

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met optioneel open-label extensie bij deelnemers met recidiverende multiple sclerose ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van BII033 als aanvullende therapie bij ontstekingsremmende ziektemodificerende therapieën

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel 1: Het beoordelen van de effecten van BII033 in vergelijking met placebo op een verbetering van de invaliditeit in 72 weken. Deel 2: Het beoordelen van het lange termijn veiligheidsprofiel van BII033 als een add-on therapie in deelnemers met MS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48632

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AFFINITY - 215MS202

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

beschadiging centraal zenuwstelsel, multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited

Overige ondersteuning: Biogen Idec Research Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanvullende therapie, multiple sclerose, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel 1: Het primaire eindpunt is de algehele-responsscore die wordt gegeven in de 72 weken van het onderzoek. De algehele-responsscore wordt gebaseerd op 4 onderdelen: EDSS, T25FW, 9HPT-D en 9HPT-ND. Hiermee worden de algehele veranderingen in de invaliditeit in de loop van de tijd beoordeeld. Bij elk bezoek wordt voor elk onderzoek een score gegeven in vergelijking met de baseline. Bij het bereiken of overschrijden van de drempelwaarde voor verbetering in een onderzoek wordt een score van +1 voor dat onderzoek toegekend; bij het bereiken of overschrijden van de drempelwaarde voor verslechtering in een onderzoek wordt een score van -1 voor dat onderzoek toegekend; bij geen verandering of een verandering onder de drempelwaarde in een onderzoek wordt een score van 0 voor dat onderzoek toegekend. De scores van afzonderlijke onderzoeken worden opgeteld voor een totale algehele-responsscore van +4 tot -4 voor elk bezoek.

Deel 2: Incidentie van AE's en SAE's gedurende 96 weken in deel 2

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

Percentage van deelnemers met bevestigde verbetering binnen 12 weken voor ten minste 1 van de volgende onderzoeken: EDSS, T25FW, 9HPT-D of 9HPT-ND

Percentage van deelnemers met bevestigde verbetering binnen 12 weken voor ten minste 1 van de volgende onderzoeken: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT-ND of PASAT-3

Percentage van deelnemers met bevestigde verbetering binnen 12 weken voor ten minste 1 van de volgende onderzoeken: EDSS, T25FW, 9HPT-D of 9HPT-ND, en zonder bevestigde verslechtering in een van de 4 onderzoeken in de 72 weken van het onderzoek

Percentage van deelnemers met bevestigde verbetering binnen 12 weken voor ten minste 1 van de volgende onderzoeken: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT-ND en SDMT

Percentage van deelnemers met bevestigde verbetering binnen 12 weken voor ten minste 1 van de volgende onderzoeken: EDSS, T25FW, 9HPT-D of 9HPT-ND
(drempelwaarden van 20% voor T25FW en 9HPT)

Tertiaire onderzoeksparameters/-resultaten staan op pagina 31-33 van het protocol.

Deel 2:

- * Totale responscore over 96 weken in deel 2
- * Percentage patiënten met 24 weken bevestigde verbetering bij ten minste 1 van de volgende beoordelingen: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT-ND (verbetering in T25FW en 9HPT is gedefinieerd als een daling van *15% ten opzichte van BIIB033 Behandelingsbasislijn)
- * Het deel van de deelnemers met 24 weken bevestigde verbetering bij ten minste 1 van de volgende beoordelingen: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT ND, PASAT-3 (verbetering in PASAT-3 is gedefinieerd als een toename van *15% ten opzichte van BIIB033 Behandeling Baseline)
- * Percentage patiënten met 24 weken bevestigde verbetering bij ten minste 1 van de volgende beoordelingen: EDSS, T25FW, 9HPT-D of 9HPT ND en zonder bevestigde verslechtering in een van de 4 beoordelingen gedurende de 96 weken van de studie
- * Het deel van de deelnemers met een 24 weken durende bevestigde verbetering in ten minste 1 van de volgende beoordelingen: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT ND, SDMT (verbetering in SDMT is gedefinieerd als een *4-puntstoename ten opzichte van BIIB033 Behandelingsbasislijn)
- * Het deel van de deelnemers met 24 weken bevestigde verbetering bij ten minste 1 van de volgende beoordelingen: EDSS, T25FW, 9HPT-D, 9HPT ND (20% drempels voor T25FW en 9HPT)
- * Potentieel klinisch significante abnormale laboratorium-, ECG-, vitale functies en gewichtswaarden gedurende 96 weken in deel 2
- * C SSRS-score over 96 weken in deel 2 Tertiaire studieparameters / uitkomst

zijn te vinden op pagina 31-33 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BIIB033 is het eerste humane monoklonale antilichaam tegen LINGO-1, een negatieve regulator van differentiatie en myelinisatie van oligodendrocytprogenitorcellen (OPC's). LINGO-1-expressie is met name verhoogd in OPC's in gedemyeliniseerde witte massa van hersenweefsel bij patiënten met multiple sclerose (MS). LINGO-1 zorgt voor een negatieve regulering van oligodendrocytdifferentiatie en -myelinisatie, neuronale overleving en axonale regeneratie door het activeren van ras-homoloog-genfamilie lid A en het remmen van signaalwegen voor fosforylering van eiwitkinase-B. BIIB033 versterkt de differentiatie van primaire oligodendrocyten van ratten, apen en mensen in vitro en versterkt axonale myelinisatie van achterwortelganglia/OPC van ratten in een co-cultuurbioassay in vitro. Verder versterkt BIIB033 remyelinisatie en functioneel herstel in lysofosfatidylcholine (LPC), cuprizon, myeline-oligodendrocytglycoproteïne-experimentele auto-immune encefalomyelitis (MOG-EAE) en MOG-EAE-modellen met neuritis optica bij ratten. De therapeutische hypothese is dat BIIB033 LINGO-1 in het centrale zenuwstelsel (CZS) blokkeert, wat wordt waargenomen in oligodendrocyten en neuronen. De remming van LINGO-1 kan remyelinisatie bevorderen door differentiatie van OPC's die normaal gesproken aanwezig zijn in het CZS en axonale regeneratie versterken door signalen van myelinresten op het Nogo66-receptor-1-complex in neuronen te blokkeren. Een behandeling met BIIB033 bij demyeliniserende aandoeningen zoals MS kan daardoor leiden tot een verbeterd herstel van het CZS met bijbehorende voordelige effecten op de neurologische functie en invaliditeit.

Er zijn drie fase 1-onderzoeken en twee fase 2-onderzoeken afgerond. De fase 1-onderzoeken waren onderzoek 215HV101 (onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis met gezonde vrijwilligers), onderzoek 215MS101 (onderzoek met meervoudige oplopende doses met deelnemers met RRMS of SPMS) en onderzoek 215HV102 (onderzoek met enkelvoudige en meervoudige oplopende doses met gezonde Japanse vrijwilligers). De fase 2-onderzoeken waren onderzoek 215ON201 met deelnemers met acute neuritis optica (AON) en onderzoek 215MS201 met deelnemers met recidieve MS. In de fase 1-onderzoeken was de blootstelling aan BIIB033 dosisproportioneel over de onderzochte dosisniveaus en dosisbereiken, met doses van 0,1 tot 100 mg/kg. BIIB033 werd goed verdragen en uit de laboratoriumresultaten bleken geen klinisch significante abnormaliteiten. De BIIB033-farmacokinetiek (PK) bij deelnemers met MS was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen en de BIIB033-farmacokinetiek leek niet te worden gewijzigd door gelijktijdige behandeling van IFN* of GA. Daarnaast zijn de klinische onderzoeksdelen van een aanvullend fase 1-onderzoek afgerond.

Onderzoek 215HV103 is een onderzoek met een enkelvoudige dosis met gezonde vrijwilligers die het onderzoeksmiddel gebruiken in 2 verschillende productievormen (hiernaar wordt verwezen met BIIB033-A en BIIB033-B). Uit voorlopige gegevens blijkt dat de PK-parameters (oppervlak onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip 0 tot oneindig [AUCinf] en maximale waargenomen concentratie [Cmax]) zeer vergelijkbaar zijn voor BIIB033-A-materiaal en BIIB033-B-materiaal. Het afgeronde fase 2-onderzoek 215ON201 was een gerandomiseerd onderzoek van 24 weken voor het beoordelen van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en PK van BIIB033 (100 mg/kg) versus placebo bij 82 deelnemers met een eerste episode van AON. Er werd een trend in de verbetering waargenomen voor de te behandelen (ITT; intent-to-treat) populatie met visueel opgewekte potentiële latentie van het betrokken oog in het volledige veld in week 24 en 32 met BIIB033 in vergelijking met placebo ten opzichte van de baseline van het niet-betrokken oog. Deze verbetering werd statistisch significant bij de protocolpopulatie in week 32. Deze gegevens bieden biologisch bewijs voor remyelinisatie van het CZS bij behandeling met BIIB033. Er werden geen behandelingseffecten waargenomen tijdens testen van retinale verdunning of gezichtsscherpte bij BIIB033 in vergelijking met placebo. In dit onderzoek werd de elke 4 weken geïnfundeerde dosis van 100 mg/kg BIIB033 goed verdragen en de incidentie van bijwerkingen was hetzelfde in de groepen met placebo en BIIB033 (83%). Bij 2 deelnemers traden overgevoelighedsreacties op (5% van de met BIIB033 behandelde deelnemers die een dosis van 100 mg/kg ontvingen) en er werd een gewichtstoename na de baseline waargenomen.

Het afgeronde fase 2-onderzoek 215MS201 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelgroepen en verschillende doses van 72 weken voor het beoordelen van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en PK van BIIB033 bij gelijktijdig gebruik van Avonex bij deelnemers met een recidieve vorm van MS. BIIB033 werd beoordeeld in doses van 3, 10, 30 en 100 mg/kg. Het primaire eindpunt was een bevestigde verbetering in 1 of meer beoordelingen van een invaliditeitseindpunt met meerdere componenten in 72 weken. Er werd geen statistisch significante lineaire dosis-respons op het primaire eindpunt waargenomen bij behandeling met BIIB033 in vergelijking met placebo ($p=0,9831$). Uit analyses bleek een niet-monotone, omgekeerde U-vormige dosis-respons bij BIIB033 met positievere resultaten in de groepen die 10 en 30 mg/kg ontvingen. Vooraf vastgestelde, univariate subgroepanalyses wezen op een verbeterde werkzaamheid bij jongere deelnemers en bij deelnemers wiens klinische kenmerken en magnetische resonantie beeldvorming (MRI) op een beter behouden hersenweefselintegriteit leken te wijzen. Analyses van afzonderlijke functionele evaluaties en de algehele-responsscore wezen tevens op een duidelijker voordelig effect van BIIB033 in een dosis van 10 mg/kg, hoewel het effect in de loop van de tijd afnam. Uit een post-hoc multivariate analyse bleek een grotere en langdurigere werkzaamheid bij een subpopulatie (circa 25% tot 30% van de ITT-populatie) die werd gedefinieerd door een kortere ziekte duur en MRI-kenmerken bij baseline die consistent waren met een lagere myeline-inhoud maar betere weefselintegriteit in T2-laesies, met name in de groep die 10 mg/kg ontving. BIIB033 werd over het

algemeen goed verdragen en er werden alleen overgevoelighedsreacties waargenomen bij een dosis van 100 mg/kg (4 deelnemers [1% van de deelnemers die werden behandeld met BIIB033]) en een trend naar dosisafhankelijke gewichtstoename in 72 weken, met een gemiddelde toename van 0,9 en 1,9 kg in 4 BIIB033-dosisgroepen. Uit het onderzoek bleken geen verandering in het PK-profiel van BIIB033 en geen nieuwe veiligheidsignalen. De werkzaamheidsresultaten die werden waargenomen in onderzoek 215MS201, in combinatie met het positieve veiligheidsprofiel dat werd aangetoond in de fase 1- en fase 2-onderzoeken en het biologisch bewijs dat werd ontdekt in onderzoek 215ON201, ondersteunen de voortdurende beoordeling van BIIB033.

In het voorgestelde onderzoek (215MS202) worden de werkzaamheid en veiligheid van BIIB033 verder onderzocht als aanvullende therapie bij patiënten met RMS die een stabiele dosis anti-inflammatoire ziektemodificerende therapie (DMT) gebruiken en met baselinekenmerken die consistent zijn met het verwachte behandelingseffect van BIIB033 zoals geïdentificeerd in de post-hoc analyse van onderzoek 215MS201. Om variabiliteit en mogelijke versturende factoren van verschillende achtergrond-DMT's te beperken en de beoordeling van het effect van BIIB033 op een reeks achtergrondtherapieën mogelijk te maken, worden er 3 specifieke groepen achtergrond-DMT's opgenomen in dit onderzoek. De DMT's zijn IFN* (Avonex, Plegridy, Betaferon/Betaseron of Rebif), DMF (Tecfidera) en natalizumab (Tysabri), waarmee verschillende werkingen, anti-inflammatoire eigenschappen en toedieningswijzen worden omvat.

Randomisatie wordt gestratificeerd per type MS (RRMS versus SPMS), achtergrond-DMT-groep en kenmerken van MTR/DTI op de baseline.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

Het beoordelen van de effecten van BIIB033 in vergelijking met placebo op een verbetering van de invaliditeit in 72 weken.

Deel 2:

Het beoordelen van het lange termijn veiligheidsprofiel van BIIB033 als een add-on therapie in deelnemers met MS.

Onderzoeksopzet

Deel1 is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met parallelgroep van 72 weken voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van BIIB033 (750 mg elke 4 weken via infuus toegediend) als aanvullende therapie bij een achtergrond-DMT bij deelnemers met RMS. Elke deelnemer legt in totaal 21 geplande onderzoeksbezoeken af.

Patiënten die de onderzoeksbehandeling (BIIB033 of placebo) in deel 1 hebben

voltooid, hebben de mogelijkheid deel te nemen aan deel 2, een 96-kanaals multicenter, OLE-fase die de met BIIB033 behandelde patiënten evalueert op de lange termijn voor de veiligheid en werkzaamheid van de BIIB033-behandeling. en ontdek nieuwe biomarkers en door patiënten gemelde uitkomsten (PRO's) voor remyelinisatie / neurorepair MS-therapieën. Patiënten zullen doorgaan met de ontstekingsremmende DMT die aan het einde van Deel 1 wordt gebruikt. DMT-behandeling in Deel 2 zal verder worden beheerd door de Onderzoeker. De studie zal klinische beoordelingen om de 24 weken en 4 hersen-MRI-metingen omvatten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Het onderzoeksmiddel omvat BIIB033 of placebo en wordt eenmaal per 4 weken toegediend via een IV-infuus (in het centrum) met in totaal 19 doses in 72 weken. Deel 2: Alle deelnemers krijgen eenmaal per 4 weken IV-infusies van open-label BIIB033 750 mg als add-on-therapie voor anti-inflammatoire DMT.

Inschatting van belasting en risico

In onderzoek (215MS202) worden de werkzaamheid en veiligheid van BIIB033 verder onderzocht als aanvullende therapie bij patiënten met RMS die een stabiele dosis anti-inflammatoire ziektemodificerende therapie (DMT) gebruiken en met baselinekenmerken die consistent zijn met het geplande verbeterde behandelingseffect van BIIB033 zoals geïdentificeerd in de post-hoc analyse van onderzoek 215MS201. Een ander doel van het onderzoek is het vergaren van meer inzicht in de bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. Zoals elk geneesmiddel kan ook BIIB033 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen (die wel of niet met BIIB033 te maken kunnen hebben) zijn: hoofdpijn, urineweginfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, verkoudheid, maagklachten, vermoeidheid, MS-terugval, symptomen in verband met lumbaalpunctie (hoofdpijn, misselijkheid, nekpijn en dubbelzien), een tintelend gevoel, gevoelloosheid, een brandend gevoel in de armen of benen, griepachtige ziekte en koorts. Leverproblemen, inclusief geelzucht (ogen en/of huid worden geel), kwamen tevens voor in combinatie met een verhoogd niveau leverenzymen. Het is niet bekend of deze effecten te maken hadden met BIIB033.

Zoals bij elk nieuw geneesmiddel bestaat er een risico op zeldzame of onbekende bijwerkingen en/of een kans op wisselwerking van BIIB033 met andere geneesmiddelen.

Als patiënten deelnemen aan dit onderzoek, betekent dit niet dat ze minder last zullen hebben van RMS. RMS kan verergeren, verbeteren of gelijk blijven. Patiënten leveren echter wel een bijdrage aan de toename van kennis over de behandeling van RMS.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Research Limited

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

Wetenschappelijk

Biogen Idec Research 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:

1. Deelnemer is in staat om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en goedkeuring van het gebruik te geven ten aanzien van vertrouwelijke gezondheidsinformatie in overeenstemming met landelijke en plaatselijke wetgeving met betrekking tot de privacy van deelnemers.
2. Leeftijd van 18 tot 58 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.
3. Diagnose RRMS volgens de McDonald-criteria van 2010 [Polman 2011] of begin

van SPMS volgens de criteria van Lublin en Reingold [Lublin 2014].

4. EDSS-score op de baseline van 2,0 tot 6,0.

5. MS-ziekte duur van ≥ 20 jaar vanaf de eerste MS-symptomen.

6. Ten minste een van de volgende zaken moet voorkomen binnen 24 maanden voorafgaand aan dag 1/baseline:

- * Klinisch terugval(len) [maar niet binnen 24 weken voorafgaand aan dag 1/baseline]

- * Met gadolinium (Gd) aangekleurde laesie(s) in MRI van hersenen of ruggenmerg

- * Nieuwe T2-laesie(s) in MRI van hersenen of ruggenmerg

7. Moet gedurende ten minste 24 weken voorafgaand aan dag 1/baseline een stabiele dosis van een van de volgende DMT's hebben gekregen:

- * IFN α (Avonex, Plegridy, Betaferon/Betaseron of Rebif [gelijk aan 44 μ g via onderhuidse injectie, 3 keer per week])

- * DMF (Tecfidera)

- * Natalizumab (Tysabri)

Deelnemers die gedurende de periode van 24 weken niet meer dan één enkele dosis natalizumab hebben gemist, kunnen zich wel inschrijven voor het onderzoek.

8. Bij de insluiting hoeft de deelnemer naar verwachting niet te wisselen van anti-inflammatoire achtergrond-DMT, naar het oordeel van de onderzoeker.

9. Alle deelnemers moeten voldoen aan de volgende MRI-criteria voor de MRI van de hersenen bij keuring/baseline:

- * MTR in T2-laesies $\geq -0,17$ genormaliseerde MTR-eenheid (nMTRu)

en

- * DTI - radiale diffusiviteit (DTI-RD) in T2-laesies $\geq 0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

10. Alle vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden en alle mannelijke deelnemers dienen tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie te gebruiken en bereid en in staat te zijn om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 24 weken na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel (BIIB033 of placebo). Daarnaast mogen deelnemers geen sperma of eicellen doneren tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 24 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Raadpleeg sectie 15.5 van het protocol voor meer informatie over de anticonceptievereisten voor dit onderzoek.

Deel 2:

-Mogelijkheid om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en getekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en toestemming te verstrekken om vertrouwelijke gezondheidsinformatie te gebruiken in overeenstemming met nationale en lokale privacyregels voor de deelnemer.

-Proefpersonen voor wie de onderzoeksbehandeling (BIIB033 of placebo) tijdens Deel 1 / Week 72 Bezoek is voltooid.

- Alle vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden en alle mannelijke proefpersonen moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de studie en doorgaan met anticonceptie gedurende ten minste 24 weken na hun laatste dosis BIIB033. Bovendien mogen proefpersonen geen sperma of eieren doneren tijdens de studie en gedurende ten minste 24 weken na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1:

1. Primaire progressieve MS [Polman 2011].
2. T25FW > 30 seconden (op basis van een gemiddelde van 2 achtereenvolgende onderzoeken bij keuring).
3. Een MS-terugval binnen 24 weken voorafgaand aan dag 1/baseline of de deelnemer is ten tijde van de keuring niet gestabiliseerd na een eerdere terugval.
4. Naar het oordeel van de onderzoeker een voorgeschiedenis van een klinisch significant, aanhoudend neutraliserend antilichaam tegen IFN* of natalizumab, voor deelnemers die worden behandeld met respectievelijk een interferon of natalizumab.
5. Eerdere blootstelling aan B1B033 (opicinumab).
6. Behandeling met een chemotherapeutisch middel (zoals mitoxantron, cyclofosfamide en cladribine), celdepleterende mAbs (zoals rituximab, ocrelizumab en alemtuzumab), volledige lymfeklierbestraling, vaccinatie (toediening van antistoffen) met T-cellen of T-celreceptoren of teriflunomide binnen 1 jaar voorafgaand aan dag 1/baseline.
7. Behandeling met andere anti-inflammatoire DMT's (zoals GA, fingolimod en daclizumab) of plasmaferese binnen 24 weken voorafgaand aan dag 1/baseline.
8. Behandeling van lidmaatspasticiteit met Botox binnen 24 weken voorafgaand aan dag 1/baseline.
9. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 24 weken of 5 halfwaardetijden (de langste waarde telt) voorafgaand aan dag 1/baseline.
10. Behandeling met 4-aminopyridine (4-AP) binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1/baseline, tenzij er een stabiele dosis is behouden gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan dag 1/baseline en zal worden behouden tijdens dit onderzoek.
11. Behandeling met een hoge dosis orale of intraveneuze steroïden binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1/baseline.
12. Contra-indicaties voor MRI, zoals de aanwezigheid van een pacemaker of andere geïmplanteerde metalen hulpmiddelen (met uitzondering van gebitsbeugels), Gd-allergie, nierfunctiestoornis of claustrofobie die niet medisch kan worden behandeld.
13. Huidige insluiting of voornemen van insluiting in een interventioneel klinisch onderzoek waarin een experimentele behandeling of een goedgekeurde therapie voor experimenteel gebruik wordt toegediend binnen 5 halfwaardetijden van het middel voorafgaand aan het baselinebezoek. Deelname aan een niet-interventioneel onderzoek kan worden toegestaan zolang deze deelname niet in strijd is met dit protocol of waarschijnlijk geen invloed heeft op het vermogen van de deelnemer om te voldoen aan het protocol.
14. Voorgeschiedenis van suïcidale ideeën of een episode van klinisch ernstige depressie (zoals bepaald door de onderzoeker) binnen 12 weken voorafgaand aan insluiting. Opmerking: deelnemers die aanhoudend worden behandeld met

- antidepressiva worden niet uitgesloten van het onderzoek tenzij de dosis van het geneesmiddel binnen 24 weken voorafgaand aan insluiting is verhoogd.
15. Voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus of een andere immunodeficiëntieaandoening.
16. Positief testresultaat voor hepatitis C-virusantilichaam of hepatitis B-virus (gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen of hepatitis B-kernantilichaam) bij keuring.
17. Voorgeschiedenis van maligniteit; deelnemers met een voorgeschiedenis van weggesneden of behandeld basaalcelcarcinoom of minder dan 3 plaveiselcelcarcinomen komen echter in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek.
18. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 2 jaar voorafgaand aan dag 1/baseline.
19. Voorgeschiedenis van abnormale laboratoriumresultaten die, volgens de onderzoeker, wijzen op een significante cardiale, endocriene, hematologische, immunologische, metabolische, urologische, pulmonale, gastro-intestinale, dermatologische, psychiatrische, renale, neurologische (anders dan MS) en/of andere ernstige aandoening.
20. Een van de volgende abnormale bloedtesten bij keuring:
- * hemoglobine * 9,0 g/dl
 - * bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$
 - * lymfocyten * $1,0 \times 10^9/l$
 - * neutrofielen * $1,5 \times 10^9/l$
 - * alanine-aminotransferase/serumglutamaatpyruvaattransaminase (ALT/SGPT), aspartaataminotransferase/serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (AST/SGOT) of gamma-glutamyltransferase * 2 keer de normale bovengrens
 - * creatinineklaring < 60 ml/min (geschat volgens de Cockcroft-Gault-formule)
21. Vrouwelijke deelnemers met een positief resultaat van een zwangerschapstest, die zwanger zijn of die momenteel borstvoeding geven.
22. Voornemen om optionele, ingrijpende operaties te ondergaan op enig moment tijdens het onderzoek.
23. Niet in staan zijn om te voldoen aan de onderzoeksvereisten.
24. Overige niet-gespecificeerde redenen waardoor de deelnemer, volgens de onderzoeker of Biogen, niet in aanmerking komt voor insluiting.

Deel 2:

- Deelnemers die de studiebehandeling niet hebben voltooid in Deel 1 / Week 72
- Bezoek
- Deelnemers die een duur > 12 weken hebben tussen hun Deel 1 / Week 72 Bezoek en Deel 2 / Dag 1.
 - Elke significante verandering in de klinische status die de deelnemer ongeschikt zou maken om deel te nemen aan Deel 2, naar de mening van de onderzoeker. De onderzoeker moet de medische geschiktheid van de deelnemer voor deelname opnieuw beoordelen en eventuele ziekten overwegen die studiebehandeling zouden uitsluiten.
 - een voorgeschiedenis van klinisch significant en persistent neutraliserend antilichaam tegen IFN* of natalizumab, naar de mening van de onderzoeker, voor personen die werden behandeld met respectievelijk een interferon of met

natalizumab.

- Behandeling met een geneesmiddel voor onderzoek binnen 12 weken voorafgaand aan Deel 2 / Dag 1.

- Behandeling met 4-aminopyridine (4-AP) binnen 30 dagen voorafgaand aan Deel 2 / Dag 1, tenzij een stabiele dosis is gehandhaafd gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan Deel 2 / Dag 1. Behandeling met medische marihuana voor MS-symptomen is niet uitsluitingsplichtig, als het in overeenstemming is met lokale MS-behandelingsrichtlijnen en lokale voorschriften.

- Behandeling met hoge doses orale of IV-steroiden binnen 30 dagen vóór deel 2 / dag 1.

-Contra-indicaties voor MRI, zoals de aanwezigheid van pacemakers of andere geïmplanteerde metalen hulpmiddelen (met uitzondering van beugels), een allergie voor Gd, nierinsufficiëntie of claustrofobie die niet medisch kan worden behandeld.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-04-2018
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opicinumab

Generieke naam: Opicinumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
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	EUCTR2017-001224-22-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03222973

NL62541.096.17