

Een fase 2b-, dosisbepalend onderzoek voor SAR442168, een Bruton*s-Tyrosine kinaseremmer, bij patiënten met relapsing multiple sclerose

Gepubliceerd: 23-01-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair:- Bepalen van de dosis-responsrelatie voor SAR442168 om het aantal nieuwe actieve hersenlaesies te verminderen. Secundair:- Om de werkzaamheid van SAR442168 op de ziekteactiviteit te evalueren, beoordeeld door klinische en beeldvormende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DRI15928

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

demyeliserende ziekte, Multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autoimmuun ziekte, Bruton's tyrosinekinase remmer, Multiple sclerose, RMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal nieuwe Gd-versterkende T1-hyperintense laesies aan het einde van de 12 weken durende SAR442168-behandeling zoals gedetecteerd door MRI van de hersenen.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal nieuwe of vergrote T2-laesies na 12 weken behandeling met SAR442168
- Aantal Gd-versterkende T1-hyperintense laesies aan het einde van de 12 weken durende behandeling met SAR442168
- Bijwerkingen (AEs), ernstige ongewenste voorvallen (SAEs), mogelijk klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtests, elektrocardiogram (ECG) of vitale functies tijdens de onderzoeksperiode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Bruton's tyrosinekinase (BTK) pathway is van cruciaal belang voor signalering in B-lymfocyten en myeloïde cellen inclusief de microglia van het centrale zenuwstelsel (CNS). Elk van deze celtypen is betrokken bij de pathofysiologie van multiple sclerose (MS). SAR442168, een CNS-penetrant BTK-remmer, heeft het potentieel voor een duaal werkingsmechanisme door remming van door antigen geïnduceerde B-celactivering die verantwoordelijk is voor ontsteking en door het moduleren van slecht aangepaste microgliale cellen die zijn gekoppeld aan neuro-inflammatie in de hersenen en het ruggenmerg. Er is nog steeds een aanzienlijke on vervulde behoefte aan therapieën gericht op neuroinflammatie in het CNS met als doel de langdurige invaliditeit en neurodegeneratie bij mensen met relapsing multiple sclerose (RMS) te stoppen, en ook bij progressieve vormen van de ziekte (primaire progressieve multiple

sclerose [PPMS] en secundaire progressieve multiple sclerose [SPMS]). Zelfs de meest recente hoog-efficiënte ziektemodificerende therapieën werken voornamelijk op adaptieve immuniteit in de periferie met slechts een bescheiden of tijdelijk vermogen om neuro-inflammatoire en neurodegeneratieve processen te stoppen en de progressie van de ziekte te stoppen, zoals ook is aangetoond door recente studies met progressieve MS.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Bepalen van de dosis-responsrelatie voor SAR442168 om het aantal nieuwe actieve hersenlaesies te verminderen.

Secundair:

- Om de werkzaamheid van SAR442168 op de ziekteactiviteit te evalueren, beoordeeld door klinische en beeldvormende middelen.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van SAR442168 te evalueren.

Onderzoeksopzet

Een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, cross-over, dosisbepalende studie om de MRI-werkzaamheid en de veiligheid van 12 weken toediening van SAR442168 te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bruton's tyrosinekinaseremmer, maximaal vier tabletten per dag om een dagelijkse dosis van 5, 15, 30 of 60 mg te bereiken, afhankelijk van het cohort en de arm waarnaar de patiënt wordt gerandomiseerd. Dit wordt gegeven in tabletvorm en de wijze van toediening is oraal. Patiënten zullen 12 weken worden behandeld met het onderzoeksmiddel en zullen of 4 weken vooraf of achteraf placebo nemen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's gerelateerd aan bloedafname en bijwerkingen van het onderzoeksmiddel.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Paasheuvelweg 25

Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

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)

- De deelnemer moet 18 tot 55 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de patienteninformatie.
- De deelnemer moet gediagnosticeerd zijn met RMS volgens de 2017 revisie van de McDonald diagnostische criteria.
- De deelnemer moet minstens 1 gedocumenteerde relapse hebben in het voorgaande jaar, *2 gedocumenteerde relapses binnen de voorgaande 2 jaar, of *1 actieve Gd-versterkende hersenlaesie op een MRI-scan in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan screening.
- Een vrouwelijke deelnemer moet een dubbele anticonceptiemethode gebruiken, inclusief een zeer effectieve anticonceptiemethode, behalve als ze ten minste 3 maanden eerder een sterilisatie heeft ondergaan of postmenopauzaal is. Menopauze wordt gedefinieerd als zijnde amenorrhoe voor *2 jaar met serum follikelstimulerend hormoon (FSH) *niveau > 30 UI / L.
- Mannelijke deelnemers, van wie de partner vruchtbaar is (inclusief vrouwen die borstvoeding geven), moeten aanvaarden om tijdens de geslachtsgemeenschap een dubbele anticonceptiemethode te gebruiken volgens het volgende algoritme: (condoom) plus (spiraaltje of hormonaal anticonceptivum) van randomisatie tot 3 maanden na de laatste dosis studiemedicatie.

- Mannelijke deelnemers van wie de partner zwanger is, moeten gedurende de geslachtsgemeenschap een condoom gebruiken van randomisatie tot 3 maanden na de laatste dosis studiemedicatie.
- Mannelijke deelnemers moeten ermee ingestemd hebben geen sperma te doneren van de randomisatie tot 3 maanden na de laatste dosis studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De deelnemer is gediagnosticeerd met PPMS volgens de 2017-herziening van de McDonald diagnostische criteria of met niet-recidiverende SPMS.
- De deelnemer heeft voorwaarden of situaties die deelname aan deze studie nadelig kunnen beïnvloeden, onder andere: een korte levensverwachting vanwege reeds bestaande gezondheidstoestand (en) zoals bepaald door hun behandelende neuroloog; Medische aandoening(en) of gelijktijdige ziekte(n) waardoor ze niet geëvalueerd kunnen worden voor het primaire eindpunt of die deelname aan dit onderzoek negatief zouden beïnvloeden, zoals beoordeeld door de onderzoeker; Een vereiste voor comedicaatbehandeling die het primaire eindpunt kan vertekenen; contra-indicatie voor MRI, oa. aanwezigheid van pacemakers, metalen implantaten in gebieden met een hoog risico, aanwezigheid van metaalachtig materiaal (bijv. granaatscherven) in gebieden met een hoog risico, een bekende voorgeschiedenis van allergie voor een contrastmiddel of geschiedenis van claustrofobie; Contra-indicaties om MRI-contrastverhogende preparaten van Gd te gebruiken.
- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van of heeft momenteel gelijktijdige medische of klinische aandoeningen die deelname aan deze studie nadelig zouden beïnvloeden, o.a.: Een voorgeschiedenis van T-lymfocyt of T-lymfocyt-receptor vaccinatie, transplantatie en / of antirejectietherapie ; Een geschiedenis van diagnose van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) of bewijs van bevindingen die wijzen op PML op de baseline MRI; Een voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus; Een geschiedenis van actieve of latente tuberculose; Alle andere actieve infecties die een nadelig effect zouden kunnen hebben op deelname of IMP-toediening in deze studie, zoals beoordeeld door de onderzoeker; Een voorgeschiedenis van maligniteit binnen 10 jaar voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek, behalve effectief behandeld carcinoom in situ van de cervix of adequaat behandeld niet-metastatisch squameus of basaalcelcarcinoom van de huid; Een geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste screeningbezoek; Een voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening, gedragsstoornis of depressie waarvoor ziekenhuisopname nodig was binnen 2 jaar voorafgaand aan het eerste screeningbezoek; Aanwezigheid van screeningslaboratoria of ECG-waarden buiten normale limieten die volgens de onderzoeker klinisch significant zijn; Aanwezigheid van leverbeschadiging gedefinieerd als onderliggende hepatobiliaire ziekte of screening alanine-aminotransferase (ALT)> 3 x normaalwaarden (ULN).
- Bij screening is de deelnemer positief voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen en / of hepatitis B-kernantilichaam en / of positief voor hepatitis-C-antilichaam.
- De deelnemer heeft een van de volgende aandoeningen: een bloedingsstoornis of een bekende bloedplaatjesstoornis op elk moment voorafgaand aan het eerste screeningbezoek; Een bloedplaatjestelling van <150 000 / *L bij het screeningsbezoek.

- De deelnemer heeft tijdens het screeningbezoek een lymfocyt telling die lager is dan de ondergrens van normaal (LLN).
- De deelnemer heeft een levend (verzwakt) vaccin binnen 2 maanden vóór het eerste behandlingsbezoek ontvangen.
- De deelnemer heeft een van de volgende medicaties / behandelingen ontvangen binnen het gespecificeerde tijdsbestek vóór een nulmeting (geen wash-out vereist voor behandelingen van interferonen bèta of glatirameeracetaat):
 - Systemische corticosteroïden, adrenocorticotroop hormoon 1 maand voorafgaand aan screening MRI-scan
 - Dimethylfumaraat 1 maand voorafgaand aan randomisatie
 - Intraveneus (IV) immunoglobuline, fingolimod, natalizumab 2 maanden voorafgaand aan randomisatie
 - Teriflunomide 2 jaar voorafgaand aan randomisatie of 1 maand voorafgaand aan randomisatie als deelnemer een versnelde eliminatieprocedure ondergaat en het teriflunomide plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg / L voor randomisatie is
 - B-cel-uitputtende therapieën zoals ocrelizumab en rituximab 6 maanden voorafgaand aan randomisatie of tot terugkeer van B-cel tellingen naar normale niveaus, welke langer is
 - Licht tot matig immunosuppressieve / chemotherapeutische geneesmiddelen zoals azathioprine en methotrexaat 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
 - Zeer immunosuppressieve / chemotherapeutische medicatie: mitoxantron tot 120 mg / m² lichaamsoppervlak, cyclofosfamide, cladribine 2 jaar voorafgaand aan randomisatie
 - Alemtuzumab 4 jaar voorafgaand aan randomisatie
 - Lymfoïde bestraling, beenmergtransplantatie, mitoxantron (met bewijs van cardiotoxiciteit na behandeling, of cumulatieve levensdosis > 120 mg / m²), andere sterk immunosuppressieve behandelingen met zeer langdurige effecten altijd
- De deelnemer krijgt sterke inductoren of remmers van CYP3A- of CYP2C8-leverenzymen zoals vermeld in appendix 7.
- De deelnemer krijgt antistollings- / antibloedplaatjes-therapieën
- De deelnemer heeft een EDSS-score > 5,5 bij het eerste screeningbezoek.
- De deelnemer heeft een relapse gehad in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- De deelnemer is zwanger of een vrouw die borstvoeding geeft.
- De deelnemer heeft een van de volgende symptomen binnen 4 weken voor het eerste screeningsbezoek: Koorts (> 38 ° C); Aanhoudende chronische of actieve terugkerende infectie die behandeling met antibiotica, antivirale of schimmelwerende middelen vereist.
- De deelnemer heeft een gedocumenteerde geschiedenis van poging tot zelfmoord gedurende de 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek, presenteert met zelfmoordgedachten van categorie 4 of 5 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) tijdens het onderzoek, OF als in het oordeel van de onderzoeker de deelnemer risico loopt op een zelfmoordpoging.
- De deelnemer heeft binnen 4 weken voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek een grote operatie ondergaan die de veiligheid van de deelnemer zou kunnen beïnvloeden of de immuunrespons zou kunnen beïnvloeden (zoals beoordeeld door de onderzoeker) of geplande electieve chirurgie heeft tijdens de duur van het onderzoek.
- De deelnemer heeft een geschiedenis of aanwezigheid van significante andere gelijktijdige ziekte(n) die, in het oordeel van de onderzoeker, deelname aan deze studie nadelig zouden beïnvloeden zoals, maar niet beperkt tot, cardiovasculaire nier-, neurologische, endocrinologische, gastro-intestinale, hepatische, metabole, pulmonale of lymfatische

aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-07-2019
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
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	EUCTR2018-003927-12-NL
CCMO	NL67984.029.19
Ander register	U1111-1220-0572