

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy fase III-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab in vergelijking met fingolimod bij kinderen en jongeren met relapsing-remitting multiple sclerose

Gepubliceerd: 14-09-2021 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506516-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen In deze dubbelblinde, dubbeldummy studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab vergeleken met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56373

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Operetta 2

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

relapsing-remitting multiple sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Pediatrische licentie, relapsing-remitting multipele sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primaire eindpunten op basis van de doelstellingen:

Door het protocol gedefinieerd relapspercentage op jaarbasis (annualized relapse rate, ARR)

De vergelijking van belang is het verschil in het door het protocol gedefinieerde ARR, zoals gemeten door de percentageverhouding in aantallen tijdens de dubbelblinde periode. De primaire vergelijking wordt gemaakt in de hypothetische situatie dat patiënten zich niet terugtrekken uit de studiebehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten op basis van de doelstellingen:

De secundaire eindpunten zijn de volgende:

- Aantal nieuwe of groter wordende T2-hyperintense laesies (T2-laesies), gedetecteerd op hersen-MRI in de dubbelblinde periode
- Protocolgedefinieerde ARR tegen week 96

*Aantal T1 Gd-laesies in week 12

*Aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies tijdens de dubbelblinde periode

*Door het protocol gedefinieerde ARR tijdens de dubbelblinde periode

Alle vergelijkingen worden gemaakt in de hypothetische situatie dat patiënten zich niet terugtrekken uit de studiebehandeling.

De verkennende eindpunten voor deze studie zijn:

* Tijd tot de eerste relaps (Kaplan-Meier-percentage van relapsvrije patiënten)

* Tijd tot de eerste nieuwe of groter wordende T2-laesies

(Kaplan-Meier-percentage patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2-laesies)

* Verandering in totaal volume T2-laesies vanaf de baseline tot week 24, 48 en 96

* Verandering in totaal volume T1 hypo-intense laesies vanaf de baseline tot week 24, 48 en 96

* Verandering op de symbool-cijfer modaliteitentest (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) vanaf de baseline tot week 48 en 96

* Tijd tot in de 24e week bevestigde 4-punts verslechtering in de SDMT

* Jaarlijks percentage verandering vanaf de baseline op de EDSS in de dubbelblinde periode

* Tijd tot bevestigde invaliditeitsprogressie in de hele behandelingsperiode, gedefinieerd als een stijging van $\geq 1,0$ punt t.o.v. baseline-EDSS wanneer de baselinescore $\leq 5,5$ is. EDSS wordt bevestigd bij een regulier gepland bezoek,

minstens 12 weken of 24 weken na de initiële documentatie van neurologische verslechtering.

- * Verandering in de door de patiënt en verzorger gerapporteerde inventarisatie van pediatrische kwaliteit van leven* (PedsQL*) generieke kernschaal, versie 4.0, vanaf de baseline tot week 48 en 96
- * Verandering in door de patiënt gemelde vermoeidheid, zoals gemeten aan de hand van de PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (domeinscores en totale score) vanaf de baseline tot week 48 en 96
- * Verandering in de EQ-5D-5L vanaf de baseline tot week 48 en 96
- * Algemene indruk van verandering door de patiënt (Patient Global Impression of Change, PGIC) voor vermoeidheid, cognitie en algemene MS-symptomen in week 48 en 96
- * Algemene indruk van verandering door de zorgverlener (Caregiver Global Impression of Change, CaGI-C) voor vermoeidheid, cognitie en algemene MS-symptomen in week 48 en 96
- * Verandering in ernst en impact van MS-symptomen beoordeeld door interviews met patiënt en zorgverlener in week 48 en 96

VEILIGHEIDSDOELSTELLING

De eindpunten van de veiligheidsdoelstelling voor deze studie zijn:

- * Incidentie en ernst van bijwerkingen, waarbij ernst bepaald wordt volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (NCI CTCAE v5.0)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in doelgerichte vitale functies en

klinisch significante afwijkingen op ecg na toediening van de studiebehandeling

* Verandering ten opzichte van de baseline in resultaten van gerichte klinische laboratoriumtests

FARMACOKINETISCHE EN FARMACODYNAMISCHE DOELSTELLINGEN

De eindpunten van de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD)

eindpunten van doelstellingen is:

het aantal B-cellen in het bloed

IMMUNOGENICITEITSDOELSTELLING

De eindpunten van de immunogeniciteitsdoelstelling voor deze studie zijn:

* anti-drug antibodies, ADA*s

De relatie tussen de ADA-status en farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid en veiligheid kan worden verkend.

BIOMARKERDOELSTELLING

De eindpunten van de verkennende biomarkerdoelstelling van deze studie zijn:

* Niveau van neurofilamentlicht (neurofilament light, NfL) vóór en na

toediening van ocrelizumab op aangegeven tijdstippen

* De relatie tussen biomarkers in serum en werkzaamheid, veiligheid, PK, immunogeniciteit, of andere biomarkereindpunten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het voorkomen van de opbouw van onomkeerbare neurologische stoornissen is een belangrijk doel van MS-therapie. Het is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten waar het begin van de ziekte veel eerder is en patiënten op jongere leeftijd hogere EDSS-mijlpalen bereiken dan bij volwassen beginnende MS. Subklinische inflammatoire activiteit en neurodegeneratieve veranderingen treden vroeg op en blijven gedurende de loop van RMS bestaan. Onbehandeld of onderbehandeld, na verloop van tijd resulteren zowel klinisch zichtbare als subklinische ziekteactiviteit in CZS-weefselschade, invaliditeitsopbouw en afnemende kwaliteit van leven.

Zie sectie 1.3 van het protocol voor de volledige studie rationale

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506516-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen

In deze dubbelblinde, dubbeldummy studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab vergeleken met fingolimod bij kinderen en adolescenten met relapsing-remitting multiple sclerose in de leeftijd van ≥ 10 tot < 18 jaar gedurende een periode van ten minste 96 weken.

De specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor de studie worden hieronder vermeld. Behalve waar aangegeven, verwijst baseline naar beoordelingen uitgevoerd bij het bezoek van dag 1.

WERKZAAMHEIDSDOELSTELLINGEN

Primaire werkzaamheidsdoelstelling

De primaire werkzaamheidsdoelstelling voor deze studie is het aantonen van non-inferioriteit van ocrelizumab in vergelijking met fingolimod.

Secundaire doelstellingen voor werkzaamheid

De secundaire werkzaamheidsdoelstellingen voor deze studie zijn de volgende:

- * Het aantonen van non-inferioriteit van ocrelizumab in vergelijking met fingolimod.
- * Het aantonen van de superioriteit van ocrelizumab ten opzichte van fingolimod.

Verkennde werkzaamheidsdoelstelling

De verkennde werkzaamheidsdoelstelling voor deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid van ocrelizumab in vergelijking met fingolimod

VEILIGHEIDSDOELSTELLING

De veiligheidsdoelstelling voor deze studie is het beoordelen van de veiligheid

van ocrelizumab, toegediend via IV-infusie om de 24 weken, vergeleken met fingolimod eenmaal daags (q.d.) oraal (p.o.); inclusief exploratieve, langetermijnveiligheid en verdraagbaarheid bij patiënten die beginnen met de open-label uitbreidingsperiode [open-label extension; OLE]

FARMACOKINETISCHE EN FARMACODYNAMISCHE DOELSTELLINGEN

De farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) doelstellingen zijn als volgt:

- * Het beoordelen van de farmacokinetiek van ocrelizumab bij alle kinderen/adolescenten die in deze studie zijn ingeschreven
- * Het beoordelen van de farmacodynamiek bij alle kinderen/adolescenten die in deze studie zijn ingeschreven

IMMUNOGENICITEITSDOELSTELLING

De immunogeniciteitsdoelstelling voor deze studie is het evalueren van de immuunrespons op ocrelizumab

BIOMARKERDOELSTELLING

De verkennende biomarkerdoelstelling van deze studie is het identificeren en/of evalueren van biomarkers die voorspellend zijn voor de respons op ocrelizumab (d.w.z. voorspellende biomarkers), die vroege surrogaten zijn van werkzaamheid, die gepaard gaan met progressie tot een ernstiger ziektestatus (d.w.z. prognostische biomarkers), die gepaard gaan met verworven resistentie tegen ocrelizumab, die gepaard gaan met een risico op het ontwikkelen van bijwerkingen of die kunnen leiden tot verbeterd toezicht op bijwerkingen of onderzoek (d.w.z. veiligheidsbiomarkers), die ocrelizumabactiviteit kunnen aantonen (d.w.z. farmacodynamische biomarkers) of die de kennis van en het inzicht in de ziektebiologie en geneesmiddelenveiligheid kunnen verhogen

Onderzoeksopzet

Beschrijving van de studie:

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, multicentrische fase III-studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van ocrelizumab, toegediend via IV-infusie om de 24 weken, beoordeeld in vergelijking met fingolimod dat p.o. q.d. werd ingenomen, bij kinderen en adolescenten met RRMS van ≥ 10 tot < 18 jaar.

De studie omvat de volgende perioden: een screeningperiode, een dubbelblinde periode, een optionele OLE-periode en een opvolgingsperiode voor de veiligheid (safety follow-up, SFU). De duur van de studie varieert per patiënt.

Patiënten worden gedurende ten minste 96 weken in de dubbelblinde periode behandeld, wat minimaal vier behandelingscycli van 24 weken vertegenwoordigt. In de studie zullen wereldwijd 171 patiënten worden ingeschreven in een 1:1 randomisatie (ocrelizumab:fingolimod). De randomisatie wordt uitgevoerd via een interactief stem- en webgebaseerd responsstelsel (IxRS) en wordt gestratificeerd per regio (Verenigde Staten vs. rest van de wereld [ROW]), pre-pubertaire status (ja vs. nee) en aanwezigheid van T1 Gd-laesies bij de

baseline (ja vs. nee).

Patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg krijgen om de 24 weken 600 mg ocrelizumab of ocrelizumab-placebo via IV-infusie en fingolimod-placebo of fingolimod p.o. q.d. Patiënten met een lichaamsgewicht van < 40 kg worden pas in deze studie geregistreerd wanneer er met de gegevens van de lopende fase II-studie WA39085 een dosis ocrelizumab geselecteerd kan worden voor deze patiënten-subgroep.

Een onafhankelijke datamonitoringcommissie (iDMC) zal worden aangesteld voor het volgen en evalueren van de veiligheid van de patiënt tijdens de studie, totdat de primaire analyse wordt uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A krijgt ocrelizumab, dat om de 6 maanden via een infuus wordt toegediend (een vloeistof die langzaam in een ader in uw arm wordt toegediend). De eerste dosis wordt toegediend als twee infusen met de helft van de dosis ocrelizumab op dag 1 en 15; de volgende doses worden om de 6 maanden toegediend als één infuus met ocrelizumab. Groep B krijgt fingolimod, een capsule die eenmaal daags via de mond ingenomen wordt. Op de eerste behandelingsdag wordt de capsule in het ziekenhuis ingenomen. De capsule moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen (bijvoorbeeld elke ochtend om 8 uur). In welke groep de patient ook zit, hij/zij neemt ook een dummy van het andere type geneesmiddel. Dit wordt een placebo genoemd, die er net zo uitziet als het andere geneesmiddel, maar die geen actief bestanddeel bevat. Voorafgaand aan elk infuus met ocrelizumab (of placebo) krijgt de patient extra geneesmiddelen (premedicatie genoemd) om een reactie op het infuus met het onderzoeksmiddel te helpen voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen in verband met Ocrelizumab

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor (treden op bij meer dan 10 op de 100 patiënten):

- Infuusgerelateerde reacties (bijvoorbeeld jeuk van de huid, uitslag, keelirritatie of -pijn, blozen (rood worden van de huid), hoofdpijn, koorts, netelroos, koude rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, braken, abnormaal lage bloeddruk, rillen (plotseling koud gevoel met rillingen)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid, sinusinfectie, ontstoken amandelen, keelpijn)
- Influenza (griep)
- Vermindering van antilichaam type M in het bloed

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (treden op bij 1-10 op de 100 patiënten):

- Sinusinfectie (sinusitis)
- Ontsteking van de bronchiën die naar de longen leiden, wat hoesten veroorzaakt (bronchitis)

- Ontsteking van de darmen die diarree, braken, maagpijn, koorts (gastro-enteritis) veroorzaakt
- Hoesten
- Slijm in neus of keel (catarre)
- Koortslip (orale herpes)
- Infectie van de luchtwegen (gewone verkoudheid, sinusinfectie, ontstoken amandelen, keelpijn, ontsteking van de bronchiën die naar de longen leiden die hoesten veroorzaakt, ontsteking van de longen)
- Virusinfectie
- Gordelroos of pijnlijke huiduitslag met blaren (herpes zoster)
- Ooginfectie of -ontsteking (conjunctivitis)
- Huidinfectie (cellulitis)
- Vermindering van antilichaam type G in het bloed

De volgende bijwerkingen komen minder vaak voor, maar zijn belangrijk (treden op bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- Ernstige infecties in verband met afname van antilichamen in het bloed

Bij de volgende bijwerkingen is de frequentie onbekend:

- Vertraagde terugkeer van bepaalde witte bloedcellen (B-cellen) in uw bloed
- Verminderde doeltreffendheid van bepaalde vaccins (door verlaging van het aantal B-cellen)
- Allergische reacties
- Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), een zeer zeldzame en ernstige virale infectie veroorzaakt door het John Cunningham (JC)-virus
- Verhoogd risico op kanker (maligniteit), waaronder borstkanker
- Gevaarlijk lage niveaus van neutrofielen (een ander type witte bloedcel)

Ocrelizumab kan ook bijwerkingen hebben die we op dit moment niet kennen.

De bijwerkingen in verband met fingolimod

Fingolimod kan ook bijwerkingen hebben. De belangrijkste zijn:

- Bradyaritmie op het moment van de eerste dosis (korte daling van de hartslag, meestal zonder symptomen, of lichte tot matige symptomen van hypotensie [lage bloeddruk], duizeligheid, vermoeidheid of hartkloppingen)
- Infecties (zoals griep, sinusitis)
- Leukopenie en lymfopenie (afname van witte bloedcellen en/of een subgroep van witte bloedcellen)
- Stemmingsstoornissen (zoals depressie en angst)
- Wazig zicht
- Macula-oedeem (zwellen van een geel centraal gebied van het netvlies met of zonder visuele symptomen, symptomen omvatten *wazig zicht*, veranderingen in het gezichtsvermogen, een gebrek aan gezichtsscherpte)
- Toename van leverenzymen en bilirubine, wat wijst op een verandering in de

werking van de lever

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen om in de studie opgenomen te worden:

* Geïnformeerde toestemming voor deelname aan de studie, ondertekend door de

ouders of een wettelijke voogd, met mondelinge en, indien mogelijk, schriftelijke instemming door de patiënt, bij alle pediatrische patiënten die oud genoeg zijn om het instemmingsdocument volledig te begrijpen, voorafgaand aan studiespecifieke screeningprocedures, volgens de lokale vereisten

* Naar het oordeel van de onderzoeker in staat zijn om te voldoen aan het studieprotocol

Patiënten die niet in staat zijn om verkennende beoordelingen in te vullen (bijv. SDMT of vragenlijsten) vanwege fysieke/ziektebeperkingen worden niet uitgesloten van de studie.

* Leeftijd tussen ≥ 10 en < 18 jaar bij de randomisatie

* Lichaamsgewicht van ≥ 25 kg

* Kinderen en adolescenten moeten alle basisvaccinaties hebben gekregen volgens lokale en/of nationale aanbevelingen voor vaccinatie tegen infectieziekten in de kindertijd.

Bij patiënten die negatief zijn voor serologische tests op varicella zoster, wordt de volledige kuur van het vaccin voor waterpokken afgerond voordat de studie begint. Dit geldt niet voor patiënten die al een volledige kuur van het waterpokkenvaccin gehad hebben op basis van lokale regelgeving.

* Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: instemming om onthouding te blijven toepassen (zich te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of om anticonceptie te gebruiken, zoals hieronder gedefinieerd:

Vrouwelijke patiënten moeten seksuele onthouding toepassen of twee anticonceptiemethoden gebruiken, waaronder ten minste één methode met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar, tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 24 weken na de laatste dosis ocrelizumab/ocrelizumab-placebo en gedurende 2 maanden na de laatste dosis fingolimod/fingolimod-placebo. Naleving van de lokale vereisten, indien deze strenger zijn, is vereist.

Een vrouw wordt beschouwd als vruchtbaar als ze postmenarchaal is en niet permanent onvruchtbaar is omwille van chirurgie (d.w.z. verwijdering van eierstokken, eileiders en/of baarmoeder) of een andere oorzaak, zoals bepaald door de onderzoeker (bijv. Mülleriaanse agenese). De definitie van vruchtbare leeftijd kan worden aangepast om afgestemd te worden op de plaatselijke richtlijnen of regelgeving.

Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar zijn:

o Vaste hormonale anticonceptie: gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met ovulatieremming (oraal, intravaginaal, transdermaal) of hormonale anticonceptie met alleen progestageen geassocieerd met ovulatieremming (oraal, implanteerbaar of injecteerbaar)

o Spiraaltjes: spiraaltje, hormoonafscheidend spiraaltje en koperspiraaltje
Een barrièremethode kan worden gebruikt als tweede anticonceptiemethode, bijvoorbeeld:

o mannen- of vrouwencondoom met of zonder zaaddodend middel

o een baarmoederhalskapje, pessarium of sponsje met zaaddodend middel

De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden geëvalueerd met

betrekking tot de duur van de klinische studie en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Indien vereist volgens lokale richtlijnen of regelgeving, worden lokaal erkende geschikte anticonceptiemethoden en informatie over de betrouwbaarheid van onthouding beschreven in het lokale formulier voor geïnformeerde toestemming.

Inclusiecriteria met betrekking tot pediatrische multiple sclerose

Patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria gerelateerd aan pediatrische MS, om in de studie opgenomen te worden:

- * Diagnose van RRMS in overeenstemming met de criteria van de International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) voor pediatrische MS, versie 2012 of McDonald-criteria 2017 (of de meest recente herziening van de IPMSSG-criteria of McDonald-criteria op het moment van de start van de studie)

Opmerking: Omwille van consistentie worden dezelfde diagnostische criteria gebruikt tijdens de rekruteringsperiode, ongeacht herzieningen van de diagnostische criteria.

- * Bevestiging van de diagnose van pediatrische RRMS door de onafhankelijke Pediatrische MS commissie voorafgaand aan randomisatie

- * EDSS bij de screening: 0-5.5, beide inbegrepen

- * Ten minste één recidief in het jaar voorafgaand aan de screening of twee recidieven in de afgelopen twee jaar voorafgaand aan de screening, of bewijs van ten minste één Gd-verhogende laesie op MRI binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie (screening-MRI inbegrepen)

Opmerking: Een recidief of aanval is een monofasische klinische episode met door de patiënt gemelde symptomen en objectieve bevindingen die typisch zijn voor multiple sclerose, die een focaal of multifocaal, inflammatoir, demyeliniserend voorval in het CZS reflecteert, zich acuut of subacuut ontwikkelt, met een duur van ten minste 24 uur, met of zonder herstel, en zonder koorts of infectie. *Aanval*, *relaps* en *exacerbatie* zijn synoniemen (Thompson et al. 2018).

Opmerking: Als er een nieuwe MRI nodig is voor herscreening, is een nieuwe of groter wordende T2-laesie t.o.v. de vorige screening-MRI genoeg om te voldoen aan de inclusiecriteria voor recente ziekteactiviteit, ook zonder gadolinium-versterking, op voorwaarde dat beide MRI's genomen worden binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Tijdens deelname aan deze studie mogen patiënten niet deelnemen aan andere experimentele onderzoeksprojecten met toediening van een geneesmiddel of stof of met een procedure die patiënten in gevaar zou kunnen brengen of die deze studieresultaten in gevaar zou kunnen brengen.

Uitsluitingen gerelateerd aan de algemene gezondheid

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria gerelateerd aan algemene gezondheid, worden uitgesloten van opname in de studie:

- * Zwangerschap of borstvoeding
- * Gekende aanwezigheid of verdenking (op basis van klinische of laboratoriumparameters) van andere neurologische aandoeningen die kunnen lijken op MS, waaronder, maar niet beperkt tot, acute gedissemineerde encefalomyelitis (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), neuromyelitis optica of neuromyelitis optica spectrumstoornissen; en elke neurologische (anders dan MS), somatische of metabole aandoening die de hersenfunctie of normale cognitieve of neurologische ontwikkeling kan verstoren

In geval van een ADEM-achtige verschijning van het eerste MS-recidief is een tweede recidief met duidelijke MS-achtige kenmerken vereist.

- * Patiënten die bij de screening aquaporine-4-positief en/of myeline oligodendrocyten glycoproteïne antilichaampositief zijn
- * Klinische of laboratoriumbevindingen bij de eerste presentatie, niet typisch voor MS, zoals tekenen van infectie; tekenen van encefalopathie zoals verwardheid, stuip trekking, verminderd bewustzijn.
- * Afwijkende bevindingen in het cerebrospinaal vocht (CSF) bij eerste presentatie van MS. Eiwit > 100 mg/dl. Pleocytose > 50 cellen/mm³. Aanwezigheid van neutrofielen of eosinofielen boven het normale referentiebereik per lokaal laboratorium, of atypische cellen.

Opmerking: CSF-staalname is niet verplicht bij de screening en kan naar goeddunken van de onderzoeker gedaan worden voor bevestiging van de diagnose van pediatrische RRMS

- * Atypische MRI-bevindingen: ADEM-achtige presentatie van laesies; laesies op een atypische locatie voor MS; bilaterale optische neuritis; uitgebreide ruggenmerglaesies (≥ 3 spinale segmenten)
- * Significante ongecontroleerde somatische ziekten of een andere significante aandoening die kan verhinderen dat de patiënt aan de studie deelneemt
- * Gekende actieve bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële of andere infectie, met uitzondering van schimmelinfectie van nagelbedden
- * Infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met IV-anti-infectiemiddelen nodig is binnen 4 weken voorafgaand aan het bezoek van dag 1 of orale anti-infectiemiddelen binnen 2 weken voorafgaand aan het bezoek van dag 1
- * Voorgeschiedenis of gekende aanwezigheid van recidiverende of chronische infectie (bijv. hiv, syfilis, tuberculose)
- * Ontvangst van elk type vaccin (b.v. levend, verzwakt vaccin, niet levend) binnen 6 weken voorafgaand aan de toewijzing van de behandeling. Het vaccinatiedossier van de patiënt en de noodzaak tot vaccinatie moeten zorgvuldig worden doorgenomen (geplande vaccinaties moeten ten minste 6 weken voorafgaand aan de toediening van ocrelizumab zijn voltooid, volgens de lokale richtlijnen).
- * Voorgeschiedenis of huidig (lokaal laboratoriumonderzoek) bewijs van klinisch significante coagulatiestoornissen (bv. elke coagulatiestoornis waarvoor behandeling nodig is)
- * Perifere veneuze toegang die IV-toediening en veneuze bloedafname, zoals

vereist volgens het studieprotocol, uitsluit

- * Onvermogen om een MRI-scan te maken (bijv. als gevolg van gewicht, claustrofobie, overgevoeligheid voor gadolinium, cochleaire implantaten, aanwezigheid van vreemde stoffen in het oog of intracraniële vaatklappen)
- * Mondbeugels die de MRI-beeldvorming verstoren
- * Voorgeschiedenis van kanker, inclusief vaste tumoren, hematologische maligniteiten en carcinoma in situ (uitgezonderd basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen van de huid die weggesneden en genezen zijn)
- * Momenteel actief alcohol- of drugsmisbruik of voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Exclusiecriteria gerelateerd aan de algemene gezondheid specifiek voor behandeling met fingolimod

Patiënten die aan de volgende algemene gezondheidsgerelateerde criteria specifiek voor behandeling met fingolimod voldoen, worden uitgesloten van opname in de studie (zie voor meer informatie ook de voorschrijfinformatie):

- * Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie, herhaalde syncope, significante QT-verlenging (gecorrigeerd QT-interval [QTc] > 460 msec [pediatrische vrouw] > 450 msec [pediatrische man]), patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypokaliëmie of congenitale QT-verlenging, en ongecontroleerde hypertensie
- * Patiënten die in de voorafgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval, gedecompenseerd hartfalen (waarvoor behandeling met een ziekenhuisopname nodig is) of hartfalen klasse III/IV van de New York Heart Association hadden
- * Patiënten met ernstige hartritmestoornissen die antiaritmische behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III antiaritmische geneesmiddelen
- * Patiënten met tweedegraads Mobitz type II atrioventriculair (AV) blok of derdegraads AV-blok, sick-sinus syndroom, of sino-atriaal hartblok
- * Patiënten met een QTc-interval van ≥ 500 msec bij de baseline
- * Aanwezigheid van macula-oedeem
- * Aanwezigheid van longaandoeningen, zoals bepaald door de onderzoeker, waaronder ernstige astma, gedefinieerd volgens de uniforme definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie van 2010 voor ernstige astma (Bousquet et al. 2010)
- * Voorgeschiedenis van elk type epileptische aanval(len) evenals psychogene niet-epileptische aanval(len) in de afgelopen 12 maanden vóór de screening
- * Patiënten met een van de volgende leveraandoeningen
- * Chronische lever- of galziekte, acute of chronische pancreatitis, met uitzondering van het syndroom van Gilbert
- * Leverenzymen, volgens de criteria in de exclusiecriteria in verband met laboratoriumbevindingen

Exclusiecriteria gerelateerd aan medicatie

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria gerelateerd aan medicatie, worden uitgesloten van opname in de studie:

- * Voorgeschiedenis van een ernstige allergische of anafylactische reactie op gehumaniseerde of muriene monoklonale antilichamen (monoclonal antibodies, MAbs) of gekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van de ocrelizumab-oplossing
- * Contra-indicaties voor of intolerantie voor orale of IV-corticosteroïden, antihistaminica of antipyretica volgens de plaatselijke bijsluiter, waaronder de volgende:
 - * psychose niet goed gecontroleerd door een behandeling
 - * overgevoeligheid voor een van de bestanddelen
- * Behandeling met gelijk welk experimenteel middel binnen 24 weken voor de screening of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat het langst duurt (of langer indien vereist voor de farmacodynamische actie van het geneesmiddel)
- * Eerdere behandeling met B-cel-gerichte behandelingen (bijv. rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, atacicept, belimumab of ofatumumab)
- * Eerdere behandeling met alemtuzumab, anti-CD4, cladribine, mitoxantron, daclizumab, laquinimod, totale bestraling van het lichaam of beenmergtransplantatie
- * Behandeling met cyclofosfamide, azathioprine, mycofenolaatmofetil, cyclosporine, of methotrexaat binnen 24 maanden voorafgaand aan toewijzing van de behandeling
- * Behandeling met natalizumab binnen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
- * Behandeling met teriflunomide binnen 24 weken voorafgaand aan toewijzing van de behandeling of 4 weken voorafgaand aan de toewijzing van de behandeling als een versnelde eliminatieprocedure is voltooid (met bevestiging van de geneesmiddelplasmaspiegel van $< 0,02$ mg/ml)
- * Eerdere behandeling met fingolimod
- * Behandeling met een andere S1P-receptormodulator (bijv. BAF312/siponimod) binnen 24 weken voorafgaand aan toewijzing van de behandeling
- * Behandeling met dimethylfumaraat binnen 4 weken voorafgaand aan toewijzing van behandeling en $<$ lymfocytentellingondergr

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 3

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Fingolimod

Generieke naam: Gilenya

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ocrelizumab

Generieke naam: Ocrevus

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
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
CTIS	CTIS2023-506516-40-00
EudraCT	EUCTR2020-004128-41-NL
CCMO	NL78016.028.21

Resultaten

Totaal aantal deelnemers: 0

Samenvatting resultaten

Trial never started