

Een open-label, eenarmig, 4-jaar onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab te beoordelen bij patiënten met progressieve multiple sclerose

Gepubliceerd: 27-02-2018 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506429-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab beoordelen bij patiënten met PMS.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56383

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONSONANCE / MN39159

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

ms, multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Ocrelizumab, Open-label, Progressieve Multiple Sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de werkzaamheid van ocrelizumab te bepalen bij patiënten met PMS. Zie sectie 2 van het protocol voor verdere informatie.

Secundaire uitkomstmaten

- De werkzaamheid van ocrelizumab bepalen bij patiënten met PMS door het gebruik van een range van patient-relevante metingen en resultaten van beeldvorming
- De veiligheid en verdraagbaarheid van ocrelizumab in PMS patiënten onderzoeken.

Zie sectie 2 van het protocol voor verdere informatie (tabel 1).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bewijs van vermindering van ziekte verergering in progressieve vormen van MS blijft schaars, met name in patiënten met PPMS. Het vertragen of het stoppen van de progressie in de beperking van het functionele vermogen en van de verergering van de invaliditeit is een belangrijk doel in met PPMS gediagnostiseerde patiënten.

Het is bewezen in de fase 3 ORATORIO studie (NCT01194570) dat ocrelizumab significant de klinische invaliditeit uitkomsten vermindert in PPMS patiënten, alsook de MRI metingen voor ziekte, in vergelijking met placebo.

Echter, er is een nood om de effectiviteit van ocrelizumab te onderzoeken, om het verloop van de complete spectrum van progressieve MS (PMS) te beïnvloeden. Hier worden PPMS en SPMS inbegrepen, dat zijn het voornaamste doel van deze studie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506429-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab beoordelen bij patiënten met PMS.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, multicenter, open-label, single-arm onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met PMS. De eerste dosis ocrelizumab zal worden toegediend als een initiële dosis van 2 300-mg infusies (600 mg totaal) in 250 ml 0,9% natriumchloride gegeven in 14 dagen (d.w.z. dag 1 en 15), gevolgd door een 600-mg infusie in 500 ml 0,9% natriumchloride elke 6 maanden voor de onderzoeksduur.

Er zullen 900 patiënten geïnccludeerd worden in deze studie. De verhouding tussen relapsing onset MS patiënten met PMS criteria volgens Lublin et al. 2014 en PPMS patiënten wordt 1:1. Patiënten worden elke 24 weken beoordeeld op effectiviteit en veiligheid. Het onderzoek zal bestaan uit de volgende periodes:

- Screening periode: tot 4 weken.
- Behandeling periode: open-label behandelingsperiode van 192 weken.
- Een follow-up periode van 48 weken, tenzij ze voortijdig binnen in de behandelingsperiode van 192 weken hun consent intrekken; dan komen ze niet in de follow-up periode voor safety.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan deze studie zullen behandeld worden met ocrelizumab, volgens het studie-specifieke schema zoals beschreven in bijlage 1 (schedule of assessments) van het protocol. Na de eerste dosering, die over 2 giften wordt verdeeld met een tussenpose van 14 dagen, krijgen patiënten in 192 weken tijd 8 keer studie medicatie toegediend.

Inschatting van belasting en risico

PML

PML is een belangrijk potentieel risico voor ocrelizumab en het is alleen gemeld bij ocrelizumab waarbij het risico op PML al bestond, met name door

eerdere behandeling met immunosuppressiva (bijv. Natalizumab of fingolimod). In al deze PML-gevallen werd de causaliteit met ocrelizumab niet plausibel geacht.

Overgevoeligheidsreacties (allergische reacties)

Tot nu toe zijn er geen allergische reacties op ocrelizumab gemeld, maar deze reacties kunnen optreden en de symptomen hiervan zijn mogelijk moeilijk te onderscheiden van infusiegerelateerde reacties.

Verminderde werkzaamheid van bepaalde vaccins

Het verlagen van het aantal B-cellen kan bij sommige patiënten de bescherming verminderen die door bepaalde vaccins wordt geboden. Het is op dit moment niet bekend of ocrelizumab dit effect heeft. Zolang de patiënt aan dit onderzoek deelneemt, mag hij/zij geen vaccinaties krijgen zonder dit eerst met de arts te bespreken. Als een vaccinatie nodig wordt geacht, zal de patiënt na de vaccinatie ten minste 6 weken moeten wachten voordat hij/zij de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel krijgt toegediend. Vaccinaties met een levend of levend verzwakt vaccin (met behulp van een verzwakte vorm van de ziektekiem, bijvoorbeeld BCG tegen tuberculose of vaccin tegen gele koorts) worden niet aangeraden tijdens de behandeling met ocrelizumab.

Verhoogd risico op kanker

Er kan een verhoogd risico op kanker bestaan bij ocrelizumab. In gecontroleerde onderzoeken bij multiple sclerose, kwamen kankervormen, inclusief borstkanker, vaker voor bij met ocrelizumab behandelde patiënten; de frequentie is echter binnen de frequentie van kanker in de patiëntenpopulatie met multiple sclerose.

Neutropenie

Bij sommige patiënten die voor MS met ocrelizumab werden behandeld is melding gemaakt van neutropenie. Dit had geen medische gevolgen en hiervan is niet bevestigd dat het verband hield met ocrelizumab.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Kunnen aan studie protocol voldoen, volgens de onderzoeker.
- Leeftijd 18-65 jaar, inclusief.
- Een definitieve diagnose van PMS (volgens de gereviseerde McDonald 2010 criteria for PPMS or Lublin et al. 2014 criteria for PMS)
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) $\leq 6,5$ bij screening.
- Hebben gedocumenteerd bewijs van invaliditeitsprogressie onafhankelijk van terugvalactiviteit op elk moment in de 2 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek. In het geval dat terugval(len) zich in de afgelopen 2 jaar hebben voorgedaan, zal progressie van de invaliditeit moeten worden beschouwd als onafhankelijk van de terugvalactiviteit volgens het oordeel van de behandelende arts.
- Voldoen aan ten minste één van de 21 criteria voor het beoordelen van het bewijs van progressie van invaliditeit, onafhankelijk van de terugvalactiviteit in de afgelopen 2 jaar, met behulp van de checklist van progressie van invaliditeit vóór de baseline scoresysteem.
- Ervaring hebben met het gebruik van een smartphone en met het verbinden van een smartphone naar een Wi-Fi netwerk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- *Relapse-remitting* multiple sclerose (RRMS) bij screening.

- Onvermogen om een kernspintomografie (MRI) te voltooien
- Gadolinium (Gd) intolerantie
- Bekende aanwezigheid van andere neurologische aandoeningen, inclusief maar niet beperkt tot:
 - Geschiedenis van ischemische of hemorragische aandoeningen van de hersenen of het ruggenmerg.
 - Geschiedenis of bekende aanwezigheid van een tumor in het centraal zenuwstelsel (CNS) of ruggenmerg.
 - Geschiedenis of bekende aanwezigheid van mogelijke metabolische oorzaken van myelopathie.
 - Geschiedenis of bekende aanwezigheid van infectiegevallen van myelopathie.
 - Geschiedenis van genetisch geërfde progressieve CNS degeneratieve aandoening. Neuromyelitis optica.
 - Geschiedenis of bekende aanwezigheid van systemische autoimmune aandoeningen die mogelijk kunnen leiden tot een progressieve neurologische ziekte.
 - Geschiedenis van ernstig, klinisch significant hersen- of ruggenmergletsel.
- Exclusies gerelateerd aan algemene gezondheid:
 - Zwangerschap
 - Borstvoeding gevend
 - Elke bijkomende ziekte die chronische behandeling met systemische corticosteroïden of immunosuppressieve vereisen tijdens de duur van het onderzoek.
 - Geschiedenis van of huidig actieve primaire of secundaire immunodeficiëntie.
 - Geen perifere veneuze toegang.
 - Significante of ongecontroleerde somatische aandoening of elke andere significante ziekte waardoor de patiënt niet kan deelnemen aan het onderzoek.
 - Actieve infecties moeten behandeld en opgelost worden voor de eerste toediening van Ocrelizumab
 - Patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand totdat de aandoening verdwijnt.
 - Patiënten met bekende maligniteiten of die actief worden gecontroleerd op terugkomst van maligniteit
 - Patiënten die bevestigde progressieve multifocale leukoencephalopathy (PML) hebben of hebben gehad.

Uitsluitingen met betrekking tot laboratoriumbevindingen

Elke abnormale screeninglaboratoriumwaarde die klinisch relevant is, moet slechts eenmaal opnieuw worden getest om een **progressieve of ongecontroleerde onderliggende aandoening uit te sluiten. De laatste waarde vóór randomisatie moet voldoen aan studiecriteriën.

- Positieve screeningstests voor hepatitis B: alle patiënten moeten worden getest op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) en hepatitis B-kernantilichaam (totaal HBcAb).
 - o Als HBsAg positief is, komt de patiënt niet in aanmerking
 - o Als HBsAg negatief is en HBcAb positief is, moet hepatitis B-virus (HBV) DNA worden gemeten door polymerasekettingreactie (PCR)
- * Als HBV-DNA positief is, komt de patiënt niet in aanmerking

* Als HBV-DNA negatief is, komt de patiënt in aanmerking en moet HBV-DNA (via PCR) elke 24 weken worden herhaald.

o Als HBsAg en HBcAb beide negatief zijn, komt de patiënt in aanmerking.

Opmerking: Hepatitis B-virusserologieën gemeten met behulp van op biotine gebaseerde immunotesten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd bij MS-patiënten die een hoge dosis biotine gebruiken, omdat bij deze patiënten vals-positieve meldingen zijn gedaan. Bij deze patiënten wordt een biotinevrije immunoassay aanbevolen; indien niet beschikbaar, moet een geschikte correctietechniek worden toegepast.

- CD4-telling <250 cellen / μ L

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < $1,0 \times 10^3$ / μ L

- Aspartaat aminotransferase (AST) / serum glutamine oxaloazetische transaminase (SGOT) of alanine aminotransferase (ALT) / serum glutamine pyruvische transaminase (SGPT) $\geq 3,0 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)

Let op: op basis van lokale ethische commissies of vereisten van de nationale bevoegde autoriteit kunnen aanvullende diagnostische tests vereist zijn voor geselecteerde patiënten of geselecteerde centra om tuberculose, de ziekte van Lyme, HTLV-1-geassocieerde myelopathie (HAM) uit te sluiten, immunodeficiëntiesyndroom (AIDS), hepatitis te verwerven C-virusinfectie (HCV), SARS-CoV-2, erfelijke aandoeningen, bindweefselaandoeningen of sarcoïdose. Andere specifieke diagnostische tests kunnen worden aangevraagd wanneer dit door de onderzoeker noodzakelijk wordt geacht.

Uitsluitingen met betrekking tot medicijnen

Absolute uitsluitingen:

- Eerdere behandeling met Ocrelizumab

- Overgevoeligheid voor ocrelizumab of voor één van de hulpstoffen.

- Eerdere behandeling met op B-cellen gerichte therapieën (d.w.z. atacicept, tabalumab, belimumab, ofatumumab of obinutizumab). Vorige behandeling met rituximab is toegestaan zolang de laatste dosis is toegediend meer dan 6 maanden vóór de ocrelizumab infuus EN als de stopzetting was het gevolg van bijwerkingen of immunogeniciteit EN als de B-celniveaus voorafgaand aan de screening boven de ondergrens van normaal (LLN) lagen.

- Elke eerdere behandeling met alemtuzumab (Campath / Mabcampath / Lemtrada), totale bestraling van het lichaam of beenmergtransplantatie.

- Eerdere behandeling met natalizumab waarbij PML niet is uitgesloten volgens het specifieke algoritme in genoemd in het protocol

- Contra-indicaties voor of intolerantie voor orale of intraveneuze (IV) corticosteroïden, inclusief methylprednisolon toegediend IV, volgens het landlabel, waaronder:

a) Psychose nog niet gecontroleerd door een behandeling.

b) Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.

Relatieve uitsluitingen:

2 weken voorafgaand aan screening: eerdere behandeling met siponimod.

4 tot 8 weken voorafgaand aan screening:

- Systemische corticosteroïdtherapie binnen 4 weken voorafgaand aan screening

- Alle vaccins moeten ten minste 6 weken vóór de eerste infusie van ocrelizumab worden gegeven, behalve als lokale regelgeving een korter interval toestaat. Levende / levende verzwakte vaccins moeten worden vermeden tijdens de behandeling en de veiligheids follow-up totdat B-cellen perifeer zijn gevuld.
 - Vorige behandeling met daclizumab in de afgelopen 8 weken.
 - Behandeling met fampridine / dalfampridine (Fampyra®) / Ampyra®) of andere symptomatische MS-behandeling, tenzij bij stabiele dosering gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan screening. Waar mogelijk moeten patiënten gedurende de behandelingsperiode stabiele doses blijven gebruiken.
 - Vorige behandeling met fingolimod of ozanimod in de afgelopen 8 weken voorafgaand aan screening (er kan een andere uitwasperiode worden gebruikt bij het overschakelen van fingonimod of ozanimod naar ocrelizumab).
- 12 weken voorafgaand aan screening:
- Vorige behandeling met natalizumab in de afgelopen 12 weken voorafgaand aan screening. (Er kan een andere uitwasperiode worden gebruikt wanneer wordt overgeschakeld van natalizumab naar ocrelizumab. Er moet een beoordeling worden gemaakt om het risico op terugkeer van MS-ziekteactiviteit in evenwicht te brengen met mogelijke additieve immunosuppressieve effecten van elk geneesmiddel.)
 - Vorige behandeling met azathioprine, cyclofosfamide, mycophenolaatmofetil of methotrexaat in de afgelopen 12 weken voorafgaand aan screening.
 - Behandeling met teriflunomide in de afgelopen 12 weken. De uitwasperiode kan verkort worden indien een versnelde eliminatieprocedure wordt uitgevoerd vóór het screeningsbezoek.
- 24 weken voorafgaand aan screening:
- Behandeling met een onderzoeksagent binnen 24 weken na screening (bezoek 1) of vijf halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel (welke het langst is) of behandeling met experimentele procedures voor MS (bijv. Behandeling voor chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie) binnen 24 weken van screening (bezoek 1).
- 96 weken voorafgaand aan screening:
- Vorige behandeling met mitoxantron, cyclosporine of cladribine in de afgelopen 96 weken.

Uitsluitingen voor deelnemers aan de OCT beoordelingen

- Patiënten met klinisch relevante oculaire pathologieën, die mogelijk interfereren met klinische en instrumentele evaluaties.

Uitsluitingen voor patiënten die meedoen aan de Motor Evoked Potentials (MEP)

- Geschiedenis van a

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:	03-07-2018
Aantal proefpersonen:	41
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-506429-13-00
EudraCT	EUCTR2017-001313-93-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03523858
CCMO	NL64650.056.18