

# Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase 3b-onderzoek met geblindeerde beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van natalizumab (BG00002) toegediend bij een verlengd doseringsinterval van 6 weken bij onderzoeksdeelnemers met relapsing-remitting Multiple Sclerose die zijn overgeschakeld van behandeling met natalizumab met een standaard doseringsinterval van 4 weken ten opzichte van voortgezette behandeling met een standaard doseringsinterval, gevolgd door een open

Gepubliceerd: 05-11-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel 1: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van natalizumab in verlengde doseringsintervallen (EID, extended interval dosing) bij onderzoeksdeelnemers die eerder behandeld zijn met natalizumab in het...

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt              |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

## ID

NL-OMON54587

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Biogen 101MS329 (Nova)

## Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

beschadiging centraal zenuwstelsel, multiple sclerosis

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Biogen

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** relapsing-remitting Multiple Sclerose, standaard doseringsinterval

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Deel 1: Aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies in week

72

Deel 2: Percentage deelnemers dat aangeeft een voorkeur te hebben voor SC

toediening van natalizumab aan het einde van deel 2

### Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

- Tijd tot eerste recidief zoals bepaald door een onafhankelijke neurologische

beoordelingscommissie (INEC, Independent Neurology Evaluation Committee)

- Aantal nieuwe gadolinium (Gd)-versterkende en nieuwe T1-hypo-intense laesies in week 24, 48 en 72
- Recidiefcijfer op jaarbasis in week 72
- Aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies in week 24 en 48
- Percentage deelnemers met bijwerkingen (AE's, Adverse Events) en ernstige bijwerkingen (SAE's, Serious Adverse Events)
- Tijd tot verslechtering Expanded Disability Status Scale (EDSS)

## Deel 2:

- Totale score voor Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)
  - Gemiddelde tijd die nodig is voor het voorbereiden en toedienen van het geneesmiddel
  - Aantal deelnemers met behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE\*s, Treatment Emergent AE\*s)
  - Percentage deelnemers met antilichamen tegen natalizumab
  - Aantal nieuwe of opnieuw groter wordende T2-hyperintense laesies
  - Tijd tot eerste recidief
  - Recidiefcijfer op jaarbasis
  - Verandering in EDSS-score (Expanded Disability Status Scale)
  - Aantal nieuwe gadolinium (Gd)-versterkende laesies
  - Aantal nieuwe T1-hypo-intense laesies
  - Procentuele verandering in hersenvolume
  - Verandering in hersenvolume in de corticale hersengebieden en thalamus
  - Laagste concentratie (Ctrough-waarde) natalizumab in serum vlak voor volgende
- 3 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase 3b-onderzoek met geblindeerde ... 29-05-2025

dosis

- Deel 2: laagste saturatiewaarde  $\alpha$ 4-integrine vlak voor volgende dosis

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Natalizumab is een recombinant humaan anti- $\alpha$ 4-integrine-antilichaam, afgeleid van een monoklonaal antilichaam (mAb) [AN100226m] tegen humaan  $\alpha$ 4-integrine. Het muriene mAb (AN100226m) werd gehumaniseerd door complementariteitsbepalende regio-grafting van de hypervariabele regio van het gen dat codeert voor AN100226m op een humaan immunoglobuline G4-framework, waardoor het gehumaniseerde immunoglobuline G4/kappa antilichaam, natalizumab, wordt aangemaakt.

### Doel van het onderzoek

Deel 1: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van natalizumab in verlengde doseringsintervallen (EID, extended interval dosing) bij onderzoeksdeelnemers die eerder behandeld zijn met natalizumab in het standaard doseringsinterval (SID, standard interval dosing) gedurende ten minste 12 maanden in relatie tot voortgezette SID-behandeling.

Deel 2: De primaire doelstelling is beoordelen of de patiënt voorkeur heeft voor een subcutane (SC) of intraveneuze (IV) toedieningsmethode voor natalizumab.

### Onderzoeksopzet

Deel 1 is een prospectief, gerandomiseerd, interventioneel, gecontroleerd, open-label, voor de beoordelaar geblindeerd, onderzoek naar de IV-toediening van natalizumab in SID en EID.

Deel 2 is een open-label verlengingsonderzoek naar natalizumab in EID dat SC en IV wordt toegediend volgens een gerandomiseerde cross-over-opzet en is open voor alle geschikte onderzoeksdeelnemers die deel 1 hebben afgerond. Nieuwe onderzoeksdeelnemers die niet hebben deelgenomen aan deel 1, maar voldoen aan de inclusiecriteria voor deel 1 en de deelname-eisen voor deel 2, komen ook in aanmerking.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: SID-groep: ongeveer 240 onderzoeksdeelnemers ontvangen Q4W (28 [-2/+5] dagen)

4 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase 3b-onderzoek met geblindeerde ... 29-05-2025

300 mg natalizumab als een IV-infuustoediening. EID-groep: ongeveer 240 onderzoeksdeelnemers ontvangen Q6W (42 [-2/+5] dagen) 300 mg natalizumab als een IV-infuustoediening. Deel 2: Alle onderzoeksdeelnemers die meedoen aan deel 2 ontvangen Q6W (42 [-2/+5] dagen) 300 mg natalizumab als een IV-infuustoediening gedurende een periode van 36 weken. Onderzoeksdeelnemers worden vervolgens 1:1 gerandomiseerd op basis van de behandelgroep uit deel 1 (SID, EID, nieuwe onderzoeksdeelnemers) en ontvangen dan Q6W 300 mg SC natalizumab gedurende 24 weken, gevolgd door Q6W 300 mg IV gedurende 24 weken, of dezelfde 48 weken durende cross-overbehandeling in omgekeerde volgorde.

## **Inschatting van belasting en risico**

Na meer dan 10 jaar post-marketingervaring, blijft voor natalizumab een hoog werkzaamheidsniveau te zien, met een duidelijk afgebakend veiligheidsprofiel en een significant gunstig effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met RRMS. In klinische kernonderzoeken liet natalizumab een vermindering van 67% van het jaarlijkse recidiefcijfer zien en een vermindering van 42% van het risico op invaliditeitsprogressie over 2 jaar. Sinds natalizumab op de markt is gebracht, hebben publicaties van meerdere onafhankelijke groepen en publicaties van de opdrachtgever de klinische effectiviteit van natalizumab verder aangetoond bij patiënten met MS met een hoge ziekteactiviteit, ondanks behandeling met eerstelijns therapieën.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Biogen

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

### **Wetenschappelijk**

Biogen

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)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor deel 1: • Het vermogen van de deelnemer om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en een ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te kunnen overhandigen, evenals goedkeuring voor het gebruik van vertrouwelijke gezondheidsinformatie, in overeenstemming met de landelijke en lokale regelgeving inzake de privacy van deelnemers. • Diagnose relapsing-remitting Multiple Sclerose (RRMS) volgens de McDonald-criteria. • Behandeling met natalizumab als ziektemodificerende monotherapie voor RRMS die overeenkomt met de goedgekeurde dosering voor minimaal 12 maanden voorafgaand aan randomisatie. De deelnemer dient ten minste 11 doses natalizumab te hebben ontvangen in de 12 maanden voorafgaand aan randomisatie, zonder gemiste doses in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie. • Expanded Disability Status Scale (EDSS)  $\leq 5.5$  bij de keuring. • Geen recidieven in de laatste 12 maanden voorafgaand aan randomisatie, zoals vastgesteld door de beoordelend onderzoeker. Voor deel 2: • Het vermogen van de deelnemer om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en een ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te kunnen overhandigen voor deel 2, evenals goedkeuring voor het gebruik van vertrouwelijke gezondheidsinformatie, in overeenstemming met de landelijke en lokale regelgeving inzake de privacy van deelnemers. • Bezoek in week 72 van deel 1 afgerond, terwijl de gerandomiseerde behandeling in SID of EID doorging. • De inclusie- en exclusiecriteria voor nieuwe deelnemers die niet hebben deelgenomen aan deel 1 van het onderzoek, zijn hetzelfde als voor deelnemers die dat wel hebben gedaan. OPMERKING: Er kunnen andere door het protocol gedefinieerde inclusiecriteria gelden.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor deel 1:

- Primaire en secundaire progressieve Multiple Sclerose (MS).
- MRI-positief voor gadolinium (Gd)-versterkende laesies bij de keuring.
- Deelnemers voor wie MRI gecontra-indiceerd is (bijv. met een gecontra-indiceerde pacemaker of ander gecontra-indiceerd geïmplantéerd metaal hulpmiddel, die last hebben van of risico lopen op bijwerkingen van gadolinium, of die claustrofobie hebben die medisch niet te behandelen is).
- Voorgeschiedenis van een klinisch significante (zoals vastgesteld door de onderzoeker) cardiale, endocrinologische, hematologische, hepatische, immunologische, metabole (inclusief diabetes), urologische, pulmonale, neurologische (behalve voor RRMS), dermatologische, psychiatrische, renale of andere ingrijpende ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker deelname aan een klinisch onderzoek zou uitsluiten.
- Aanwezigheid van antilichamen tegen natalizumab bij de keuring.

Voor deel 2:

- Deelnemers die zijn behandeld met natalizumab met EID die er in deel 1 zelf voor hebben gekozen om te schakelen naar natalizumab in SID of zijn omgeschakeld naar SID als reddingsbehandeling.
- Deelnemers die werden behandeld met een MS-modificerende therapie anders dan natalizumab tijdens deel 1 of in de periode tussen deel 1 en deel 2.
- Voorgeschiedenis van hiv of andere vormen van immunodeficiëntie.
- Neemt momenteel deel aan of is van plan deel te nemen aan een interventieel klinisch onderzoek waarin een onderzoeksbehandeling of goedgekeurde therapie voor onderzoeksdoeleinden wordt toegediend binnen 30 dagen (of vijfmaal de halfwaardetijd van het middel, afhankelijk van welke periode langer duurt) voorafgaand aan het baseline-bezoek of op een ander moment tijdens dit onderzoek.
- Onvermogen om te voldoen aan de eisen van het onderzoek.
- Andere, niet-gespecificeerde redenen waardoor de deelnemer volgens de onderzoeker of Biogen ongeschikt is voor het onderzoek.

De inclusie- en exclusiecriteria voor nieuwe deelnemers die niet hebben deelgenomen aan deel 1 van het onderzoek, zijn hetzelfde als voor deelnemers die dat wel hebben gedaan.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 04-06-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 28                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | AN100226, BG00002                                |
| Generieke naam: | TYSABRI                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-11-2018                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-03-2019                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-05-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |



|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-06-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-09-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-09-2019                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 23-10-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 27-10-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-02-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 10-02-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

  

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 12-07-2022 |
| Soort:          | Amendement |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-07-2022                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-07-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-08-2023                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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  | EUCTR2018-002145-11-NL |
| CCMO     | NL67716.100.18         |