

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid van natalizumab in het verlagen van de progressie van invaliditeit bij proefpersonen met secundaire progressieve multiple sclerose, met optionele open-labelverlenging

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Deel 1: De primaire doelstelling van de studie is het onderzoeken of behandeling met natalizumab de aangroei van invaliditeit die losstaat van recidief kan vertragen bij proefpersonen met SPMS. De secundaire doelstellingen van deze studie bestaan uit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39952

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Natalizumab ASCEND 101MS326

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Latere fase MS, SPMS

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Limited

Overige ondersteuning: The Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3b, Natalizumab, Secundaire progressieve multiple sclerose, Tysabri

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een binair resultaat van bevestigde progressoren of niet-progressoren op het einde van het onderzoek. Het percentage van bevestigde progressoren zal voorgesteld worden per behandelingsgroep, waarbij de behandelingsvergelijking geanalyseerd wordt door het logistisch regressiemodel. Het percentage bevestigde progressoren in EDSS, T25FW en 9HPT zullen eveneens voorgesteld worden met behandelingsvergelijking volgens het logistisch regressiemodel.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zullen samengevat worden door voorstelling van de samenvattende statistieken van continue of frequente distributie van categorische variabelen. Over het algemeen zullen binaire resultaten geanalyseerd worden door middel van het logistisch regressiemodel, tijd tot evenementgegevens door het Cox proportioneel risicomodel, getelde gegeven door het negatieve binomiale regressiemodel of Wilcoxon rangtekentoets en continue respons door middel van analyse of variantie of analyse van covariantie. Om de

algemene type I-foutratio op 5% te houden, zal een gesloten testprocedure gebruikt worden om aan te passen voor secundaire eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ziekteprogressie bij SPMS is het resultaat van chronische ontsteking van het centraal zenuwstelsel (CNS). Natalizumab beschikt over het potentieel om de intrathecale ontsteking te verminderen via multiple mechanismes, waaronder werking van chemokine-gemedieerde rekrutering van ontstekingscellen vanuit de periferie, verstoring van de productie van sleutelmoleculen die nodig zijn om intrathecale ontsteking in stand te houden, waaronder CNS-ectopisch lymfweefsel en modulering van CNS-microglia/macrofage activering. Analyse van bestaande klinische gegevens suggereert dat natalizumab doeltreffend kan zijn om ziekteprogressie bij SPMS te behandelen, daar waar er beperkte behandelingsmogelijkheden zijn.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

De primaire doelstelling van de studie is het onderzoeken of behandeling met natalizumab de aangroei van invaliditeit die losstaat van recidief kan vertragen bij proefpersonen met SPMS.

De secundaire doelstellingen van deze studie bestaan uit het bepalen bij deze onderzoekspopulatie van:

- het aandeel van proefpersonen met aanhoudende verbetering in getimede 25-stap wandeling (T25FW)
- de verandering in poliklinische toestand door de proefpersoon zelf gerapporteerd en gemeten door de MS stapschaal uit 12 items (MSWS-12)
- de verandering in manuele capaciteit op basis van de ABILHAND Vragenlijst
- de impact van natalizumab op de door proefpersoon gerapporteerde kwaliteit van leven, gebruik makend van de multiple sclerose fysieke impactschaal-29 (MSIS-29 Physical)
- de verandering in het volume van het volledige brein tussen het einde van het onderzoek en week 24, gemeten door magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)
- het aantal proefpersonen dat progressie van invaliditeit ervaart, gemeten door systeemscores van de individuele lichamelijke uitgebreide invaliditeitstatusschaal (EDSS)

Deel 2:

Het primair doel van deel 2 van het onderzoek is het evalueren van het veiligheidsprofiel van natalizumab bij proefpersonen met SPMS.

De secundaire doelstellingen van deel 2 van het onderzoek zijn als volgt:

- onderzoek van de invaliditeit op de lange termijn (op basis van klinische of door de patiënt gemelde beoordelingen) bij proefpersonen met SPMS die een behandeling met natalizumab ontvangen gedurende ongeveer 4 jaar;
- beoordeling van verandering in de herseninhoud en grootte van T2-laesies.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3b-, multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid van natalizumab bij SPMS-patiënten die ziekteprogressie vertonen die losstaat van recidief. Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden naar natalizumab 300 mg of placebo intraveneus (IV) om de 4 weken (q4wk) gedurende 96 weken.

De maximale duur van de behandeling is 204 weken of totdat het product in de handel verkrijgbaar is, welke mogelijkheid zich als laatste voordoet (96 weken voor deel 1 + 96 weken voor deel 2 + 8 tussentijdse weken als patiënten twee behandelingsdoses zullen ontvangen).

Proefpersonen die niet deelnemen aan deel 2 van het onderzoek, komen terug naar het onderzoekscentrum voor een opvolgingsbezoek 12 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling (week 108). Proefpersonen die deelnemen aan deel 2 komen terug naar het onderzoekscentrum voor een opvolgingsbezoek 12 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling (week 216 of later als het product nog niet in de handel verkrijgbaar is).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een onderzoeksverpleegkundige zal eenmaal per maand gedurende 96 weken (ongeveer twee jaar) een intraveneus infuus van natalizumab of de overeenkomstige placebo toedienen in het onderzoekscentrum. Als de patient beslist om mee te doen met de optionele open-label verlanging komt hij/zij zonder onderbreking tot en met week 108. Daarna begint de behandeling voor deel 2 waarbij de patient elke 4 weken gedurende 96 weken (ongeveer twee jaar) naar het onderzoekscentrum zal terugkomen voor een intraveneus infuus van natalizumab.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt zal om de vier weken een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum. Er kunnen extra bezoeken nodig zijn bij symptomen van een terugval in MS of andere wezenlijke veranderingen in gezondheidsbeleving die het gevolg kunnen zijn van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel. Een onderzoeksverpleegkundige zal eenmaal per maand gedurende 96 weken (ongeveer

twee jaar) een intraveneus infuus van natalizumab of de overeenkomstige placebo toedienen in het onderzoekscentrum. Voor de optionele open-label verlenging van de studie wordt maandelijks een intraveneus infuus van natalizumab (geen placebo) in de kliniek toegediend door een onderzoeksverpleegkundige gedurende nog eens 96 weken (ongeveer 2 jaar), of tot het onderzoeksmiddel commercieel beschikbaar komt. Een opvolgbezoek van 12 weken na de laatste infusie zal erop volgen.

Tijdens de studie zullen de volgende testen/beoordelingen worden uitgevoerd :

- * Medische voorgeschiedenis
- * Vitale functies
- * Bloed- en urineonderzoek, waaronder monsters die zullen worden opgeslagen voor toekomstig onderzoek naar natalizumab, MS en het JC-virus (een menselijk polyomavirus)
- * Vragenlijsten over uw lichamelijk functioneren en gezondheidsstatus
- * Vragen over bijwerkingen
- * Lichamelijke onderzoeken
- * Neurologische onderzoeken naar onder meer terugvallen, behendigheid, denkvermogen en loopvermogen
- * MRI (magnetische resonantie beeldvorming) van de hersenen (om de zes maanden en tijdens het opvolgbezoek in week 108, en week 156 + 204 voor de open-label vervolgonderzoek, in totaal 8 keer)
- * Zwangerschapstesten in bloed en urine (indien van toepassing)
- * Vragen over nieuwe medicijnen

Eventuele andere testen indien nodig bevonden door de onderzoeker. De grootste hoeveelheid bloed die tijdens één enkel bezoek wordt afgenomen, bedraagt ongeveer 50 ml. In de loop van het hele onderzoek zal maximaal ongeveer 330 ml bloed worden afgenomen voor deel 1 van het onderzoek en maximaal ongeveer 207 ml voor deel 2. Als onderdeel van de screening zal bloed worden onderzocht op HIV, hepatitis B en hepatitis C.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Limited

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen Idec Limited

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 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)

Deel 1: Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, moeten de kandidaten voldoen aan de volgende inclusie criteria op het moment van randomisatie (Dag 0), of bij het tijdpunt vermeld bij de individuele inclusie criteria zoals hieronder opgesomd:;1.De proefpersoon is bekwaam het doel en het risico van de studie te begrijpen en kan zorgen voor een getekend en van datum voorzien toestemmingsformulier en autorisatie om beschermde gezondheidsinformatie (PHI) te gebruiken volgens de nationale en lokale proefpersoon privacy regels.;2. Tussen de leeftijden van 18 en 58 jaar, inclusief, op het moment van het tekenen van het toestemmingsformulier.;3. De eerste symptomen van SPMS minimaal 2 jaar voorafgaand aan studiedeelname. SPMS wordt gedefinieerd als *relapsing-remitting* ziekte, gevolgd door toename van invaliditeit die onafhankelijk is of niet verklaard kan worden door MS terugvallen (Lublin, Reingold, 1996) Gedurende ten minste 2 jaar.;4. Een EDSS-score van 3,0 tot 6,5, inclusief.;5. Een MS Severity Score (MSSS) van 4 of hoger.;6. Hebben gedocumenteerd bevestigd bewijs van gevorderde ziekte onafhankelijk van de klinische terugvallen gedurende een jaar voorafgaand aan de studie deelname zoals gedefinieerd in de Studie Reference Guide.;7. Patiënten moeten basis tests hebben afgerond die samenhangen met componenten van de primaire eindpunten (EDSS, T25FW, 9HPT) voorafgaand aan randomisatie (Dag 0).;8. Patienten in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de studie en moeten bereid en in staat zijn om verder te gaan met anticonceptie gedurende 3 maanden na hun laatste infusie.;Deel 2: Om in

aanmerking te komen voor de verlengingsfase deel 2 van dit onderzoek, moeten mogelijke deelnemers voldoen aan de volgende criteria voor deelname wanneer zij toestemming geven voor deelname aan deel 2, of op het tijdstip bepaald in het vermelde afzonderlijk criterium voor deelname:;1. De proefpersoon is bekwaam het doel en het risico van de studie te begrijpen en kan zorgen voor een getekend en van datum voorzien toestemmingsformulier en autorisatie om beschermde gezondheidsinformatie (PHI) te gebruiken volgens de nationale en lokale proefpersoon privacy regels.;2. Proefpersonen moeten hebben deelgenomen aan Deel 1, zij moeten gedocumenteerde beoordelingspogingen hebben van de EDSS (Expanded Disability Status Scale), T25FW (Timed 25-foot Walk, loopfunctietest) en 9HPT (Nine-hole Peg Test) in week 108, voordat de eerste open-labeldosis in week 108 aan hen wordt toegediend en niet 2 of meer opeenvolgende infusies hebben gemist in Deel 1 van het onderzoek.;3. Patienten in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de studie en moeten bereid en in staat zijn om verder te gaan met anticonceptie gedurende 3 maanden na hun laatste infusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1: Kandidaten zullen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als een van de volgende uitsluitingscriteria bestaan op het moment van randomisatie (Dag 0), of op het tijdstip zoals vermeld bij de afzonderlijk criteria:;1. Heeft een diagnose van RRMS of primaire progressieve MS zoals gedefinieerd door de herziene McDonald Comité criteria (Polman et al., 2005).;2. Heeft recent een klinische terugval gehad (binnen 3 maanden) voorafgaand aan de randomisatie.;3. Heeft een T25FW test van > 30 seconden tijdens de screening periode.;4. Elke waarde onder de ondergrens van normaal voor de bloedspiegels van leukocyten, lymfocyten, of neutrofielen.;5. Door het oordeel van de onderzoeker te worden immunogecompromitteerd op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratorium testen, of enige andere tests die vereist zijn door de lokale richtlijnen, of als gevolg van een eerdere immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling.;6. Patiënten voor wie MRI is gecontraïndiceerd (dat wil zeggen, pacemakers of andere geïmplanteerde gecontraïndiceerde metalen apparaten of claustrofobie ervaren die niet medisch kan worden beheerd).;7. Geschiedenis met enige klinisch significante (zoals bepaald door de onderzoeker): cardiologisch, endocrinologisch, hematologisch, hepatisch, immunologisch, metabolisch, urologisch, pulmonaal, neurologisch (anders dan MS), dermatologische, psychiatrisch en renaal, of andere belangrijke ziekte die zouden een deelname aan een klinische studie verhinderen.;8. Voorgeschiedenis van maligne aandoeningen, met inbegrip van solide tumoren en hematologische maligniteiten (met uitzondering van de basale cel en plaveiselcelcarcinomen van de huid die volledig zijn uitgesneden en worden beschouwd als genezen).;9. Bekende voorgeschiedenis van of positieve testresultaten voor Humaan Immunodeficiëncie Virus (HIV).;10. Positief testresultaat voor hepatitis C virus (test op hepatitis C-virus antilichaam [HCV Ab]) of hepatitis B-virus (test voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg] en / of hepatitis B kern antilichamen [HBcAb]).;11. Geschiedenis van transplantatie of een anti-afstotingstherapie.;12. Aanwezigheid van een besmettelijke ziekte (bijvoorbeeld, cellulitis, abces, longontsteking, bloedvergiftiging) binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening.;13.

Geschiedenis van de PML of andere opportunistische infecties zoals actieve tuberculose.;Behandelingsgeschiedenis;14. Enige voorafgaande behandeling met cel-aantastende therapieën, waaronder totale lymfoïde bestraling, cladribine, rituximab, alemtuzumab, of beenmerg verwijdering.;15. Enige voorafgaande behandeling met natalizumab.;16. Behandeling met mitoxantron, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, T-cel of T-cel-receptor vaccinatie, fingolimod, daclizumab of cytaferese binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.;17. Behandeling met IV of orale corticosteroiden, intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese behandeling van MS binnen de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.;18. Behandeling met glatirameer-acetaat of interferon beta preparaten binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.;19. Behandeling met 4-aminopyridine binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie, tenzij een stabiele dosis is gehandhaafd gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan randomisatie en zal worden voortgezet gedurende de loop van deze studie.;Overig;20. Vrouwelijke patiënten die overwegen zwanger te worden tijdens de studie.;21. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die een positieve zwangerschapstest hebben op Screening visite of visite week 0.;22. Vrouwelijke proefpersonen diemomenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.;23. Geschiedenis van drugs-of alcoholmisbruik, naar het oordeel van de onderzoeker, binnen 2 jaar voorafgaand aan deelname.;24. Onwil of het onvermogen om te voldoen aan de eisen van dit protocol, met inbegrip van de aanwezigheid van een aandoening (lichamelijk, geestelijk of sociaal) die waarschijnlijk het vermogen van de patient kan beïnvloeden te voldoen aan het studieprotocol.;25. Deelname aan een andere onderzoeksbehandeling binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening of fconcurerend met deze studie.;26. Elke vooraf-geplande voorkeursprocedure tijdens de studieperiode dat, op advies van de Investigator, zou kunnen interfereren met studie parameters.;27. Een andere aandoening, klinische bevinding, of reden dat, naar het oordeel van de onderzoeker, is bepaald niet geschikt voor de inschrijving in deze studie.;28. Eerdere deelname aan deze studie.;Deel 2: Deelnemers zullen worden uitgesloten van deelname aan de verlengingsfase van deel 2 indien een van de volgende van toepassing is op het moment van de toestemming voor deel 2 van het onderzoek;;1. Proefpersonen met een aanzienlijke verandering in de klinische status, inclusief laboratoriumtests, waardoor zij in de mening van de onderzoeker ongeschikt zijn voor deelname aan het verlengingsonderzoek. De onderzoeker moet de medische geschiktheid voor deelname van de proefpersoon opnieuw beoordelen en moet elke ziekte in overweging nemen die behandeling zou uitsluiten.;2. Proefpersonen die de onderzoeksbehandeling in deel 1 hebben stopgezet OF minder dan 20 infusen hebben ontvangen in deel 1 OF twee of meer opeenvolgende infusen hebben gemist in deel 1.;3. Door het oordeel van de onderzoeker te worden immunogecompromitteerd op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratorium testen, of enige andere tests die vereist zijn door de lokale richtlijnen.;4. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 6

5. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 7

6. Nieuwe begin van drugs-of alcoholmisbruik tijdens deel 1 van de studie.

7. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 8

8. Tekenen of symptoms van PML

9. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 20;10. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die een positieve zwangerschapstest hebben tijdens visite Week 96 (serum) of Week 108 (serum en bloed).;11. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 22

12. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 24

13. Deel 1 uitsluitingscriterium nr. 26

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-07-2012
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tysabri
Generieke naam:	Natalizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
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
EudraCT	EUCTR2010-021978-11-NL
CCMO	NL37886.029.11