

# Gerandomiseerde autologe hematopoietische stamceltransplantatie versus alemtuzumab, cladribine of ocrelizumab voor patiënten met relapsing remitting multiple sclerose

Gepubliceerd: 07-08-2019 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510630-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en de veiligheid van autologe hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) te...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart            |
| <b>Type aandoening</b>      | Demyelinisatieaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52451

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

RAM-MS

### Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

### Synoniemen aandoening

MS, Multiple sclerose

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Multiple sclerose, NEDA, RAM-MS, Stamceltransplantatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten zijn:

- Studie deel 1: Proportie van patiënten met NEDA: no evidence of disease activity (zie protocol voor definitie) tijdens een periode van 96 weken (2 jaar)
- Studie deel 2: Proportie van patiënten met NEDA tijdens een periode van 240 weken (5 jaar)

### Secundaire uitkomstmaten

Studie deel 1 en 2

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Proportie van patiënten met NEDA, inclusief atrofie (gedefinieerd als jaarlijks gemeten atrofie boven een threshold van 0,4%) (NEDA 4) tijdens een periode van 2 jaar (96 weken) en 5 jaar (240 weken) vanaf een baseline van 48 weken
- Tijd tot eerste ziekte-activiteit (volgens protocol gedefinieerd)
- Verandering in EDSS score vanaf baseline tot aan jaar 2 (96 weken) en jaar 5 (240 weken)
- De proportie patiënten die bij jaar 2 en jaar 5 bevestigde disability

improvement hebben (confirmed disability improvement, CDI), een bevestigde stabiele EDSS score of disability progressie, vergeleken met baseline.

- Jaarlijkse relapse-rate tot aan jaar 2 (96 weken) en jaar 5 (240 weken)
- Tijd tot aan eerste relapse (volgens protocol gedefinieerd)
- Verandering in MRI T2-gewogen hyperintense laesie-volume van baseline tot week 48 en week 96 en week 144, 192 en 240
- Verandering in MRI T1-gewogen hyperintense laesie-volume van baseline tot week 48 en week 96 en week 144, 192 en 240
- Verandering in hersenvolume met baseline week 48, tot week 96 en week 144, 192 en 240
- Tijd tot aan detectie van een nieuwe T2 laesie op de MRI
- Aantal T1-gewogen aankleurende laesies op de MRI bij week 24, 48 en 96 en week 144, 192 en 240
- Proportie van patiënten zonder T1 Gd-aankleurende laesies bij week 24, 48 en 96 en week 144, 192 en 240
- Verandering in nine-hole-peg test (9-HPT) score vanaf baseline tot week 48, 96 en week 144, 192 en 240
- Verandering in timed 25 foot walk (T25FW) score vanaf baseline tot week 48, 96 en week 144, 192 en 240
- Verandering in The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), van baseline tot week 96 en week 240
- Overall survival rate week 96 en week 240
- Arbeidsproductiviteit en verminderde activiteit week 96, 144, 192 en 240
- Verandering kwaliteit van leven (EQ-5D-5L) van baseline tot week 96 en week

- Verandering in Fatigue Severity Scale (FSS) van baseline tot week 96 en week

- Verandering in Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS)-29 van baseline tot week 96 en week 240

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Relapsing remitting MS (RRMS) wordt behandeld met immunomodulerende therapie om relapses te voorkomen en om verdere toename van invaliditeit tegen te gaan. Immunomodulerende therapie reduceert de jaarlijkse MS relapse rate in RRMS patiënten met 20-70% en huidige studies impliceren een langzamere ziekteprogressie vergeleken met studies voor het tijdperk van ziektemodulerende therapie. Een groot deel van RRMS patiënten ervaart ziekteactiviteit ondanks het gebruik van geregistreerde ziektemodulerende therapie. Deze patiënten hebben een significant risico op het ontwikkelen van ernstige invaliditeit, soms al op jonge leeftijd. Daarom is het noodzakelijk dat er meer optimale therapieën beschikbaar komen, die inflammatie van het centrale zenuwstelsel tegen gaan, evenals relapses en toename van invaliditeit.

Internationale studies laten zien dat autologe stamceltherapie ziekteactiviteit tegengaat in een bepaalde groep MS patiënten, namelijk jonge patiënten met een korte ziekte duur, met veel ziekteactiviteit en weinig invaliditeit. Mogelijk is stamceltransplantatie effectiever bij deze specifieke groep MS patiënten dan de huidige geregistreerde MS middelen. Echter door de studieopzet, de patiëntengroepen en door het ontbreken van een controlegroep in deze internationale studies zijn er nog geen conclusieve data beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van stamceltherapie versus bestaande MS middelen. Deze studie wordt dan ook gedaan om onze kennis te vergroten over de behandel effecten en veiligheid van stamceltherapie vergeleken met de meest effectieve MS therapieën die op dit moment beschikbaar zijn.

### Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510630-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en de veiligheid van autologe

hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) te vergelijken met behandeling met alemtuzumab, cladribine of ocrelizumab in patiënten met agressieve relapsing remitting MS (RRMS).

## **Onderzoeksopzet**

Deze studie is een prospectieve, multi-center, ongeblindeerde, gerandomiseerde, interventie, parallel groep studie bij RRMS patiënten met doorbraak van ziekteactiviteit ondanks gebruik van standaard immunomodulerende therapie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

In deze studie zijn cyclofosfamide, anti-thymocyten globuline (ATG), alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab investigational medicinal products (IMP's) Groep A: Stamceltherapie, bestaande uit mobilisatie en oogsten (10 dagen), gevolgd door conditionering en reinfusie (3 weken). Arm B: Alemtuzumab - Bij aanvang van de behandeling 5 dagen infusie, gevolgd door 3 opeenvolgende dagen infusie een jaar later. Cladribine - Elke behandelingskuur bestaat uit 2 weken: een week aan het begin van de eerste maand en een week aan het begin van de tweede maand van het respectieve behandelingsjaar. Elke behandelingsweek bestaat uit 4 of 5 dagen, afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Ocrelizumab - De eerste dosis ocrelizumab zal worden toegediend door twee infusies van ieder 300 mg met 14 dagen ertussen. Na deze twee eerste infusen wordt ocrelizumab halfjaarlijks toegediend in één infuus.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voor beide behandelgroepen bedraagt de extra belasting: meerdere ziekenhuisbezoeken ten tijde van de studie, onderzoeken tijdens de screening (longfoto, bloedtesten, spirometrie), bloedafnames bij elk bezoek, een feces swab (optioneel, op vrijwillige basis), liquor punctie (optioneel, op vrijwillige basis), MRI's, neurologisch onderzoek, het invullen van vragenlijsten en neurologische testen zoals de 9-hole peg test en de timed-25-foot walk test, en geselcteerde testen van de Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. Voor stamceltherapie is een ziekenhuisopname van 23-24 dagen nodig.

Bijwerkingen van de studiemedicamenten/stamceltherapie kunnen optreden. Een van de bijwerkingen die hier expliciet genoemd wordt is irreversibele onvruchtbaarheid. Voor vrouwen in de vruchtbare levensfase is er de mogelijkheid om maatregelen te nemen voor het behoud van de vruchtbaarheid (invriezen van eicellen); voor mannen is er de optie om sperma op te slaan in de spermabank.

Data suggereert dat het sterftecijfer gekoppeld aan stamceltherapie 1-2% bedraagt in geavanceerde centra die stamceltherapie toepassen met een hoge of medium intensief schema. Het sterftecijfer is zelfs lager ( $\leq 0.3\%$ ) in MS

patiënten die behandeld zijn met een chemotherapie schema met een lage intensiteit.

Het risico van patiënten tijdens dit onderzoek zal zoveel mogelijk worden beperkt door strikt de in- en exclusie criteria aan te houden, door het vermijden van het gebruik van medicamenten die niet gebruikt kunnen worden ten tijde van de studie, door het protocol op te volgen betreffende de contraceptie vereisten en door het nauwgezet opvolgen van veiligheidsmaatregelen door de onderzoekers. Doordat de patiënten in de controlegroep ook immunomodulerende therapie gebruiken, wordt ervoor gezorgd dat alle patiënten in deze studie actief worden behandeld.

MS is geassocieerd met een aanzienlijke afname van quality-adjusted life years. Ondanks het risico op mortaliteit en ernstige bijwerkingen, weegt het lange termijn voordeel (mogelijk betere effectiviteit dan de nu geregistreerde immunomodulerende therapieën) van de studiemedicamenten/stamceltherapie op tegen deze risico's.

## Contactpersonen

### Publiek

Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital

Jonas Lies vei 65  
Bergen 5021  
NO

### Wetenschappelijk

Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital

Jonas Lies vei 65  
Bergen 5021  
NO

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

# Deelname eisen

## Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose RRMS volgens de gereviseerde McDonald criteria van klinisch bewezen MS
2. Leeftijd tussen of gelijk aan 18 en 50 jaar, zowel mannen als vrouwen
3. Een EDSS score van 0 tot 5.5
4. Significante inflammatoire activiteit in het laatste jaar ondanks behandeling met standaard ziektemodulerende therapie (interferon beta, glatirameer acetaat, dimethylfumaraat, teriflunomide, fingolimod, natalizumab)
  - a. Significante inflammatoire activiteit is als volgt gedefinieerd:
    - i. Eén of meer klinisch gerapporteerde MS relapse/schub
    - ii. EN 1 of meer T1 Gd-aankleurende laesie(s)
    - iii. OF drie of meer nieuwe of toenemende T2 leasies op de MRIDe relapse/schub moet 3 of meer maanden na de start van de immunomodulerende therapie hebben plaatsgevonden

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende hypersensitiviteit of andere bekende ernstige bijwerkingen bij een van de studiemedicamenten, inclusief co-medicamenten zoals hoge dosis corticosteroïden
2. Elke ziekte of eerdere behandeling die volgens de onderzoeker een gevaar kan zijn voor de patiënt om agressieve chemotherapie of hoge dosis corticosteroïden te verdragen
3. Elke aanwezige infectie, inclusief tuberculose, CMV, EBV, HSV, VZV, hepatitis, toxoplasmose, HIV of syfilis, als ook hepatitis B oppervlakte antigeen positiviteit en/of hepatitis C PCR positiviteit, die bij visit 1 wordt gedecteerd.
4. Patiënten zonder voorgeschiedenis van waterpokken of zonder vaccinatie tegen varicella zoster virus (VZV), tenzij getest voor antilichamen tegen VZV. VZV negatieve patiënten kunnen alleen geïncubeerd worden als ze gevaccineerd worden ten minste 6 weken voor inclusie.
5. Huidige of eerdere behandeling met lange termijneffecten die de behandelresultaten kunnen beïnvloeden of mogelijk een toxisch effect of bijwerkingen kunnen veroorzaken in de behandelgroepen. Dit is inclusief maar niet beperkt tot mitoxantrone, alemtuzumab, cladribine and ocrelizumab, en

behandeling met rituximab binnen de 9 maanden voor start van de studie medicatie.

6. Behandeling met corticosteroïden of ACTH 1 maand voor de start van de studie

7. Een Schub/relapse 1 maand voor de start van de studie

8. Huidige of eerder doorgemaakte depressie

9. Huidige of eerder doorgemaakte psychiatrische stoornis, geestelijke beperking of cognitieve dysfunctie die de patiënt hindert bij het geven van informed consent of die de patiënt hindert om de behandeling en follow-up van de studie na te komen

10. Huidige of eerdere alcohol- of drugsafhankelijkheid

11. Hartfalen, cardiomyopathie, significante cardiale aritmieën, Onstabiele of gevorderde ischemische hartziekte (NYHA III of IV)

12. Significante hypertensie: BP > 180/110

13. Maligniteit, of een voorgeschiedenis van maligniteit, behoudens een lokaal basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of carcinoma in situ van de cervix

14. Bekende onbehandelde of gedysreguleerde schildklier aandoening

15. Het niet bereid zijn om de risico's van onherstelbare onvruchtbaarheid als bijwerking van de stamceltherapie te begrijpen of te accepteren

16. WBC < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, indien niet veroorzaakt door een reversibel effect van gedocumenteerde huidige medicatie. Indien WBC > 1,5 x 10<sup>9</sup>/L is veroorzaakt door een reversibel effect van gedocumenteerde huidige medicatie moet de WBC > 1,5 x 10<sup>9</sup>/L zijn voordat er gestart kan worden met de studie

17. Thrombocyten getal < 100 x 10<sup>9</sup>/L

18. ALAT en/of ASAT meer dan 2 keer de bovenste referentie waarde

19. Serum creatinine > 200 µmol/L

20. Serum bilirubine > normaalwaarde

21. Aanwezigheid van metalen implantaten in het lichaam waardoor de patiënt niet veilig MRI onderzoek kan ondergaan

22. Diagnose primaire progressieve MS

23. Diagnose secundaire progressieve MS

24. Behandeling met natalizumab en fingolimod 2 maanden voorafgaande aan de studie, en behandeling van dimethylfumaraat 1 maand voorafgaande aan de studie (washout van de medicatie moet worden uitgevoerd voor de start van de studie)

25. Gebruik van terfilunomide 2 jaar voorafgaande aan de studie, tenzij uit het lichaam geëlimineerd (plasma concentratie < 0.02 mcg/ml na eliminatie uit het lichaam middels colestyramine of actief kool)

26. Elke erfelijke neurologische aandoening zoals de ziekte van Charcot-Marie-Tooth of spinocerebellaire ataxie

27. Elke ziekte die de veiligheid van de patiënt kan beïnvloeden, of de evaluatie van het functioneren

28. Hypersensitiviteit tegen konijnen in de voorgeschiedenis

29. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of die zwanger willen worden ten tijden van de studie

30. Huidige deelname aan een andere medicatie studie, of minder dan 30 dagen sinds het einde van een andere medicatie studie, of het krijgen van onderzoeksmedicatie. Patiënten die deelnemen aan een observationele studie worden niet geëxcludeerd.

31. Immuungecompromitteerde patiënten, of patiënten die immunosuppressie of myelosuppressive therapie krijgen/ondergaan
32. Matige of ernstig gestoorde nierfunctie (kreatinine klaring onder 60 ml/min)

## 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 gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 23-01-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Generieke naam: | Somatische cellen autoloog                             |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Lemtrada                                               |
| Generieke naam: | Alemtuzumab                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Mavenclad                                              |
| Generieke naam: | Cladribine                                             |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Ocrevus                                                |
| Generieke naam: | Ocrelizumab                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 07-08-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 30-09-2019                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 02-03-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 06-04-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

## 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                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2024-510630-40-00  |
| EudraCT            | EUCTR2017-001362-25-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03477500            |
| CCMO               | NL70640.000.19         |