

Een open-labelonderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab te beoordelen bij patiënten met *relapsing-remitting* multiple sclerose die een suboptimale respons vertonen op een adequate kuur met ziektemodificerende behandeling

Gepubliceerd: 01-06-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab evalueren bij patiënten met RRMS, die een suboptimale respons vertonen op een adequate kuur met ziektemodificerende behandeling.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45923

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CASTING / MA30005

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 3b, ocrelizumab, open label, relapsing remitting multiple sclerosis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

WERKZAAMHEID DOELSTELLING

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de werkzaamheid van ocrelizumab 600 mg intraveneus (IV) toegediend elke 24 weken te bepalen op basis van het volgende eindpunt:

- Percentage van de patiënten die geen tekenen van de ziekte-activiteit hebben (NEDA, volgens het protocol gedefinieerd events) tijdens een 96-weekse periode.

De magnetische resonantie beeldvorming (MRI) activiteit wordt berekend op basis van gebeurtenissen vanaf week 8 (basislijn reset) als het geneesmiddel volledig actief is.

De definitie van een protocol gedefinieerde gebeurtenis van ziekteactiviteit is het optreden van tenminste één van de volgende criteria tijdens het gebruik van ocrelizumab:

* -Een terugval zoals hieronder gedefinieerd**

* -24 weken bevestigde progressie van mobiliteit gebaseerd op verhogingen van de Expanded Disability Status Scale (EDSS) tijdens de behandeling met

ocrelizumab

* -Een T1 gadolinium (Gd) -Enhanced laesie na week 8 *

-Een nieuwe en / of vergroten T2 hyperintense laesie op MRI na week 8

vergeleken met de MRI van week 8

**Een protocol gedefinieerde MS terugval is een optreden van nieuwe of verergering van neurologische symptomen te wijten aan MS, dat voldoet aan de volgende criteria:

* -De symptomen moeten > 24 uur aanhouden en mogen niet toe te schrijven zijn aan verstorende klinische factoren (zoals koorts, infectie, letsel, bijwerkingen van medicijnen)

* -Symptomen worden voorafgegaan door neurologische stabiliteit gedurende ten minste 30 dagen

* -De symptomen moeten gepaard gaan met nieuwe objectieve neurologische verslechtering bepaald met een tijdige EDSS / functionele systeem Score (FSS) beoordeling, in overeenstemming met een toename van ten minste:

* ** 0,5 punten op EDSS-schaal

* *of * 2 punten op een van de volgende FSS

schalen: piramidaal, ambulation, cerebellum, hersenstam, sensorisch of zicht

* *of * 1 punt op twee of meer van de volgende

FSS schalen: piramidaal, ambulation, cerebellum, hersenstam, sensorische of zicht

VEILIGHEIDSDOELSTELLING

De veiligheidsdoelstelling voor deze studie is de veiligheid en verdraagbaarheid van ocrelizumab 600 mg IV toegediend elke 24 weken te evalueren op basis van de volgende eindpunten:

- Hoeveelheid en de aard van de bijwerkingen
- Wijzigingen in de vitale functies, fysieke en neurologisch onderzoek, klinisch laboratorium resultaten, lokaal beoordeeld MRI voor de veiligheid (niet-MS CNS pathologie) en co-medicatie (inclusief pre-medicijnen en medicijnen die worden gebruikt tijdens en na ocrelizumab toediening).

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid van ocrelizumab 600 mg IV toegediend elke 24 weken op basis van de volgende eindpunten evalueren:

- Het aantal patiënten vrij van een protocol gedefinieerde geval van ziekte-activiteit gedurende een periode van 24 weken en een periode van 48 weken
- de tijd tot eerste protocol gedefinieerde geval van ziekte-activiteit
- verandering in EDSS vanaf baseline tot week 96
- Proportie patiënten die, over een 96-weekse periode, Confirmed Disability Improvement (CDI) Confirmed Disability Progression (CDP) of stabiele ziekte heeft (dat wil zeggen noch CDI noch CDP).
- Aantal protocol gedefinieerde terugvallen in week 96 op jaarbasis
- De tijd tot aan het begin van het eerste protocol gedefinieerde terugval
- De tijd tot aan het begin van de 24 weken CDP *
- De tijd tot aan het begin van de eerste nieuwe en / of vergroting T2 laesie
- Totaal aantal T1 Gd-versterkte laesies gedetecteerd door de hersenen MRI in de weken 24, 48 en 96

- Verandering in totaal T2 laesie volume gedetecteerd door de hersenen MRI vanaf de basis lijn visite tot week 96
- Volume en aantal nieuw en/of vergroten T2 hyperintense laesie vanaf de basis lijn visite tot weken 24, 48 en 96
- Verandering in T1 hypo-intense volume van baseline tot weken 48 en 96
- Verandering in de hersenen volume van de uitgangswaarde gemeten in de weken 24, 48 en 96
- Verandering vanaf de basislijn visite in cognitieve prestaties in week 48 en week 96, zoals gemeten middels de BICAMS (Brief International Cognitive Assessment voor Multiple Sclerose)

VERKENNENDE EFFICACY DOELSTELLINGEN

De verkennende doelstelling voor werkzaamheid van deze studie is om de effectiviteit van ocrelizumab 600 mg IV gegeven om de 24 weken verder te beoordelen door het monitoren van de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO) met betrekking tot de kwaliteit van leven (KvL), tevredenheid over de behandeling en andere eindpunten of analysest:

- * Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS) -29 (MS-specifieke KvL vragenlijst)
- * Ttevredenheids vragenlijst voor de behandeling met medicatie (TSQM II)
- * Patiënt gerapporteerde uitkomst: SymptoMScreen
- * MRI en klinische resultaten bij 6 maanden en 1 jaar
- * Voorspellers van NEDA en associatie tussen NEDA en handicap of andere werkzaamheidheids parameters
- * De ernst van de terugval (ziekenhuisopname voor MS-relaps, gebruik van

corticosteroïden, de resterende handicap)

* Tewerkstellingsstatus (WPAI)

* Deel van de patiënten die NEDA hebben, volgens het protocol gedefinieerd

gebeurtenissen tijdens een 96-weekse periode en vanaf de baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab te onderzoeken bij patiënten met 'relapsing remitting' multiple sclerose (RRMS) die een suboptimale respons vertonen op een adequate kuur met ziektemodificerende behandeling. Men spreekt van 'relapsing remitting' omdat deze vorm van MS gepaard gaat met aanvallen ('relapse') van ziekteverschijnselen en vervolgens weer een herstelfase ('remitting').

Ocrelizumab, is een recombinant gehumaniseerd antilichaam dat zich hecht aan B-cellen, waarvan wordt aangenomen dat ze een rol spelen bij MS.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab evalueren bij patiënten met RRMS, die een suboptimale respons vertonen op een adequate kuur met ziektemodificerende behandeling.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, multicenter, open-label onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van ocrelizumab bij patiënten met RRMS die een suboptimale respons geven op een adequate kuur met ziektemodificerende behandeling. De eerste dosis ocrelizumab worden toegediend als twee 300-mg infusies (600 mg totaal) gegeven in 14 dagen tijd (d.w.z. dag 1 en 15), gevolgd door een 600-mg infusie elke 24 weken voor de onderzoeksduur.

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 96 weken (laatste dosis toegediend in week 72)

* -Een follow-up periode van ten minste 2 jaar, die onafhankelijk is van de voorgaande ziektemodificerende behandeling

Follow-up Periode: Patiënten die de behandeling vroegtijdig staken zullen worden gevolgd gedurende ten minste 96 weken na de laatste infusie van het onderzoeksgeneesmiddel. Patiënten die de 96 weken behandeling periode voltooien en, die in overleg met hun behandelend neuroloog, besluiten niet verder te gaan in een aparte lange termijn extensie (LTE) studie zullen worden gevolgd gedurende ten minste 96 weken na het einde van de behandeling periode.

Patiënten bij wie het B-cellen aantal te laag is na 96 weken van de follow-up periode zullen continueren met bezoeken om de 24 weken, en telefonische contacten om de 8 weken, totdat het B-cellen aantal weer normaal is (Langdurig B-cel monitoring). Als de patiënten andere B-cel gerichte therapieën ondergaan, dan zal de follow-up periode worden gestopt bij 96 weken, ongeacht hun B-cel telling.

Een gestructureerd telefonisch interview zal door het ziekenhuis personeel om de 8 weken tussen de studiebezoeken worden uitgevoerd tijdens de behandeling en follow-up. Dit om informatie te verzamelen en eventuele veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt te identificeren, wat een ongepland bezoek rechtvaardigd.

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: screening through the end of treatment period) en 2 (follow-up schedule of assessments) van het protocol. Patiënten krijgen in 2 jaar tijd 4 keer studie medicatie toegediend waarbij de eerste dosering over 2 giften wordt verdeeld met een tussenpose van 14 dagen.

Inschatting van belasting en risico

PML

PML is een belangrijke potentiële risico voor ocrelizumab. Het is enkel gemeld bij ocrelizumab bij reeds aanwezige PML risico, en kwam met name voor vanwege een eerdere behandeling met natalizumab.

OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

Geen overgevoeligheidsreacties op ocrelizumab werden gemeld in de gecontroleerde klinische studies.

Overgevoeligheid is moeilijk te onderscheiden van infusie gerelateerde reacties (IRR's) in termen van symptomen. Een overgevoeligheidsreactie kan tijdens een infusie optreden, maar meestal niet tijdens de eerste infusie. Voor de daaropvolgende infusies, zou meer ernstige symptomen, of nieuwe ernstige symptomen, kunnen wijzen op een mogelijke overgevoeligheidsreactie. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed tijdens de infusie, moet de infusie onmiddellijk en definitief worden stopgezet. Patiënten met bekende IgE

gemedieerde overgevoeligheid voor ocrelizumab mogen niet worden behandeld.

VERSTOORDE RESPONS OP VACCINATIE

De mate van aantasting van de B-cel-afhankelijke humorale immuunreactie op de neo-antigenen en polysaccharide antigenen en de klinische relevantie zijn onbekend bij patiënten met MS.

Na behandeling met ocrelizumab gedurende 2 jaar, was het aandeel van de patiënten met positieve antilichaamtiter tegen *S. pneumoniae*, bof, rubella en varicella over het algemeen gelijk als het aandeel van de patiënten bij aanvang. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van vaccinatie bij patiënten die ocrelizumab hebben gehad. Artsen wordt aangeraden de immunisatie status van patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met ocrelizumab te reviewen. Patiënten die een vaccinatie nodig hebben, moeten deze ten minste 6 weken krijgen voorafgaand aan de start van ocrelizumab.

De veiligheid van immunisatie met levende of levend-verzwakt virus, na ocrelizumab therapie is niet onderzocht en vaccinatie met levende verzwakte of levende vaccins wordt niet aanbevolen als B-cellen zijn uitgeput.

MALIGNITEITEN WAARONDER BORSTKANKER

In gecontroleerde onderzoeken bij multiple sclerose kwamen kankervormen, inclusief borstkanker, vaker voor bij met ocrelizumab behandelde proefpersonen. De frequentie ligt echter binnen de frequentie van kanker in de patiëntenpopulatie met multiple sclerose. Proefpersonen zouden de lokale standaard screeningspraktijken voor borstkanker moeten volgen.

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.

BIJWERKINGEN DIE VERBAND HOUDEN MET HET GEBRUIK VAN CORTICOSTEROÏDEN

Vóór elk infuus met het onderzoeksmiddel krijgt de proefpersoon een lage dosis methylprednisolon toegediend, via een infuus in een ader. Dit verkleint namelijk de kans dat de proefpersoon last krijgt van overgevoeligheidsreacties op het infuus met het onderzoeksmiddel (infusiegerelateerde reacties). Als corticosteroïden in een hoge dosering worden gebruikt, kunnen ze bijwerkingen veroorzaken. Voorbeelden daarvan zijn verhoogde bloeddruk, stemmingsveranderingen, verminderde weerstand tegen infecties, en avasculaire necrose van de heup.

BIJWERKINGEN DIE VERBAND HOUDEN MET HET GEBRUIK VAN ANTIHISTAMINICA

Afhankelijk van het type antihistamine dat de proefpersoon krijgt, kan hij/zij bepaalde tijdelijke bijwerkingen krijgen. Voorbeelden daarvan zijn sufheid, misselijkheid, hoofdpijn, droge mond en allergische reacties zoals huiduitslag.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

- Leeftijd 18-55 jaar, inclusief
- Een ziekte duur van <10 jaar, vanaf het eerste symptoom. Als de datum van het eerste symptoom onbekend is, dan dient de diagnose van RRMS $\leq$ 5 jaar te zijn, bevestigd volgens de herziene McDonald 2010 criteria
- - Behandeling met niet meer dan twee eerdere disease modifying behandelingen (DMT) en de stopzetting van de meest recente DMT was te wijten aan een gebrek aan werkzaamheid
- Suboptimale ziektebestrijding, terwijl op een DMT

- EDSS van 0,0-4,0, inclusief, bij screening
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord gaan met het gebruik van aanvaardbare anticonceptie methode tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de studie drug

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Secundair progressieve multiple sclerose (SPMS) of een voorgeschiedenis van primaire progressieve of progressieve relapsing MS
 - Onvermogen om een **MRI te voltooien
 - Bekende aanwezigheid van andere neurologische aandoeningen
- Exclusie criteria gerelateerd aan algemene gezondheid
- Eventuele bijkomende ziekte die chronische behandeling met systemische corticosteroïden of immunosuppressiva vereisen tijdens de duur van het onderzoek
 - Geschiedenis van of huidig actief primaire of secundaire immunodeficiëntie
 - Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op gehumaniseerd -of muizen monoklonale antilichamen
 - Geschiedenis van opportunistische infecties
 - Geschiedenis van of bekende aanwezigheid van terugkerende of chronische infectie
 - Geschiedenis van maligniteiten
 - Congestieve hartfalen
 - Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel, mycobacteriële infectie of andere infectie, uitgezonderd schimmelinfectie van nagelbed
- Uitsluitingscriteria gerelateerd aan Medicijnen:
- De ontvangst van een levend vaccin of verzwakt levend vaccin binnen 6 weken voor de basislijn bezoek
 - Behandeling met enig experimenteel middel binnen 24 weken voor screening (Bezoek 1) of vijf halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel (als dat langer is) of behandeling met enige experimentele procedures voor MS
 - Contra-indicaties of intolerantie voor orale of IV corticosteroïden, afhankelijk van het land label, met inbegrip van a) Psychose nog niet gecontroleerd door een behandeling; b) Overgevoeligheid voor de bestanddelen
 - Vorige behandeling met B-cel gerichte therapieën (dat wil zeggen, rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab of ofatumumab)
 - Systemische corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan de screening
 - Eventuele eerdere behandeling met alemtuzumab (Campath / MabCampath / Lemtrada), cladribine, mitoxantron, daclizumab, laquinimod, total body bestraling of beenmergtransplantatie
 - De behandeling met cyclofosfamide, azathioprine, mycofenolaatmofetil, ciclosporine of methotrexaat
 - Vorige behandeling met natalizumab, tenzij natalizumab werd gestaakt vanwege de aanhoudende anti-natalizumab-antilichamen
 - Behandeling met IV immunoglobuline (Ig) binnen 12 weken voorafgaand aan basislijn
 - Vorige behandeling met investigational MS DMT die nog niet goedgekeurd was bij screening

Uitsluitingscriteria op basis van Laboratorium bevindingen:

- Positieve serum * humaan choriongonadotrofine (hCG), gemeten bij de screening
- Een positief test op hepatitis B (hepatitis B oppervlakteantigeen [HBsAg] positief of positief hepatitis B kern antilichaam [totaal HBcAb] bevestigd door een positieve viraal DNA polymerase kettingreactie [PCR]) of hepatitis C (HepCAb)
- Lymfocyten onder de ondergrens van normaal (LLN)
- CD4 <250 / μ l
- Aspartaataminotransferase (AST) / serum glutaminezuur oxaalazijnzuur transaminase (SGOT) of alanineaminotransferase (ALT) / serum glutaminezuur pyrodruivenzuur transaminase (SGPT) > = 3,0 x de bovengrens van normaal (ULN)
- Aantal trombocyten <100.000 / μ l (<100 × 10⁹ / l)
- ANC <1,0 × 10³ / μ l

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2017
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ocrelizumab
Generieke naam:	ocrelizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2017
Soort:	Amendement
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:	21-12-2018
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
EudraCT	EUCTR2015-005597-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02637856
CCMO	NL57336.056.16