

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van BIIB033 in verschillende doseringen bij proefpersonen met vormen van multiple sclerose die gepaard gaan met terugvallen wanneer het gelijktijdig met Avonex® wordt gebruikt

Gepubliceerd: 10-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van BIIB033 bij proefpersonen met actieve recidiverende MS, wanneer het gelijktijdig met Avonex® wordt gebruikt. Secundaire doelen: Secundaire doelen van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

MS met terugvallen, recidiverende vormen van multiple sclerosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BII033, Interferon beta-1a, Recidiverende Multiple Sclerose, remyelinisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Het percentage proefpersonen met een bevestigde verbetering van het neurofysische en/of cognitieve functioneren gedurende 72 weken (ongeveer 18 maanden) van behandeling, zoals afgemeten aan een samengesteld eindpunt bestaande uit de Expanded Disability Status Scale (EDSS), Timed 25-Foot Walk (T25FW), 9-Hole Peg Test (9HPT), en de (3 seconden) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).

Verbetering van het neurofysische en/of cognitieve functioneren wordt

gedefinieerd als ten minste 1 van de volgende punten:

* Een afname van * 1,0 punt op de EDSS ten opzichte van een uitgangsscore * 6,0

(de afname moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verbetering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de T25FW (de verbetering moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verbetering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de 9HPT (de verbetering moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verbetering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de PASAT (de verbetering moet drie maanden of langer aanhouden).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

Het percentage proefpersonen met een bevestigde verslechtering van het neurofysische en/of cognitieve functioneren en/of invaliditeit gedurende 72 weken (ongeveer 18 maanden) van behandeling, zoals afgemeten aan een samengesteld eindpunt bestaande uit de EDSS, T25FW, 9HPT en PASAT.

Progressie van invaliditeit of verslechtering van het neurofysische en/of cognitieve functioneren wordt gedefinieerd als ten minste 1 van de volgende punten:

* Een toename van * 1,0 punt op de EDSS ten opzichte van een uitgangsscore * 5,5 of een toename van * 0,5 punt ten opzichte van een uitgangsscore van 6,0 (de toename moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verslechtering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de T25FW (de verslechtering moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verslechtering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de 9HPT (de verslechtering moet drie maanden of langer aanhouden).

* Een verslechtering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de PASAT
(de verslechtering moet drie maanden of langer aanhouden).

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

Klinische werkzaamheidseindpunten:

* Verandering vanaf de aanvang van het onderzoek (*baseline*) tot 72 weken
(ongeveer 18 maanden) in het cognitieve functioneren, zoals gemeten met een
cognitief samengesteld eindpunt voor MS, bestaande uit twee testen voor de
verwerkingsnelheid (de PASAT en de Symbol-Digit Modalities Test [SDMT]) en twee
testen voor het geheugen en leren (de Selective Reminding Test [SRT] voor het
verbale geheugen en de Brief Visuospatial Memory Test-Revised [BVRT] voor het
visuele geheugen).

* De ernst van klinische recidieven, zoals bepaald met de Scripps Neurological
Rating Scale (SNRS).

* Een verslechtering van * 15% ten opzichte van de uitgangswaarde op de
6-minutenloopafstand (6MW) (de verslechtering moet drie maanden of langer
aanhouden).

MRI-werkzaamheidseindpunten:

De analyse van de hersen-MRI zal gericht zijn op maten voor herstel op focaal
en diffuus niveau bij zowel nieuwe als pre-existente laesies.

De MRI-analyse zal uit de volgende punten bestaan:

* Analyse van nieuwe hersenlaesies

- * Analyse van pre-existente hersenlaesies (laesies die op de scan bij aanvang van het onderzoek aanwezig zijn)
- * Analyse van MRI-maten voor diffuse hersenlaesies

Werkzaamheidseindpunten bestaande uit door de patiënt gerapporteerde uitkomsten:

- * 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12).
- * ABILHAND-vragenlijst (56 items).
- * 29-Item Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29).
- * Short Form (36) Health Survey (SF-36).

Veiligheidseindpunten:

- * Bijwerkingen (*adverse events; AE*s).
- * Ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*; SAE*s).
- * Uitslagen van klinisch-laboratoriumtesten.
- * Bevindingen van lichamelijk onderzoek.
- * Elektrocardiogram (ecg).
- * Uitslagen van vitale functies.
- * Gewicht.
- * Serumantistoffen tegen BIIB033.
- * Ziekteactiviteit op basis van hersen-MRI-maten.
- * Klachten en symptomen van MS.
- * Score op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Farmacokinetisch eindpunt:

* Beoordeling van de populatie-farmacokinetiek van BII033.

Verkennde farmacodynamische eindpunten:

Farmacodynamische (PD) eindpunten zijn verkennende cellulaire en moleculaire biomarkers. Er zal vol bloed, serum, plasma, urine (alle proefpersonen) en cerebrospinale vloeistof (optioneel) worden afgenomen om de modulatie te beoordelen van potentiële PD/andere biomarkers die mogelijk met de werking van BII033 of de MS-ziekteactiviteit verband houden. De beoordeling kan (maar is niet beperkt tot) de expressie van oplosbare eiwitten, lipiden, suikers, boodschapper-RNA (mRNA) en andere stoffen omvatten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BII033 is het eerste (*first-in-class*) middel van een klasse van humane monoklonale antilichamen (mAb*s) die tegen LINGO-1 zijn gericht, een negatieve regelaar van de myelinisatie en neuro-axonale groei. Tegenwerking van LINGO-1 met BII033 kan potentieel de remyelinisatie en neuro-axonale bescherming in het centrale zenuwstelsel (CZS) bevorderen.

De bedoeling van dit onderzoek is het verkennen van de potentiële werkzaamheid van BII033 met betrekking tot het bevorderen van het herstel van het CZS door remyelinisatie en neuro-axonale bescherming bij MS, terwijl het inflammatoire aspect van de ziekte met een goedgekeurd immuunmodulerend middel, Avonex, wordt behandeld.

In dit onderzoek zullen specifiek patiënten met recidiverende MS (waartoe zowel RRMS als SPMS behoort) worden geëvalueerd die voortdurend klinische exacerbaties en/of subklinische activiteit hebben, zoals blijkt uit magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI). De keuze voor patiënten met recidiverende MS die voortdurend ziekteactiviteit hebben, wordt aangewezen geacht op grond van de algemeen erkende opvatting dat MS-laesies die pas kortgeleden zijn ontstaan, gemakkelijker te herstellen en remyeliniseren zijn, omdat meer axonen intact zijn en er minder verstoring is door gliale littekens.

De therapeutische hypothese voor het gebruik van BII033 in dit onderzoek is dat het onderzoeksgeneesmiddel het CZS in een voldoende grote concentratie zal bereiken om LINGO-1 in zowel de axonen als de oligodendrocyten te blokkeren. Hierdoor zal de remyelinisatie worden gestimuleerd door middel van differentiatie van oligodendrocyt-voorlopercellen (OPC*s) die normaliter in de hersenen van MS-patiënten aanwezig zijn. Tevens wordt verondersteld dat binding van BII033 aan LINGO-1 in de axonen en neuronen neuro-axonale bescherming kan bieden, doordat signalen die van het myeline-débris naar het NgR1-receptorcomplex in het CZS gaan worden geblokkeerd.

Het is noodzakelijk om pre-existente MRI-laesies te analyseren, om te onderzoeken of BII033 ook het herstel van pre-existente laesies van verschillende ernst kan bevorderen. De potentiële werkzaamheid van BII033 in pre-existente laesies wordt ondersteund door de bevinding dat in chronisch gedemyeliniseerde MS-laesies OPC*s voorkomen, door gepubliceerde dieronderzoeken waaruit blijkt dat chronisch gedemyeliniseerde laesies opnieuw gemyeliniseerd kunnen worden, en door onderzoeken van Biogen Idec die laten zien dat de remyelinisatie verbetert door blokkade van LINGO-1 in bestaande gedemyeliniseerde laesies.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van BII033 bij proefpersonen met actieve recidiverende MS, wanneer het gelijktijdig met Avonex® wordt gebruikt.

Secundaire doelen:

Secundaire doelen van het onderzoek bij deze populatie zijn het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en populatie-farmacokinetiek van BII033, gelijktijdig toegediend met Avonex.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, dosisbepalend onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van BII033, gelijktijdig met Avonex toegediend, versus placebo en Avonex bij proefpersonen met actieve, recidiverende MS.

De onderzoeksbehandeling bestaat uit BII033, placebo en Avonex. BII033 of placebo wordt één keer per vier weken toegediend via een i.v. infusie tot in totaal 19 doses, samen met één keer per week intramusculair (i.m.) toegediende Avonex-injecties gedurende 72 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 5 parallelle behandelingsgroepen zijn: i.v. infusies van 3 mg/kg BIIB033, 10 mg/kg BIIB033, 30 mg/kg BIIB033, 100 mg/kg BIIB033 of placebo, gelijktijdig gebruikt met i.m. Avonex-injecties één keer per week. Geschikte patiënten worden gerandomiseerd naar een groep die de actieve behandeling (3, 10, 30 of 100 mg/kg BIIB033 plus Avonex) krijgt of naar de groep die placebo plus Avonex krijgt, in een verhouding van 1:2:2:2:2.

Inschatting van belasting en risico

De deelname aan het onderzoek zal voor elke proefpersoon ongeveer 84 tot 88 weken (ongeveer 21 tot 22 maanden) duren, bestaande uit een screeningperiode van 1 tot 28 dagen, een behandelingsperiode van 72 weken (18 maanden) en een follow-upperiode van 12 weken (3 maanden).

Na de behandeling moeten de proefpersonen naar de onderzoekslocatie terugkomen voor een *einde van de behandeling*-bezoek in week 84. Dit afsluitende bezoek zal 12 weken $\pm$ 10 dagen na de laatste toediening van BIIB033 of placebo plaatsvinden.

Tijdens de 21 geplande studiebezoeken, zal de proefpersoon de volgende procedures ondergaan:

lichamelijk onderzoek 9x, lengte 1x, gewicht 9x, vitale functies 21x, ECG 5x, vragenlijsten 8x, C-SSRS 4x, MS tests 9x, cognitieve-functietests 4x, MS tekenen & symptomen 9x, bloedonderzoek 13x, urine-onderzoek 13x, bloed-zwangerschapstest (alleen vrouwen die zwanger kunnen worden) 1x, urine-zwangerschapstest (alleen vrouwen die zwanger kunnen worden) 13x, MRI hersenen 11x, lumbaalpunctie (optioneel) 2x.

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld door mensen die BIIB033 kregen zijn: hoofdpijn, verkoudheid, blaasinfectie, maagklachten, MS-recidive, en klachten in verband met lumbaalpunctie (hoofdpijn, misselijkheid, nekpijn en dubbel zien). We weten niet of deze bijwerkingen verband hielden met BIIB033. Tot nu toe zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

De meest voorkomende bijwerkingen van Avonex zijn *griepachtige symptomen*, hoofdpijn en duizeligheid. *Griepachtige symptomen* als koorts, koude rillingen, zweten, spierpijn en vermoeidheid kunnen worden verminderd met vrij verkrijgbare pijnbestrijders en koortsremmers. Bij veel mensen worden deze symptomen minder of verdwijnen ze na verloop van tijd.

De onderzoeken en de toediening van onderzoeksbehandeling kunnen ongemak veroorzaken. Intraveneuze toediening van BIIB033 of placebo kan pijn, roodheid, zwellingen, drukgevoeligheid en/of blauwe plekken op de infusieplaats veroorzaken. Afname van bloed uit een ader kan zorgen voor blauwe plekken, plaatselijke bloedingen, infectie, flauwte of wat pijn door de naaldprik. Intramusculaire toediening van Avonex kan pijn of ongemak veroorzaken. Tijdens een MRI-scan kan iemand erachter komen dat hij/zij bang is in kleine, besloten ruimtes. In zeldzame gevallen kan een hevige allergische reactie optreden bij gebruik van het contrastmiddel (gadolinium). Het contrastmiddel

kan er ook voor hoofdpijn, duizeligheid of flauwte, een afname van de bloeddruk, misselijkheid, overgeven, zweten, smaakveranderingen en symptomen op de injectieplaats zorgen. Daarnaast is bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie een zeldzame, maar ernstige en soms fatale aandoening (nefrogene systemische fibrose) in verband gebracht met sommige gadolinium-houdende contrastmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Research Limited

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead, Berkshire MaiSL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen Idec Research Limited

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead, Berkshire MaiSL6 4AY
GB

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 tot en met 58 jaar op het tijdstip van de geïnformeerde toestemming.
- Diagnose van RRMS conform de criteria van 2005 McDonald (2005) [Polman et al, 2005] of begin van SPMS volgens de criteria van Lublin en Reingold [Lublin and Reingold 1996].
- Voor RRMS moeten de proefpersonen ziekteactiviteit hebben die voldoet aan de definitie van twee of meer afzonderlijke optredens van een van de volgende drie gebeurtenissen binnen 12 maanden voor de inclusie:
 - * klinisch recidief;
 - * Gd+-laesie op MRI (MRI van hersenen of ruggenmerg);
 - * nieuwe T2-laesie op MRI (MRI van hersenen of ruggenmerg).
- Voor SPMS moeten de proefpersonen ziekteactiviteit hebben die voldoet aan de definitie van een of meer afzonderlijke optredens van een van de volgende twee gebeurtenissen binnen 12 maanden voor de inclusie:
 - * klinisch recidief;
 - * Gd+-laesie op MRI (MRI van hersenen of ruggenmerg).
- Uitgangs-EDSS-score van 2 tot 6.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met Botox voor spasticiteit van de ledematen binnen 6 maanden voor dag 1/baseline.
- Behandeling met een experimenteel MS-geneesmiddel binnen drie weken of vijf halveringstijden (wat het langste is) voor dag 1/baseline.
- Behandeling met hooggedoseerde orale of intraveneuze steroïden * 30 dagen voor dag 1/baseline.
- Geschiedenis van suïcidale gedachten of een episode van een klinische, ernstige depressie (zoals bepaald door de onderzoeker) binnen drie maanden voor de inclusie.
 - * RRMS-patiënten met een geschiedenis van ontoereikende respons op een toegelaten (in het land van verblijf) interferon *-preparaat (bijv. Avonex, Rebif, interferon * 1b of een generieke interferon *).
- Geschiedenis van hiv(humaan immunodeficiëntievirus)-gerelateerde en andere immuundeficiëntie-stoornissen.
- T25FW > 30 seconden (een van de twee testen bij de screening).
- Geschiedenis van maligniteit; patiënten met een geschiedenis van een geëxcideerd of behandeld basaalcelcarcinoom of minder dan drie plaveiselcelcarcinomen komen echter wel in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek.
- Nierfunctiestoornis met een creatinineklaring < 80 ml/minuut bij de screening (de creatinineklaring wordt geschat met de vergelijking van Cockcroft-Gault).
- Naar de mening van de onderzoeker een geschiedenis van klinisch relevante, persisterende, neutraliserende antistoffen tegen interferon *.
- Bekende intolerantie, contra-indicatie voor, of geschiedenis van niet-trouw gebruik van Avonex.

- Behandeling met fingolimod of een experimentele sfingosine-1-fosfaatreceptor-1(S1P1)-agonist binnen drie maanden voor dag 1/baseline.
- Behandeling met natalizumab binnen drie maanden voor dag 1/baseline.
- Start van een behandeling met of dosisaanpassing van een commercieel verkrijgbare 4-aminopyridine (4-AP) of verwante producten binnen de laatste 28 dagen.
- Een MS-recidief dat binnen 90 dagen voor dag 1/baseline is opgetreden en/of patiënten bij wie voor de screening geen stabilisatie van een eerder recidief is opgetreden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-08-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avonex
Generieke naam:	Interferon beta-1a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BIIB033
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2011-006262-40-NL
CCMO	NL43605.096.13