

Een gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd parallelle groepen studie met enkele doseringen om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van PB006 te vergelijken met Tysabri® bij gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 14-10-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De sponsor ontwikkelt een middel (PB006) dat vergelijkbaar is met Tysabri® (natalizumab, hierna aangegeven als Tysabri). Als onderdeel van medisch-wetenschappelijke onderzoeken om de gelijkheid van beide middelen te bevestigen, wil de Sponsor PB006...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49168

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PB006/Tysabri bio-equivalentie studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Multiple Sclerose MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Polpharma Biologics S.A.

Overige ondersteuning: Polpharma Biologics S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bio equivalentie, PB006, PK/PD, Tysabri

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aantonen van de farmacokinetische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS-gelicenseerde Tysabri® in termen van AUC_{0-inf} van totaal natalizumab
- Aantonen van de farmacokinetische vergelijkbaarheid van PB006 met door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van AUC_{0-inf} van totaal natalizumab
- Aantonen van de vergelijkbaarheid van de farmacokinetiek van door de VS en de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van AUC_{0-inf} van totaal natalizumab
- Aantonen van de farmacodynamische vergelijkbaarheid van PB006 met gepoolde referentie (in de VS gelicenseerde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri®) in termen van baseline-aangepaste AUEC_{0-12w} van CD19 +
- Aantonen van de farmacodynamische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS goedgekeurde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van parameters van α 4-integrinereceptorverzadiging

Secundaire uitkomstmaten

- Ter ondersteuning van de farmacokinetische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS goedgekeurde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van secundaire farmacokinetische parameters van totaal natalizumab
- Ter ondersteuning van de farmacokinetische vergelijkbaarheid van PB006 met

door de VS goedgekeurde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van farmacokinetische parameters van onveranderd natalizumab

- Ter ondersteuning van de vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS gelicentieerde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van secundaire PD-parameters van baseline-aangepaste CD19 +
- Ter ondersteuning van de farmacodynamische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS gelicentieerde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van sVCAM-afname
- Ter ondersteuning van de farmacodynamische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS gelicentieerde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van sMAdCAM-afname
- Ter ondersteuning van de farmacodynamische vergelijkbaarheid van PB006 met door de VS gelicentieerde Tysabri® en door de EU goedgekeurde Tysabri® in termen van PD-parameters van CD34+
- Ter ondersteuning van de vergelijkbare immunogeniteitsprofielen van PB006 met Tysabri® met Amerikaanse licentie en met door de EU goedgekeurde Tysabri®
- Ter ondersteuning van de vergelijkbare veiligheids- en tolerantieprofielen van PB006 en zowel door de VS gelicentieerde Tysabri® als door de EU goedgekeurde Tysabri®

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De sponsor ontwikkelt een middel (PB006) dat hetzelfde is als Tysabri. Als onderdeel van medisch-wetenschappelijke onderzoeken om de gelijkheid van beide

middelen te bevestigen, wil de Sponsor PB006 vergelijken met EU-goedgekeurde en VS-gelicenseerde Tysabri.

Tysabri is een middel dat in Europa en de VS is toegelaten voor de behandeling van Multiple Sclerose (MS) en in de VS ook voor de behandeling van de ziekte van Crohn. MS veroorzaakt een ontsteking in de hersenen die zenuwcellen beschadigen. Symptomen van MS kunnen zijn: problemen met lopen, gevoelloosheid van het gezicht, armen of benen, problemen met zicht, vermoeidheid, uit balans of licht in het hoofd voelen, problemen met de blaas en darmen, problemen met denken en concentreren, depressie, plotselinge of aanhoudende pijn, seksuele problemen, stijfheid en spierspasmen.

Doel van het onderzoek

De sponsor ontwikkelt een middel (PB006) dat vergelijkbaar is met Tysabri® (natalizumab, hierna aangegeven als Tysabri). Als onderdeel van medisch-wetenschappelijke onderzoeken om de gelijkheid van beide middelen te bevestigen, wil de Sponsor PB006 vergelijken met EU-goedgekeurde en VS-gelicenseerde Tysabri.

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe snel en in hoeverre PB006 in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) in vergelijking met EU-goedgekeurde en VS-gelicenseerde Tysabri. Ook zal worden onderzocht hoe het lichaam reageert op PB006 (dit wordt farmacodynamiek genoemd) in vergelijking met de twee Tysabri producten. Daarnaast worden de veiligheid en verdraagbaarheid van PB006 en beide Tysabri producten onderzocht.

Onderzoeksopzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 10 dagen (9 nachten) in het onderzoekscentrum zult verblijven. Dit wordt gevolgd door 9 dagen waarop u korte bezoeken brengt aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 78 en 85.

De vrijwilliger krijgt PB006, EU-goedgekeurde Tysabri, of VS-gelicenseerde Tysabri als een intraveneus infuus van 60 minuten. De doseringen die de vrijwilliger krijgt toegediend is 3 mg/kg lichaamsgewicht.

Of de vrijwilliger PB006, EU-goedgekeurde Tysabri, of VS-gelicenseerde Tysabri krijgt, wordt door loting bepaald. PB006, EU goedgekeurde Tysabri, of VS-gelicenseerde Tysabri worden elk gegeven aan 120 vrijwilligers. Zowel de vrijwilliger als de verantwoordelijke arts weet niet welke behandeling de vrijwilliger krijgt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt PB006, EU-goedgekeurde Tysabri, of VS-gelicentieerde Tysabri als een intraveneus infuus van 60 minuten. De doseringen die de vrijwilliger krijgt toegediend is 3 mg/kg lichaamsgewicht.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerking wordt het vaakst gemeld (bij meer dan 1 op de 10 personen) bij gebruik van Tysabri:

- Infusie gerelateerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen worden vaak (bij maximaal 1 op de 10 personen) gemeld bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met Tysabri:

- Urineweginfectie
- Pijnlijke keel en loopneus of verstopte neus
- Rillen
- Uitslag met jeuk (galbulten)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Zich ziek voelen (overgeven)
- Gewrichtspijn
- Koorts
- Vermoeidheid

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens een eerder onderzoek met PB006 bij gezonde vrijwilligers:

- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Malaise
- Misselijk
- Overgeven

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Mogelijk risico op het ontwikkelen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

JCV is een virus dat veel voorkomt en over het algemeen onschadelijk is voor mensen. Infectie vindt meestal plaats tijdens de kindertijd en er zijn geen symptomen bij mensen met een normaal werkend afweersysteem. Bij mensen met een zwak afweersysteem kan JCV echter PML veroorzaken. Oorzaken van een verzwakt afweersysteem zijn bijvoorbeeld HIVinfectie, leukemie, lymfoom of het gebruik van geneesmiddelen zoals Tysabri. Een positieve test op JCV antilichamen betekent dat iemand eerder blootgesteld is aan dit virus.

Als de vrijwilliger eerder is behandeld met Tysabri of met middelen die het afweersysteem onderdrukken of als de vrijwilliger positief test op JCV, kan de vrijwilliger niet meedoen met dit onderzoek. Hierdoor worden de risicofactoren

voor PML uitgesloten om de mogelijke risico's zo klein mogelijk te maken.

PML is een zeldzame aandoening waarbij de omhulling (myeline) van zenuwen in de hersenen beschadigd wordt. De duidelijkste symptomen van PML zijn onhandigheid, verergerende zwakte, veranderingen in het zicht, spraak veranderingen en soms veranderingen van de persoonlijkheid. PML kan leiden tot de dood of tot meer of minder ernstige mate van neurologische invaliditeit. Er zijn geen gevallen van PML bekend na toediening van Tysabri aan gezonde vrijwilligers zonder JCV-antilichamen.

Bij mensen met een negatieve test op JCV wordt de kans op PML geschat op minder dan 1 op de 10.000. Bij mensen met alle 3 de bekende risicofactoren wordt de kans op PML hoger geschat. De risico factoren zijn:

- Aanwezigheid van JCV antilichamen
- Langdurige behandeling met Tysabri, vooral langer dan 2 jaar
- Eerdere behandelingen met middelen die het afweersysteem onderdrukken (bijvoorbeeld: mitoxantrone, azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide of mycofenolaat mofetil)

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Over de gehele studieperiode nemen we maximaal 600 milliliter (mL) bloed bij de vrijwilliger af.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op bepaalde locaties op de armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Een monster voor de coronavirus test zal met een wattenstaafje achter in de neus en keel worden genomen. Het nemen van het monster duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het nemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt genomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Polpharma Biologics S.A.

ul. Trzy Lipy 3A

Gdansk 80-172

PL

Wetenschappelijk

Polpharma Biologics S.A.

ul. Trzy Lipy 3A

Gdansk 80-172

PL

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)

1. De vrijwilliger is mannelijk / vrouwelijk en 18 tot 54 jaar oud, inclusief
2. De vrijwilliger is gezond zoals bepaald door zijn medische geschiedenis, een lichamelijk onderzoek, vitale functies, een ECG en klinische laboratoriumtests
3. De vrijwilliger heeft een BMI in het bereik van 18,5 tot 30,0 kg / m², inclusief en een lichaamsgewicht van 50 - 92 kg, inclusief
4. De vrijwilliger geeft schriftelijke toestemming voorafgaand aan klinische studiespecifieke procedures.
5. Mannelijke vrijwilliger (als zijn vrouwelijke partner / partner zwanger kan worden) moet bevestigen dat hij twee aanvaardbare anticonceptiemethoden gebruikt tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de definitieve toediening van het onderzoeksmiddel. Mannelijke vrijwilliger moet bevestigen dat hij zijn partner heeft geïnformeerd over deelname aan het onderzoek en de noodzaak om zwangerschap te voorkomen. Chirurgisch gesteriliseerde mannelijke vrijwilligers vereisen geen aanvullend gebruik van anticonceptie.

De proefpersoon heeft, na implementatie van amendement 3, 2 negatieve PCR

SARS-CoV-2-tests nodig voordat natalizumab wordt toegediend (na opname in de kliniek en voorafgaand aan de dosering).

Verdere criteria zijn van toepassing

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke bekende blootstelling aan natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, daclizumab, rituximab, ofatumumab of obinutuzumab of andere op B- en T-cellen gerichte therapieën.
2. Elke bekende blootstelling aan immunosuppressiva
3. Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor natalizumab, of alle componenten van de gebruikte formulering
4. Elke blootstelling aan steroïden voorafgaand aan de dosering, aan middelen zoals interferon- β , glatirameeracetaat, fingolimod of laquinimod, aan teriflunomide of aan dimethylfumaraat
5. Plasma-uitwisseling binnen 3 weken voorafgaand aan dosering.

Uitsluiting van proefpersonen met een voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor SARS-CoV-2-infectie in de laatste maand voorafgaand aan screening 1 of die bevestigd contact hebben gehad met SARS-CoV-2-positieve proefpersonen in de laatste 2 weken vóór dosering (na implementatie van amendement 3) .

Verdere criteria zijn van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-10-2019

Aantal proefpersonen: 149
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tysabri
Generieke naam: n.v.t.
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
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	EUCTR2019-003874-15-NL
CCMO	NL71674.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-01-2021

Datum resultaten gemeld: 29-10-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

28-10-2021