

Open-label multicenter vervolgonderzoek met 1 arm naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op de lange termijn van ofatumumab bij proefpersonen met relapsing multiple sclerose

Gepubliceerd: 16-10-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507906-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig, verdraagbaar en werkzaam het nieuwe middel ofatumumab op de lange termijn is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54568

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMB157G2399 (ALITHIOS)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MS, Multiple Sclerosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multiple Sclerose, Ofatumumab, Schubs

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage proefpersonen met bijwerkingen
- Percentage proefpersonen met abnormale labwaarden of abnormale bloeddruk/pols
- Percentage proefpersonen met abnormale elektrocardiogram (ECG) resultaten tot week 240/eindvisite 5e jaar.
- Percentage proefpersonen dat voldoet aan vooraf gedefinieerde criteria in Columbia Suicide Severity Rating Schaal (C-SSRS) tot week 240/eindvisite 5e jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Tot week 240/ eindvisite 5e jaar:

- 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

- De tijd tot invaliditeit verbetering, zoals gemeten door de 12-maanden bevestigde verbetering (12mCDI) op EDSS
- De tijd tot invaliditeit verbetering, zoals gemeten door de 24-maanden bevestigde verbetering (24mCDI) op EDSS
- De tijd tot invaliditeit verbetering, zoals gemeten door de 6-maanden bevestigde verbetering (6mCDI) op EDSS, aangehouden tot einde studie (EOS)
- Verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Tijd tot 6-maands bevestigde 4-punts verslechtering op Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
- Verandering in SDMT
- Jaarlijkse T2-laesie percentage
- Aantal T1 Gd-versterkende laesies per Magnetic Resonance Image (MRI) -scan
- Jaarlijks percentage van verandering in hersenvolume
- Verandering in neurofilament light chain (NfL) concentratie in serum
- Relatie tussen NfL en ziekteactiviteit, ziekteverloop en behandelingsreactie
- PROs

COVID-19 substudy:

Humorale respons (antlichamen tegen SARS-Cov-2)

- SARS-CoV-2-immunoglobuline G-antistoftest (IgG) over tijd op ongeveer 3, 6, 9 en 12 maanden na de eerste vaccinatie of booster.

T-celrespons (reactieve T-cellen tegen SARS-Cov-2)

- Percentage personen met vastgestelde SARS-CoV-2-specifieke T-cellen

gedefinieerd door de detectie van SARS-CoV-2 reactieve T-cellen, gemeten door bv. enzyme-linked immunosorbent spot (ELIspot)-test van T-cellen die gestimuleerd zijn met SARS-CoV-2-peptidemengsel, over tijd op ongeveer 3, 6, 9 en 12 maanden na de eerste vaccinatie of booster.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MS is een langdurige ziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam de beschermende bedekking (myeline genoemd) rond de zenuwen in het centrale zenuwstelsel aanvalt en beschadigt. Beschadigde myeline resulteert in littekenweefsel of "sclerose". Omdat dit littekenweefsel geen signalen uit de hersenen doorgeeft zoals normale myeline, stoppen de zenuwen met werken. Dergelijke littekens zijn te zien op een scan met de naam magnetic resonance imaging (MRI). Mensen met relapsing MS (RMS) hebben herhaalde aanvallen of "schubs". Tijdens deze terugvallen valt het eigen immuunsysteem de zenuwen in de hersenen of het ruggenmerg aan en beschadigt het de myeline-bedekking. Dit kan leiden tot symptomen zoals moeite met lopen, evenwichtsproblemen, zichtproblemen en meer. Sommige symptomen herstellen mogelijk niet volledig na de terugval die leidt tot een toename van invaliditeit in de loop van de tijd. Het immuunsysteem bestaat uit veel verschillende soorten cellen die samenwerken om infecties te bestrijden, waaronder B-cellen en lymfocyten, (beide zijn een type witte bloedcellen). Ofatumumab richt zich op cellen in het immuunsysteem door tijdelijk een aantal B-cellen te verwijderen. Witte bloedcellen zijn betrokken bij het ontstekingsproces waarvan wordt aangenomen dat het een rol speelt bij het beschadigen van de myeline en bij sommige symptomen van MS. Bcells produceren 'antilichamen' die infecties bestrijden, maar zijn ook verantwoordelijk voor een deel van de schade die aan de zenuwcellen in MS wordt aangericht. In Nederland is ofatumumab goedgekeurd en "op de markt" voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een bloedkanker die lymfocyten aantast. Voor gebruik in CLL is de dosis echter veel hoger dan hier wordt gebruikt studie. In CLL wordt het medicijn toegediend in een ader (intraveneus), maar voor dit MS-onderzoek zal het medicijn worden gegeven door een injectie onder de huid (subcutane injectie). Ofatumumab is nog niet goedgekeurd voor de behandeling van mensen met relapsing MS. Daarom is ofatumumab momenteel niet "op de markt" voor MS in welk land dan ook. Ongeveer 267 patiënten met relapsing-remitting MS zijn tot nu toe behandeld met ofatumumab (het meest via injectie onder de huid) in voltooide klinische

studies. Daarnaast lopen er twee grote studies met meer dan 1800 patiënten met relapsing MS-deelname (met de helft van de patiënten die ofatumumab kregen). Deze vervolgstudie zal patiënten die hebben deelgenomen aan andere ofatumumab-studies includeren en Novartis de gelegenheid bieden om de werkzaamheid op de lange termijn te onderzoeken. Deze studie vergelijkt ofatumumab niet met een andere behandeling voor MS; alle patiënten zullen worden behandeld met ofatumumab.

COVID-19 substudy:

Mensen die ofatumumab gebruiken, hebben een verminderd aantal B-cellen beschikbaar om na vaccinatie antilichamen te produceren. Dit zou de doeltreffendheid van een vaccinatie kunnen verminderen. Het is belangrijk om te bepalen of mensen die worden behandeld met ofatumumab in staat zijn om een beschermende immuunrespons te ontwikkelen na een eerste vaccinatie of booster tegen COVID-19.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507906-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig, verdraagbaar en werkzaam het nieuwe middel ofatumumab op de lange termijn is bij de behandeling van proefpersonen met relapsing MS.

COVID-19 substudy:

Het doel van deze COVID-19 substudie is het bepalen van de effecten van de studiebehandeling (ofatumumab) op de ontwikkeling van een immuunrespons op geselecteerde COVID-19-vaccins bij deelnemers met RMS.

Onderzoeksopzet

Open-label, multi-center, vervolgonderzoek met 1 arm, waarbij personen worden geïncludeerd die eerder hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek met Novartis ofatumumab MS. Deze studie heeft 3 hoofdonderdelen:

Deel 1: screening

Deel 2: oplaadfase (geblindeerd)

Deel 3: onderzoeksbehandeling

COVID-19 substudy:

Tijdens een aantal visites van het hoofdonderzoek zullen er voor een aantal patiënten mogelijk extra bloedafnames plaatsvinden en zal de C-SSRS vragenlijst extra afgenomen worden in het kader van de COVID-19 substudy. Dit laatste is afhankelijk van in welke fase de deelnemer zit in het hoofdonderzoek. Deelname is vrijwillig.

De substudie duurt maximaal 12 maanden (of tot einde van het hoofdonderzoek als dit eerder is).

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Ofatumumab (OMB157G) 20 mg sc injectie op Dag 1, Dag 7, Dag 14 en iedere 4 weken (q4) vanaf maand 1. 2. Placebo sc op Dag 7 en Dag 14 als van toepassing. COVID-19 study: Geen interventie

Inschatting van belasting en risico

Risicos: Bijwerkingen van de studiemedicatie (ofatumumab) en eventueel methylprednison (premedicatie), bijwerkingen van de testen (bloedafname, injecties, versnelde verwijdering van teriflunomide/washout).

Belasting:

Bezoeken: screening, Dag 1, dag 7 en 14, Week 4 (W4), gevolgd door iedere 12 weken in de eerste 2 jaar. Vanaf het 3e jaar t/m het 5e jaar is er elke 24 weken controle, eindvisite 5e jaar. De laatste 3 jaar is er elke 48 weken een controle, eindvisite 8e jaar.

Lichamelijk onderzoek bij screening, vervolgens elke controle t/m 8e jaar, eindvisite(s)

Bloeddruk, pols, gewicht: bij screening, Dag 1 en vanaf W4 bij elke controle in het eerste jaar vanaf het 2e jaar t/m het 5e jaar is er elke 24 weken controle, de laatste 3 jaar is er elke 48 weken een controle, eindvisite(s).

Bloedonderzoek: bij screening, Dag 1 en vanaf W4 bij elke controle in het eerste jaar, vanaf het 2e jaar t/m het 5e jaar is er elke 24 weken controle, de laatste 3 jaar is er elke 48 weken een controle, eindvisite(s), M3, 6, 9 in de follow-up periode.

Zwangerschapstesten; tijdens screening, daarna jaarlijks en bij eindvisite(s) via bloedonderzoek, maandelijks thuis via urine onderzoek.

ECG op screening en op de eindvisite 5e jaar.

MRI op screening, jaarlijks, eindvisite 5e jaar, M6 in de follow-up periode

Neurologisch onderzoek (EDSS) screening, vervolgens elke controle t/m 8e jaar, eindvisite(s), M3,6,9 in de follow-up periode. .

SDMT: screening, dag 1, vanaf W12 elke controle in eerste 2 jaar, vanaf het 3e jaar t/m het 5e jaar is er elke 24 weken controle, eindvisite 5e jaar.

Vragenlijst gemoedstoestand: Screening en Dag 1, vervolgens elke controle t/m het 5e jaar, eindvisite 5e jaar.

Overige vragenlijsten: screening en dag 1, jaarlijks t/m het 5e jaar, eindvisite 5e jaar.

Telefonisch contact maandelijks indien geen visite.

Bijhouden dagboekje.

Indien nodig: COVID-19 test.

Belasting COVID-19 substudy:

Extra bloedafnames: eerste visite na tekenen Informed Consent, op 3,6,9 en 12 maanden na eerste vaccinatie of booster
Vragenlijst gemoedstoestand: afhankelijk van in welke fase de deelnemer zit in het hoofdonderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

Personen die in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek moeten aan

alle volgende criteria voldoen

- Moet hebben deelgenomen aan een Novartis MS-onderzoek:
 - met een dosis van ofatumumab 20 mg sc om de 4 weken,
 - was een volwassene (≥ 18 jaar) onderzoek in RMS,
 - moet de studie met de onderzoeksbehandeling hebben voltooid (proefpersonen die tijdelijk gestopt zijn met de behandeling op het moment van het einde van de studie worden beschouwd als voltooiers).
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voordat een test wordt uitgevoerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vroegtijdige stopzetting van eerdere ofatumumab-studie of van onderzoeksbehandeling in voorgaande ofatumumab-studie
- Personen die de einde studie visite van hun eerdere ofatumumab-studie (EOS) > 6 maanden vóór de screening hebben gehad en / of een andere MS-ziektemodificerende behandeling (DMT) hebben gekregen tussen EOS van eerdere studie en screening van deze studie.
- Minder dan 3,5 maand uitwasperiode van teriflunomide voor personen die de versnelde eliminatieprocedure (AEP) niet voor dag 1 zullen voltooien.
- Uitsluitend van toepassing op patiënten uit de COMB157G2301 en COMB157G2302 studies.
- Personen met een voorgeschiedenis van het niet kunnen of willen samenwerken of voldoen aan de vereisten van het studieprotocol naar mening van de onderzoeker.
- Personen met een niet-opgeloste bijwerking (AE) of aandoening uit de vorige studie of voorafgaand aan dag 1 die een tijdelijke onderbreking van de onderzoeksbehandeling noodzakelijk maakt, tot het moment waarop deze is verdwenen (de persoon zal gedurende deze tijd worden gecontroleerd binnen de opvolgfase van de eerdere studie en heeft niet ingestemd met de studie COMB157G2399, tot de AE of aandoening is opgelost)
- Het verschijnen van een klinisch significante aandoening / ziekte tijdens een eerdere ofatumumab-studie of voorafgaand aan dag 1 waarbij deelname aan het onderzoek kan leiden tot veiligheidsrisico's voor de proefpersonen.
- Personen met neurologische bevindingen in overeenstemming met Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) of met bevestigd PML
- Personen met actieve systemische bacteriële, virale of schimmelinfecties of chronische infectie (bijvoorbeeld AIDS) voorafgaand aan dag 1
- Personen die syfilis, hepatitis B of tuberculose hebben of hebben gehad tijdens eerdere ofatumumab-onderzoeken of voorafgaand aan dag 1

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2024
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	ID
CTIS	CTIS2023-507906-15-00
EudraCT	EUCTR2017-004703-51-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03650114
CCMO	NL67272.029.18