

Een in meerdere centra uitgevoerd, gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab bij volwassenen met primair progressieve multiple sclerose.

Gepubliceerd: 12-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Het onderzoeken van de doeltreffendheid van ocrelizumab vergeleken met placebo bij patiënten met primair progressieve multiple sclerose, gemeten aan de hand van de tijd tot de start van bevestiging van invaliditeitsprogressie over de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50554

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WA25046 Oratorio

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

PPMS, Primair Progressief Multiple Sclerosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Doeltreffendheid, Invaliditeitsprogressie, Ocrelizumab, PPMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Effectiviteit: Tijd tot de start van bevestigd invaliditeitsprogressie over de behandelingsperiode, gedefinieerd als een stijging op de EDSS die minstens 12 weken aanhoudt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot de start van bevestigd invaliditeitsprogressie, gedefinieerd als een stijging op de EDSS die tenminste 24 weken aanhoudt.
2. Wijziging 'timed 25-foot walk' (getimed 25-foot wandeltest)
3. Wijziging in het totale volume van T2-laesies op MRI-scans van de hersenen
4. Veiligheid en verdraagbaarheid: incidentie van adverse events (bijwerkingen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primair Progressieve Multiple Sclerose (PPMS) is een zeldzame vorm van Multiple Sclerose (MS) verantwoordelijk voor 10 tot 15% van alle gevallen van MS. Het is een neurologische aandoening die invaliditeit tot gevolg heeft, waarvoor geen genezing bestaat. Op het moment bestaat voor PPMS geen behandeling die effectief is gebleken en wereldwijd is voor PPMS geen medicatie geregistreerd. Men gelooft dat B cellen bijdragen aan de ontwikkeling van alle MS subtypes,

waaronder ook PPMS. Het verwijderen van specifieke circulerende B cellen zou op voordelige wijze ontstekingsprocessen kunnen ontwrichten waaronder ook potentiële processen die chronische autoimmunitet stimuleren.

Ocrelizumab vermindert specifiek CD20+ B cellen. Hierdoor is het een zeer aantrekkelijk middel om binnen klinische studies de therapeutische waarde bij PPMS patiënten te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het onderzoeken van de doeltreffendheid van ocrelizumab vergeleken met placebo bij patiënten met primair progressieve multiple sclerose, gemeten aan de hand van de tijd tot de start van bevestiging van invaliditeitsprogressie over de behandelingsperiode, gedefinieerd als een stijging op de EDSS die minstens 12 weken aanhoudt, gebaseerd op regelmatig geplande bezoeken.

Secundair:

Het evalueren van de doeltreffendheid van ocrelizumab vergeleken met placebo, aan de hand van het volgende:

- Tijd tot start van bevestiging van invaliditeitsprogressie over de behandelingsperiode, gedefinieerd als een stijging op de EDSS die minstens 24 weken aanhoudt
- Wijziging *25-foot timed walk* (getimedede 25-foot wandeltest) vanaf de baseline tot week 120
- Wijziging in het totale volume van T2-laesies op MRI-scans van de hersenen vanaf baseline tot week 120
- Het percentage van verandering in het totale hersen volume, aangetoond met een MRI van de hersenen van week 24 tot week 120.
- De verandering in de SF36 *Health Survey* versie 2 (SF 36v2) *Physical Component Summary* (PCS) score vanaf de baseline tot week 120.
- Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van ocrelizumab 300 mg x 2 (over 24-weeks behandel perioden) bij patiënten met primair progressieve multiple sclerose vergeleken met de placebo

Exploratieve doelstellingen:

- Het aandeel van de patiënten met een bevestigd 12-weeken invaliditeitsprogressie in week 120
- De wijziging in EDSS score (gemeten in gemiddelde wijziging en gebied onder de curve (AUC)) vanaf baseline tot week 48, 96 en 120.
- De wijziging in de scores op de Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFCS) vanaf baseline tot week 48, 96 en 120.
- De tijd tot bevestigd invaliditeitsprogressie over de over de behandelingsperiode, gedefinieerd als een stijging op de EDSS die minstens 12 weken aanhoudt of een 20 procent stijging in wandeltijd op de timed 25 foot walk die tenminste 12 weken aanhoudt of een 20 procent stijging in de tijd voor de 9-hole peg test die tenminste 12 weken aanhoudt.
- De tijd tot aanhoudende stijging van 20 procent in timed 25 foot walk en

9-hole peg test

- Het aandeel patiënten met een 20 procent stijging in timed 25 foot walk tijd
- Het aandeel patiënten met een 20 procent stijging in 9-hole peg test tijd
- De wijziging in *Paced Auditory Serial Addition*

Open Label Extensie Fase:

- De veiligheid van de behandeling ocrelizumab evalueren
- Lange termijn klinische effecten en MRI parameters van de behandeling met ocrelizumab evalueren

Voor exploratieve doelstellingen met betrekking tot beeldvorming (Imaging), patiënt gerapporteerde scores (vragenlijsten) en biomarkers, zie het studie protocol

Onderzoeksopzet

Multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In totaal worden 630 primair progressieve MS-patiënten ingeschreven en toegewezen (in een 2:1 randomisatie) aan ofwel een groep met ocrelizumab ofwel een groep met placebo, gestratificeerd naar leeftijd en regio. Ocrelizumab zal worden toegediend als dubbele i.v. infusies van 300 mg x 2 (op dag 1 en 15) voor de eerste behandelingscyclus gevolgd door enkele i.v. infusies van 600 mg om de 24 weken. Patiënten die naar placebogroep worden gerandomiseerd, ontvangen placebo van ocrelizumab.

Inschatting van belasting en risico

- Risico van infusiereactie met ocrelizumab: koorts, (koude) rillingen, spierpijn, hoofdpijn, huiduitslag, vermoeidheid, misselijkheid, overgeven, abnormaal lage bloeddruk, griepachtige symptomen, ademhalingsproblemen of kortademigheid.
- Infectierisico met ocrelizumab: Symptomen zijn bijv. koorts, koude rillingen, keelpijn, slijm ophoesten, pijn in de lendenen/nierstreek, pijn bij of na het plassen, gevoel van zwakte, draaierigheid of niet goed voelen
- Andere risico's met ocrelizumab: er is een kleine kans dat het afweersysteem antilichamen tegen het geneesmiddel aanmaakt. Als het lichaam deze speciale antilichamen gaat aanmaken, kunnen deze bijwerkingen veroorzaken (bijv. huiduitslag), het vermogen van het lichaam om op ocrelizumab te reageren aantasten, de werkzaamheid van ocrelizumab tegengaan en de kans op infusiereacties vergroten. Ze kunnen ook een negatieve invloed hebben op het vermogen van het lichaam om op andere geneesmiddelen van een vergelijkbaar type te reageren.

- Verergering van MS: Doordat dit onderzoek een lange behandelperiode heeft, is het te voorzien dat bij enkele PPMS-patiënten die met placebo of ocrelizumab worden behandeld de symptomen verergeren, waardoor invaliditeit zou kunnen optreden.
- Magnetic Resonance Imaging: Het contrastmiddel gebruikt bij MRI kan tijdelijk misselijkheid of hoofdpijn veroorzaken. Ook jeuk, huiduitslag of een daling van de bloeddruk zijn mogelijk.
- Bloedafname: De risico's van bloedafname uit een ader bestaan onder andere uit ongemak op de prikplaats, mogelijke bloeditstoringen en zwellingen rond de prikplaats, een infectie (zelden), en (soms) het gevoel een flauwte te krijgen.
- Lumbaalpunctie (ruggenprik): Deze procedure kan onaangenaam zijn en een bloeditstoring, stijfheid en, in zeldzame gevallen, infectie tot gevolg hebben. Patienten kunnen hoofdpijn krijgen en ook bestaat er een kleine kans op bloeding, infectie of zenuwbeschadiging.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 12
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 12
Basel 4070
CH

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 patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 55 jaar
- Diagnose van PPMS volgens de herziene versie van de McDonald criteria (2005)
- EDSS bij screening van 3.0 tot 6.5 punten

- Duur van ziekte vanaf de eerste symptomen van MS:

- a. minder dan 15 jaar bij patiënten met een EDSS bij screening $> 5,0$
- b. minder dan 10 jaar bij patiënten met een EDSS bij screening $\leq 5,0$

- Seksueel actieve vrouwelijke en mannelijke patiënten van vruchtbare leeftijd moeten gebruiken:

Vrouwen: twee methoden van anticonceptie tijdens het hele onderzoek, waaronder de actieve behandelingsfase, EN gedurende 48 weken na de laatste dosis ocrelizumab, of totdat hun B celpopulatie is hersteld, welke langer is.

Mannen: twee methoden van anticonceptie tijdens het hele onderzoek, waaronder de actieve behandelingsfase, EN gedurende 24 weken na de laatste dosis ocrelizumab,

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van recidiverend-remitterende multiple sclerose, secundair progressieve of progressief recidiverende multiple sclerose bij screening
- Contra-indicaties voor MRI
- Bekende aanwezigheid van andere neurologische aandoeningen
- Voorgeschiedenis of bekende aanwezigheid van recidiverende of chronische infectie
- Voorgeschiedenis van kanker, waaronder solide tumoren en hematologische kwaadaardigheden (behalve basocellulair, in situ plaveiselcelcarcinomen van de huid en in situ carcinoom van de baarmoederhals die werden uitgesneden en verdwenen zijn met gedocumenteerde zuivere marges op pathologie);
- Vorige behandeling met B-cel gerichte therapieën (bijv. rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab of ofatumumab);
- Elke vorige behandeling met remmers van lymfocyten trafficking, met alemtuzumab [Campath], anti-CD4, cladribine, cyclofosfamide, mitoxantrone, azathioprine, mycofenolaat mofetil [MMF], cyclosporine, methotrexaat, totale lichaamsbestraling of beenmergtransplantatie;

- Elke naaste/ bijkomende ziekte dat chronische behandeling met systemische corticosteroiden of immunosuppressants nodig heeft gedurende de hele studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-07-2012
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ocrelizumab
Generieke naam:	Ocrelizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-020338-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01194570
CCMO	NL33418.078.10

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 28-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

20-10-2023