

Een multicenter, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind Fase 1B onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van SAR443060 te evalueren in patiënten met Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS)

Gepubliceerd: 01-11-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Double-blinded periode: Het primaire doel van de studie is: • Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van 28 dagen SAR443060 oraal gedoseerd in patiënten met ALS. De secundaire doelen zijn: • Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie om SAR443060 te onderzoeken in patiënten met ALS

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Funded by sponsor: Denali Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), Fase 1b, Neurodegeneratie, RIPK1 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid:

AE's, klinische laboratoriumtests (hematologie, klinische chemie, urineanalyse), 12-lead ECG's, metingen van vitale functies en fysieke onderzoeken.

Antwoorden verkregen van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zullen ook worden gebruikt om een **categorie voor suïcidaliteit af te leiden volgens de Columbia Classification of Suicide Assessment (C-CASA).

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (PK):

Bloed en CSF zullen worden verzameld voor de analyse van plasma- en CSF-concentraties van SAR443060. De volgende eindpunten kunnen worden bepaald voor SAR443060 in plasma na elke behandeling. Ze worden afgeleid door niet-compartmentele analyse van de plasmaconcentratie-tijdgegevens:

- C_{max}

- AUC van tijd nul tot 12 uur (AUC0-12h), AUC van tijd nul tot de laatst

gemeten concentratie boven de kwantificatielimiet (AUC0-laatst) en/of AUC van tijd nul geëxtrapoleerd naar oneindig (AUC0-*), waar nodig

- T_{max}
- Terminal disposition rate constante (*z) met de respectievelijke t_{1/2}
- Andere parameters, waaronder het orale distributievolume en de orale klaring, kunnen worden bepaald
- CSF-plasma verhoudingen op dagen 29 en 71

Deze parameters kunnen ook worden bepaald voor metabolieten, indien van toepassing.

Farmacodynamiek (PD):

PD van SAR443060 wordt gemeten met RIPK1 pS166 in PBMC's uit bloed. Verkennende biomarkertests voor cytokines, lipiden en metabolomics kunnen worden onderzocht in PBMC's, plasma, urine en CSF.

Verkendend klinisch:

- Klinische veranderingen gemeten met de ALSFRS-R

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SAR443060 is een nieuw onderzoeksmiddel dat ontwikkeld wordt als onderdeel van de behandeling van ALS. Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en

verdraagbaar het nieuwe middel SAR443060 is, welke effecten het middel heeft als het aan patiënten met ALS wordt gegeven en hoe het lichaam het middel opneemt en verwerkt.

Receptor-interacting proteïne kinase 1 (RIP1) is een serine/threonine kinase betrokken bij de regulering van ontsteking en celdood. In reactie op tumornecrosefactor (TNF)-alfa signalering wordt RIP1 geactiveerd, en regelt op zijn beurt de activering van andere cascade-eiwitten zoals RIPK3, mixed-lineage kinasedomein-achtigen (MLK1) en NF-κB. Deze signaalcascade initieert een aantal cellulaire processen, waaronder cytokineproductie, microgiale activering en necroptose, een gereguleerde vorm van celdood.

Remming van RIP1 kinaseactiviteit is aangetoond necroptotische celdood te remmen in vitro en in verschillende diermodellen, waaronder een model van motor neuron celdood gerelateerd aan Amyotrofe Laterale Sclerose. Verhoogde RIPK1 levels zijn waargenomen met immunoblotting in ruggenmerg samples van ALS patiënten.

SAR443060 is een nieuwe, krachtige en selectieve RIP1 kinase remmer die gunstige farmacokinetische eigenschappen heeft en goede penetratie door de bloed-hersenbarrière, waardoor doelremming in het centrale zenuwstelsel mogelijk is. Als zodanig is het een mogelijke kandidaat voor neurodegeneratieve ziekten zoals amyotrofische laterale sclerose (ALS).

Doel van het onderzoek

Double-blinded periode:

Het primaire doel van de studie is:

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van 28 dagen SAR443060 oraal gedoseerd in patiënten met ALS.

De secundaire doelen zijn:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) in plasma en CSF na orale toediening van SAR443060.
- Het karakteriseren van de farmacodynamiek (PD) en target binding van SAR443060 middels een assay voor RIPK1 pS166 in perifere mononucleaire bloedcellen (PBMCs) .

Verkennde doelen zijn:

- Het meten van veranderingen in cytokine profielen (zoals MCP-1, NF-L) en andere ontstekings- en neurodegeneratieve biomarkers in bloed, urine en CSF.
- Het verkennen van klinische veranderingen middels de revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS R).

Open Label Extensie:

Het primaire doel van de studie is:

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van maximaal 12 maanden SAR443060 oraal gedoseerd in patiënten met ALS.

Verkennde doelen zijn:

- Het karakteriseren van de farmacodynamiek (PD) en target binding van SAR443060 middels een assay voor RIPK1 pS166 in perifere mononucleaire bloedcellen (PBMCs) .
- Het meten van veranderingen in cytokine profielen (zoals MCP-1), NF-L, p75ECD en andere ontstekings- en neurodegeneratieve biomarkers in bloed, urine en CSF.
- Het verkennen van klinische veranderingen middels de revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS R).

Onderzoeksopzet

Dit is een (potentiele multicenter) gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, cross-over fase 1B-studie die ten minste 16 en maximaal 26 proefpersonen zal includeren. Er zijn twee behandelingsperioden. De proefpersonen zullen 1:1 willekeurig worden toegewezen om een actieve of placebobehandeling gedurende 28 dagen tweemaal daags te ondergaan in de eerste periode en wisselen vervolgens naar de tegenovergestelde behandeling gedurende 28 dagen voor de tweede periode. Er zal een uitwasperiode van 14 dagen zijn tussen de 2 behandelperioden.

Proefpersonen worden op dag 1, 28, 42 en 70 in de onderzoeksunit opgenomen. Deze opnames duren maximaal 3 dagen / 2 nachten. In de tussengelegen weken zullen de proefpersonen eenmaal per week de onderzoeksunit bezoeken en de studiemedicatie thuis innemen.

Open-label extensie:

In Nederland kunnen proefpersonen die de dubbelblinde studieperiode voltooien na het FFU-bezoek in aanmerking komen voor een OLE en SAR443060 ontvangen voor een aanvullende periode van 12 maanden.

Cumulatieve gegevens van de lopende veiligheidsbeoordeling van 8 ALS-proefpersonen in het dubbelblinde deel van deze studie en gegevens van de voltooide 3 maanden durende niet-klinische toxiciteit ondersteunen de start van de OLE.

Patiënten die de dubbelblinde studieperiode meer dan 14 dagen voltooien voordat ze zich inschrijven voor de OLE, ondergaan basisveiligheidsbeoordelingen om opnieuw in aanmerking te komen voordat ze SAR443060 in de OLE ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SAR443060 (RIPK1 kinase remmer)

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers bestaat uit de tijdsinvestering voor de briefing, screening, de studieperiode en de nakeringen. De studieperiode zal bestaan uit 12 dagen en 8 nachten verblijf in de klinische onderzoekseenheid.

Daarnaast bezoeken de deelnemers de onderzoekseenheid 10 keer voor een ongeveer 4 uur durend bezoek.

Bloed, urine, CSF (3x) en DNA (1x) monsters zullen worden afgenomen tijdens de screening, de onderzoeksperiode en de follow-up bezoeken. Deelnemers zal worden gevraagd om verschillende vragenlijsten in te vullen betreffende hun mentale, fysieke en neurologische status en zullen lichamelijk onderzoek ondergaan. Beperkingen in leefregels met betrekking tot voorgeschreven medicijnen, roken, alcoholgebruik, inspannende activiteit en anticonceptie zijn van toepassing.

De risico's van deelname zijn in de eerste plaats die van bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel SAR443060, dat tot nu toe is geëvalueerd in 57 gezonde personen (tot 400 mg tweemaal daags) en 10 patiënten met ALS en de Ziekte van Alzheimer. Daarnaast zijn niet-klinische studies uitgevoerd om het veiligheidsprofiel van SAR443060 vast te stellen. Er zijn tot nu toe geen geïdentificeerde risico's of bijwerkingen vastgesteld uit de evaluatie van SAR443060 bij gezonde vrijwilligers in Studie DNLI-D-0001. Preklinische studies lieten zien dat het immuunsysteem, de rode bloedcellen, trombocyten en de huid potentiële doelorganen/celpopulaties zijn voor bijwerkingen van proefpersonen die deelnemen aan klinische studies. In niet-klinische onderzoeken werden effecten op het immuunsysteem en de huid waargenomen bij apen bij relatief hoge blootstellingen (1000 mg/kg/dag), hoger dan die bij proefpersonen (400 mg/dag). Daling van de rode bloedcellen en trombocyten werden gezien in apen bij een dosering van 40 tot 200 mg/kg/dag. Naar verwachting zijn deze bijwerkingen bovendien reversibel en kunnen ze goed in een klinische setting gemonitord worden. De Fase 1b dosis is 50 mg tweemaal daags en bij dit dosisniveau is de verwachte blootstelling minder dan een zesde dan die geassocieerd met anemie en trombocytopenie in apen.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1
Chilly Mazarin 91380
FR

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1

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)

Double-blinded periode:

- 6) Door het laboratorium ondersteunde diagnose van waarschijnlijke, waarschijnlijke of zekere (sporadische of familiale) ALS volgens de El Escorial World Federation of Neurology herziene diagnostische onderzoekscriteria.
- 7) Minder dan 3 jaar sinds het begin van de symptomen
- 8) Voorspelde geforceerde vitale capaciteit(FVC)> 50% gemeten binnen 30 dagen voor screening
- 9) Als een patiënt goedgekeurde ALS-behandelingen (riluzol en / of edaravone) gebruikt, moeten de doses gedurende ≥ 2 maanden voorafgaand aan de screening stabiel zijn en wordt verwacht dat de deelnemer gedurende de hele studie op een stabiel regime blijft.
- 11) Deelnemers moeten de onderzoekscapsules kunnen inslikken.

Open Label Extensie:

- 1) Succesvolle afronding van beide perioden van het dubbelblinde, cross-overgedeelte van dit onderzoek binnen 12 maanden voor de verwachte eerste dosis in de OLE.
- 2) Lichaamsgewicht van minimaal 45 kg.
- 6) Voorgeschreven medicijnen, waaronder riluzol en / of edaravon moeten gedurende ≥ 1 maand stabiel zijn. Nieuwe voorgeschreven medicijnen of wijzigingen in bestaande medicijnen tijdens de open label extensie zijn toegestaan op discretie van de onderzoeker.
- 7) Proefpersonen moeten owel de studiecapsules kunnen doorslikken (verdikkingsmiddelen om te helpen bij het slikken zijn toegestaan) of een maagsonde hebben en in staat zijn om het onderzoeksgeneesmiddel via de

maagsonde zelfstandig of met hulp van een verzorger toe te dienen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Double-blinded periode:

1) Instabiele of slecht gecontroleerde comorbiditeiten van enig orgaansysteem dat momenteel een actieve behandeling vereist of waarschijnlijk aanpassing van de behandeling tijdens het onderzoek vereist, zoals beoordeeld door de onderzoeker of sponsor.

2) Voorgeschiedenis van een klinisch significante neurologische aandoening zijnde niet-ALS (met uitzondering van frontale temporaalkwab dementie), waaronder, maar niet beperkt tot, musculaire dystrofie, spinale stenose, perifere neuropathie, erfelijke neuropathieën, Alzheimer*s, de ziekte van Parkinson, Lewy body dementie, vasculaire dementie, ziekte van Huntington, epilepsie, beroerte, multiple sclerose, hersentumor, of herseninfectie of -abces.

3) Voorgeschiedenis van hoofdtrauma resulterend in verlies van bewustzijn of klinisch significante hersenschudding binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening, of enig hoofdtrauma dat resulteerde in een permanente neurologisch beperking.

4) Klinisch laboratorium testwaarden buiten het normale bereik bij screening, tenzij beoordeeld door de onderzoeker en de CRO medical monitor als klinisch aanvaardbaar of zoals gespecificeerd in andere uitsluitingscriteria hieronder.

21) Gebruik of intentie van het gebruik van verboden recept- of vrij verkrijgbare geneesmiddelen (inclusief vitamine / mineraal supplementen en kruidengeneesmiddelen zoals sint-janskruid) die een matige tot sterke CYP3A-inductor of -remmer zijn, binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (wat langer is) na de eerste dosisadministratie tot aan het laatste follow-up bezoek. Andere geneesmiddelen zijn toegestaan als de patiënt ten minste 30 dagen vóór de eerste toediening een stabiel regime heeft. Niet-systemische medicatie (bijv. topicale medicijnen die waarschijnlijk geen zinvolle plasmablootstelling zullen bereiken), subcutaan lidocaïne, paracetamol en cafeïne voor de behandeling van post-LP-hoofdpijn, en medicijnen die nodig zijn voor het behandelen van AE's en medische noodgevallen zijn toegestaan. Andere medicatie kan ook worden toegestaan als dit gezamenlijk door zowel de onderzoeker als de sponsor is overeengekomen.

22) Het gebruik van antistolling, dagelijkse aspirine >100 mg, of anti-trombocyten medicatie binnen 5 halfwaarde tijden voor de eerste toediening van studiemedicatie of voorziene noodzaak van gebruik van deze medicatie tot en met de follow-up visit. Cave: dagelijks gebruik van OTC NSAID's bij doseringen zoals beschreven in het OTC label voor minder dan 3 aaneengesloten dagen is toegestaan.

23) Voorgeschiedenis van bloedingsziektes zoals onder andere thrombocytopenie (gedefinieerd als thrombocyten <140.000/uL), von Willebrand ziekte, hemofilie,

en andere factor deficienties.

Open Label Extensie:

- 1) Aanwezigheid van laboratoriumafwijkingen, bevindingen van lichamelijk onderzoek of bijwerkingen die klinisch significant zijn bevonden door de onderzoeker uit het dubbelblinde deel van de studie die niet zijn opgelost door het FFU-bezoek
- 2) Voor proefpersonen die het dubbelblinde deel van het onderzoek >14 dagen voor aanvang van OLE voltooiden, aanwezigheid van klinische laboratoriumtestwaarden buiten het normale bereik bij OLE-screening, significante afwijkingen in lichamelijk onderzoek of persistente bijwerkingen van de dubbelblinde deel van het onderzoek, tenzij door de onderzoeker als klinisch aanvaardbaar beoordeeld
- 3) Nieuwe diagnose van een klinisch significante niet-ALS neurologische aandoening (anders dan frontale temporale kwabdemantie), waaronder, maar niet beperkt tot: spierdystrofie, spinale stenose, perifere neuropathie, erfelijke neuropathieën, AD, de ziekte van Parkinson, Lewy body demantie, vasculaire demantie, de ziekte van Huntington, epilepsie, beroerte, multiple sclerose, hersentumor of herseninfectie of abces
- 4) Elke diagnose van nieuwe ziekte die uitsluiting was in het gerandomiseerde, dubbelblinde deel van de studie. Nieuw ontstaan ruggenmergziekte of andere afwijkingen in het lumbale gebied die de lumbale punctie kunnen verstoren (bijvoorbeeld huidinfectie, structurele afwijkingen) zijn toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker
- 10) Deelname aan enig ander onderzoek met geneesmiddelen of gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (welke langer is) voorafgaand aan OLE-initiatie, of gepland gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen tijdens de OLE
- 12) Gebruik van- of het voornemen om niet toegestane recept- of zelfzorgmedicijnen (inclusief vitamine- / mineraalsupplementen en kruidengeneesmiddelen zoals sint-janskruid) te gebruiken die een matige tot sterke CYP3A4/5-inductor of -remmer zijn binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) van de eerste dosis. Opmerking: andere medicijnen zijn toegestaan als de patiënt ten minste 30 dagen vóór de eerste dosis een stabiel regime heeft gevolgd. Niet-systemische medicijnen (bijv. Lokale medicijnen die waarschijnlijk geen significante plasmablootstelling bereiken), subcutane lidocaïne, paracetamol en cafeïne voor de behandeling van post-LP hoofdpijn en medicijnen die nodig zijn voor de behandeling van AE's en medische noodgevallen zijn toegestaan. Andere medicatie kan ook worden toegestaan indien gezamenlijk overeengekomen door zowel de onderzoeker als de sponsor.
- 13) Gebruik van antistolling, dagelijkse aspirine > 100 mg, of bloedplaatjesremmers binnen 5 halfwaardetijden vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of de verwachte behoefte aan deze medicijnen tijdens het laatste vervolgbezoek. Opmerking: het gebruik van OTC NSAID's in doses die op het OTC-medicijnlabel zijn gespecificeerd gedurende minder dan 3 opeenvolgende dagen is toegestaan.
- 14) Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen, inclusief maar niet beperkt tot

trombocytopenie (gedefinieerd als bloedplaatjes $<140.000 / \mu\text{L}$), de ziekte van von Willebrand, hemofilie en andere deficiënties van factoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	07-12-2018
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SAR443060
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2020

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	EUCTR2018-003623-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03757351
CCMO	NL67676.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-06-2020

Datum resultaten gemeld: 19-04-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

07-02-2021