

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van SAR443820 bij volwassen deelnemers met amyotrofische laterale sclerose, gevolgd door een open-label vervolgonderzoek

Gepubliceerd: 21-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair Deel A: - Het beoordelen van het effect van SAR443820 in vergelijking met placebo bij het verminderen van progressie van ALS, gemeten aan de hand van de Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R). Primair Deel B...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53447

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT16970 Himalaya

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofische Laterale Sclerose, Ziekte van Lou Gehrig

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi BV

Overige ondersteuning: Sanofi BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, Amyotrofische Laterale Sclerose, Ziekte van Lou Gehrig

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A: Verandering ten opzichte van de baseline in de totale ALSFRS-R-score tot week 24.

Deel B: Gecombineerde beoordeling van de functionerings- en overlevingsscore (CAFS) in week 52.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- Gecombineerde beoordeling van de functionerings- en overlevingsscore (CAFS) in week 24.
- Verandering ten opzichte van de baseline in trage vitale capaciteit (SVC) tot week 24.
- Spierkracht gemeten aan de hand van handdynamometrie (HHD) gedurende 24 weken.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ*5) tot week 24.
- Verandering ten opzichte van de baseline in serum neurofilament lichte keten

(NfL) tot week 24.

- Incidentie van bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE), tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE), mogelijk klinisch belangrijke afwijkingen (PCSA) in laboratoriumtesten, elektrocardiogram (ecg) en vitale functies gedurende 24 weken.

- Plasmaconcentratie van SAR443820.

Deel B:

- Gecombineerde beoordeling van de functionerings- en overlevingsscore (CAFS) in week 76 en week 104.

- Verandering ten opzichte van de baseline in de totale ALSFRS*R-score tot week 52, week 76 en week 104.

- Tijd vanaf de baseline tot het optreden van overlijden of permanente beademingsondersteuning (> 22 uur per dag gedurende > 7 opeenvolgende dagen), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, vóór week 52, week 76 en week 104.

- Tijd vanaf de baseline tot het optreden van overlijden vóór week 52, week 76 en week 104.

- Verandering ten opzichte van de baseline in trage vitale capaciteit (SVC) tot week 52, week 76 en week 104.

- Verandering ten opzichte van de baseline in de Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ*5) tot week 52, week 76 en week 104.

- Verandering ten opzichte van de baseline in serum neurofilament lichte keten (NfL) tot week 52.

- Incidentie van bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE), tijdens de

behandeling optredende bijwerkingen (TEAE), mogelijk klinisch belangrijke afwijkingen (PCSA) in laboratoriumtesten, elektrocardiogram (ecg) en vitale functies tijdens deel B.

- Plasmaconcentratie van SAR443820.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ALS is een fatale neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door progressief verlies van motorneuronen bij de cortex, hersenstam en ruggenmerg. Meedogenloze en progressieve spieratrofie en zwakte zijn kenmerken van ALS. De meeste patiënten met ALS sterven binnen 3 tot 5 jaar na het begin van de ziekte aan respiratoire insufficiëntie. De 2 door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde ALS-behandelingen vertonen slechts een matig effect op overleving (riluzol) of functionele achteruitgang (edaravone). Er is een aanzienlijke onvervulde medische behoefte voor de behandeling van personen met ALS. SAR443820 heeft een sterke RIPK1-remming aangetoond met een hoge potentie in vitro in verschillende celtypen.

Doel van het onderzoek

Primair Deel A:

- Het beoordelen van het effect van SAR443820 in vergelijking met placebo bij het verminderen van progressie van ALS, gemeten aan de hand van de Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R).

Primair Deel B:

- Het beoordelen van de langetermijneffecten van SAR443820 op functioneren en overleving.

Secundair, Deel A en Deel B (langetermijn):

- Het beoordelen van het effect van SAR443820 in vergelijking met placebo op een gecombineerde beoordeling van functioneren en overleving, ademhalingsfunctie, spierkracht en kwaliteit van leven (QoL).
- Het beoordelen van het farmacodynamisch (PD) effect van SAR443820 in vergelijking met placebo op een belangrijke ziektebiomarker.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SAR443820 in vergelijking met placebo.
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van SAR443820.

Onderzoeksopzet

Fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie gevolgd door een open-label extensieperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar de SAR443820-behandelingsarm of placebo-arm zoals hieronder vermeld: • Behandelingsarm: SAR443820, 20 mg, BID • Placebo-arm: Placebo, BID

Inschatting van belasting en risico

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

Contactpersonen

Publiek

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi BV

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)

- Man of vrouw, 18-80 jaar (inclusief)
- Diagnose van mogelijke, klinisch waarschijnlijke ALS, klinisch waarschijnlijke laboratorium-ondersteunde ALS, of klinisch definitieve ALS volgens de herziene versie van de El Escorial World Federation of Neurology criteria
- Tijd sinds het begin van het eerste symptoom van ALS ≤ 2 jaar.
- Slow Vital Capacity (SVC) $\geq 60\%$ van de voorspelde waarde.
- De onderzoekstabletten bij het screeningsbezoek kunnen doorslikken.
- Ofwel momenteel geen riluzol krijgen of een stabiele dosis riluzol krijgen gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningsbezoek. Van deelnemers die riluzol krijgen, wordt verwacht dat ze gedurende de hele duur van het onderzoek op een stabiele dosis blijven.
- Ofwel momenteel geen edaravone krijgen of op het goedgekeurde standaard schema van edaravone behandeling. Deelnemers die edaravone krijgen, moeten ten minste 1 behandelingscyclus vóór het screeningsbezoek hebben voltooid en er wordt verwacht dat ze de behandeling met edaravone gedurende de hele duur van het onderzoek voortzetten.
- Gewicht : Deelnemers met een lichaamsgewicht van ten minste 45 kg en een body mass index van ten minste 18 kg/m².
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, komen in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger zijn of borstvoeding geven en ermee instemmen een adequate anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 32 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
- Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 92 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Mannelijke deelnemers mogen geen sperma doneren voor de duur van het onderzoek en tot 92 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen (geschiedenis van koortsstuipen tijdens de kindertijd is toegestaan).

- Het hebben van centrale IV-lijnen, zoals een perifeer ingebrachte centrale katheter (PICC) of middellijn- of port-a-cath-lijnen.
 - Met significante cognitieve stoornissen, psychiatrische aandoeningen, andere neurodegeneratieve stoornissen (bijv. De ziekte van Parkinson of AD), middelenmisbruik of een andere aandoening die de deelnemers ongeschikt zou maken voor deelname aan het onderzoek of de beoordeling of voltooiing van het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker zou kunnen verstoren.
 - Geschiedenis van recente ernstige infectie (bijv. longontsteking, sepsis) binnen 4 weken voor het screeningsbezoek; infectie die ziekenhuisopname of behandeling met IV-antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen vereist binnen 4 weken voor screening; of chronische bacteriële infectie (zoals tuberculose) die onaanvaardbaar wordt geacht volgens het oordeel van de onderzoeker.
 - Met actieve herpes zoster infectie binnen 2 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
 - Een gedocumenteerde geschiedenis van poging tot zelfmoord binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek, presenteren met suïcidale ideatie van categorie 4 of 5 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), of iemand die, in het oordeel van de onderzoeker, het risico loopt op een zelfmoordpoging.
 - Voorgeschiedenis van onstabiele of ernstige hart-, long-, oncologische, lever- of nierziekte of een andere medisch significante ziekte anders dan ALS die hun veilige deelname aan deze studie uitsluit.
 - Deelnemers die zwanger zijn of momenteel borstvoeding geven.
 - Een geschiedenis van allergie voor een van de ingrediënten van SAR443820.
- Voorafgaande/gelijktijdige therapie :
- Momenteel of eerder behandeld met sterke of matige CYP3A4-remmers of sterke CYP3A4-inductoren die zijn opgenomen in appendix 10 van het protocol binnen de gespecificeerde uitwasperiode vóór het screeningsbezoek.
 - Kreeg een levend vaccin binnen 14 dagen voor het screeningsbezoek.
 - Deelnemers met gelijktijdige deelname aan een andere interventionele klinische studie of die binnen 4 weken of 5 halfwaardetijd van het onderzoeksmiddel vóór het screeningsbezoek, afhankelijk van wat langer is, een behandeling met een ander onderzoeksmiddel hebben gekregen.
 - Deelnemers die op enig moment in het verleden stamcel- of gentherapie voor ALS hebben gekregen.
 - Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $>3,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN)
 - Bilirubine $>1,5 \times$ ULN, tenzij de deelnemer gedocumenteerd Gilbert-syndroom heeft (geïsoleerd bilirubine $>1,5 \times$ ULN is acceptabel als bilirubine is gefractioneerd en direct bilirubine is $<35\%$)
 - Serumalbumine $<3,5$ g/dL
 - Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml / min / $1,73$ m² (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD])

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-04-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR□2021-004156-4-NL
CCMO	NL79644.041.21
Ander register	U1111-1263-5766