsniveau in de loop van de tijd. Deze methode wordt vaak gebruikt bij klinische onderzoeken en voor de beoordeling van mensen met MS
 - Nine-hole peg test (9-HPT): de 9-HPT is een korte test die zich richt op het functioneren van uw bovenste ledematen (armen en handen). U wordt gevraagd om aan een tafel te gaan zitten met een bakje die 9 pinnen bevat en een blok met 9 lege gaten. Na het startsein, waarbij een stopwatch wordt gestart, wordt u gevraagd de 9 pinnen in de gaten in het blok te plaatsen en deze weer zo snel mogelijk te verwijderen en terug te plaatsen in het bakje. Het onderzoekspersoneel zal de tijd opnemen die u nodig heeft om dit te doen.
 - Timed 25-foot walk (T25FW): de T25FW is een test die uw mobiliteit/beenfunctie beoordeelt. U zult worden gevraagd om zo snel mogelijk, maar wel veilig, een afstand van 7,50 meter te lopen. Het onderzoekspersoneel zal de tijd opnemen die u nodig heeft om deze afstand te lopen. U zult worden gevraagd om weer terug te lopen naar het beginpunt. U mag een hulpmiddel gebruiken, zoals een wandelstok, indien nodig. De test duurt ongeveer 5 minuten.
- U zult worden gevraagd om de volgende vragenlijsten in te vullen:
 - Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL 54)-vragenlijst. Deze vragenlijst beoordeelt 54 onderdelen van aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, waaronder uw vermogen om dagelijkse activiteiten uit te

voeren en symptomen van MS, zoals vermoeidheid en het vermogen om gedachten te verwerken. Het invullen van de vragenlijst duurt ongeveer 20-25 minuten.

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Deze test meet de niveaus van angst en depressie die u mogelijk ervaart en duurt ongeveer 5 minuten.
- U wordt gevraagd om de PROMIS-vragenlijst in te vullen en wordt eraan herinnerd dat u de PROMIS-vragenlijst elke maand thuis moet invullen
- Uw onderzoeksdagboek wordt in ontvangst genomen en nagelezen door het onderzoekspersoneel.
- U zult worden gevraagd hoeveel relapses van uw MS-symptomen u heeft ervaren
- U wordt gevraagd naar eventuele medische aandoeningen en gezondheidsproblemen die u heeft ondervonden sinds het laatste bezoek en eraan herinnerd uw dagboek in te vullen tot het volgende bezoek
- Er worden vragen aan u gesteld over de medicatie die u inneemt

Maand 48-bezoek - Einde van het onderzoek (24 maanden na uw laatste bezoek tijdens het CLARIFY MS-onderzoek)

- Uw vitale functies (bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur) worden gemeten.
- U krijgt een MRI-hersenscan
- MS-tests (EDSS, 9-HPT en T25FW) zullen worden uitgevoerd.
- Vragenlijsten (HADS, BICAMS, MSQoL-54 en employment status) worden ingevuld.
- Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS).

Deze test meet uw vermogen om gedachten te verwerken, waaronder uw mentale verwerkingssnelheid en geheugen. In Nederland wordt slechts één element van BICAMS aangeboden (Symbol Digit Modalities Test [SDMT]). U wordt gevraagd zoveel mogelijk cijfers en symbolen binnen 90 seconden te koppelen.

- Employment Status-vragenlijst. In deze zeer korte vragenlijst, vraagt uw arts u de optie te kiezen die uw werksituatie het best beschrijft.
- U zult worden gevraagd om de PROMIS in te vullen
- Uw onderzoeksdagboek wordt in ontvangst genomen en nagelezen door het onderzoekspersoneel.
- U zult worden gevraagd hoeveel relapses van uw MS-symptomen u mogelijk heeft ervaren in het voorgaande jaar
- U wordt gevraagd naar eventuele medische aandoeningen en gezondheidsproblemen die u heeft ondervonden sinds het laatste bezoek
- Er worden vragen aan u gesteld over de medicatie die u inneemt

De onderstaande procedures worden ook uitgevoerd als u zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrekt.

- Uw vitale functies (bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur) worden gemeten.
- U krijgt een MRI-hersenscan.
- MS-tests (EDSS, 9-HPT en T25FW) zullen worden uitgevoerd.
- Vragenlijsten (HADS, BICAMS, MSQoL-54 en employment status) worden ingevuld.
- U zult worden gevraagd hoeveel relapses van uw MS-symptomen u heeft ervaren in het voorgaande jaar.
- Uw onderzoeksdagboek wordt in ontvangst genomen en nagelezen door het

onderzoekspersoneel.

- U wordt gevraagd naar eventuele medische aandoeningen en gezondheidsproblemen die u heeft ondervonden sinds het laatste bezoek en eraan herinnerd uw dagboek in te vullen tot het volgende bezoek
- Er worden vragen aan u gesteld over de medicatie die u inneemt

U dient mogelijk extra bezoeken af te leggen voor veiligheidsbeoordelingen of MS-tests wanneer de onderzoeksarts dit noodzakelijk acht.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
NL

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
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)

1. Deelnemers die hebben deelgenomen aan de CLARIFY MS-studie, die:
 - a. minimaal CLARIFY MS Baseline-gegevens hebben op SDMT;
 - b. ten minste een enkele dosis cladribine-tabletten in de CLARIFY MS-studie kregen; en
 - c. Het laatste studiebezoek (M24) van de CLARIFY MS-studie hebben voltooid.
2. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en dit protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer wordt door de onderzoeker en sponsor, om welke reden dan ook, beschouwd als een ongeschikte kandidaat voor het onderzoek.
2. Deelname aan andere onderzoeken / proeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-09-2021
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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
CCMO	NL75754.028.20