

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid, waarbij SAR442168 wordt vergeleken met teriflunomide (Aubagio®) bij deelnemers met recidiverende vormen van multiple sclerose.

Gepubliceerd: 10-09-2020 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Primair: Het bepalen van de werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met een dagelijkse dosis van 14 mg teriflunomide (Aubagio), op het verminderen van recidieven bij RMS.Secundair: 1. Het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53998

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GEMINI-2

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

demyeliserende ziekte, Multiple sclerose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi B.V.

Overige ondersteuning: Genzyme Europe B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de tijdsduur tot begin van CDP (bevestigd gedurende ten minste 6 maanden), beoordeeld aan de hand van een recidiefpercentage op jaarbasis (AARR (annualized adjudicated relapse rate)).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van tijd tot voorval zullen op een vergelijkbare manier worden geanalyseerd als het primaire werkzaamheidseindpunt.

- Tijd tot begin van samengestelde CDP
- Tijd tot begin van 3 maanden CDP
- Tijd tot CDI
- Totaal aantal nieuwe en/of groeiende hyperintense T2-laesies met behulp van MRI
- Procentuele verandering in hersenvolumeverlies met behulp van MRI
- Verandering in cognitieve functie aan de hand van de SDMT
- Verandering in de score op de *quality of life* vragenlijst
- Bijwerkingen (AEs), ernstige ongewenste voorvallen (SAEs), veiligheidsresultaten op MRI, en mogelijke klinische significante afwijkingen in laboratorium uitslagen, op elektrocardiogram (ECG) of bij 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 Centraal Zenuwstelsel (CZS) doordringbare BTK-remmer, heeft het potentieel voor een duaal werkingsmechanisme door modulering en vervolgens remming van door antigen geïnduceerde B-celactivering die verantwoordelijk is voor ontsteking en door het moduleren van macrofagen en slecht aangepaste microgiale cellen die zijn gekoppeld aan neuro-inflammatie in de hersenen en het ruggenmerg.

Zelfs de meest recente hoog-efficiënte ziekte modificerende 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.

Het vermogen van SAR442168 om vorming van nieuwe actieve hersenlaesies bij MS te verminderen, werd beoordeeld in een fase 2b-dosisbepalingsonderzoek met deelnemers met RMS (DRI15928). Dit radiografische resultaat is vastgesteld als een zeer betrouwbare voorspellende biomarker voor klinische werkzaamheid in hoofdonderzoeken bij MS, waaronder fase 3-onderzoeken bij RMS.

Doel van het onderzoek

Primair: Het bepalen van de werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met een dagelijkse dosis van 14 mg teriflunomide (Aubagio), op het verminderen van recidieven bij RMS.

Secundair: 1. Het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met een dagelijkse dosis van 14 mg teriflunomide (Aubagio), voor klinische eindpunten, MRI-laesies, cognitieve prestaties, lichamelijk functioneren en kwaliteit van leven. 2. Het beoordelen van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van SAR442168.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-placebo gecontroleerd, actief

gecontroleerd, voorval gestuurd (6 maanden CDP (confirmed disability progression)) fase 3-onderzoek met 2 parallelle groepen in meerdere centra met een variabele behandelingsduur, variërend van ongeveer 18 tot 36 maanden bij deelnemers met RMS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geïnccludeerde deelnemers zullen willekeurig in een verhouding 1:1 worden toegewezen aan dagelijks 60 mg oraal SAR442168 (vastgesteld in het dosis bepalend onderzoek DRI15928), alsook een dagelijkse placebo die overeenkomt met de teriflunomide tablet of 14 mg orale teriflunomide, evenals een placebo die overeenkomt met de SAR442168-tablet. De randomisatie zal worden gestratificeerd naar EDSS-score bij keuring (<4 versus ≥4) en geografische regio (VS versus niet-VS).

Inschatting van belasting en risico

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

Contactpersonen

Publiek

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 18 tot en met 55 jaar oud man of vrouw met RMS
- EDSS-score $\leq 5,5$ bij het eerste keuringsbezoek
- De deelnemer moet ten minste 1 van de volgende hebben voorafgaand aan de keuring:
 - ≥ 1 gedocumenteerde terugval in het voorgaande jaar OF
 - ≥ 2 gedocumenteerde terugvallen in de afgelopen 2 jaar, OF
 - ≥ 1 gedocumenteerde Gd-versterkende hersenlaesie op een MRI-scan in het voorgaande jaar.

*Zonder:

- PPMS diagnose
- Ernstige infectie/toegenomen infectierisico
- Ernstige psychiatrische ziekte of drugsmisbruik
- Overmatig bloedingsrisico of gebruik van bloedplaatjes remmers
- Recent gebruik van MS behandelingen
- Ernstige ander ziekten/korte levensverwachting

*Indien vrouw in de vruchtbare leeftijd:

- niet zwanger of borstvoeding gevend, en akkoord is met acceptabele anticonceptiemethoden tijdens de interventie periode (tenminste tm de laatste IMP dosis)

Opmerking: De initiële klinische demyeliniserende episode van MS moet worden geteld als een recidief voor de eerste 2 criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose van PPMS
- Achtergrond van infecties of risico's op infectie
- Aanwezigheid van psychische instabiliteit of drugsgebruik

- Afwijkende lab en/of ECG gegevens verzameld tijdens de screening visite die door de onderzoeker als klinisch significant worden beschouwd
- Aandoeningen waarbij de deelname aan de studie bloot kan stellen aan overmatig bloeden
- Aandoeningen waarbij de deelname aan de studie de primaire eindpunten negatief zullen beïnvloeden
- Het gebruik van sterke inductoren of remmers van CYP3A- of CYP2C8 leverenzymen
- Het gebruik van bloedverdunners of bloedplaatjes remmers
- Overgevoeligheid op studie interventies, of een medicatie allergie, die volgens de onderzoeker, een contraindicatie is op deelname in de studie
- Eerdere blootstelling aan een BTK remmer, SAR442168 inclusief
- Het gebruik van andere onderzoeksmedicatie in de afgelopen 3 maanden of 5 halfwaardetijden, welke van de 2 langer is, vóór screening
- Een relapse in de 30 dagen vóór randomisatie
- Een contra indicatie voor MRI (mensen met een contra-indicatie voor gadolinium (Gd) kunnen deelnemen, maar krijgen dan geen Gd tijdens de MRI scan)
- Geïstitutionaliseerd door een wettelijk opgelegd bevel
- Een nationaal bepaalde wet/richtlijn die deelname aan de studie tegenwerkt
- Niet geschikt voor deelname, om welke reden dan ook, bepaald door de onderzoeker, met medisch of klinische reden, wanneer deelname een potentieel risico van non-compliance aan studie procedures zal opleveren, of wanneer het volgen van de protocol bepalingen niet mogelijk is
- Afhankelijkheid van de sponsor of onderzoeker
- in dienst zijnde van de studie site, direct betrokken bij de uitvoering van de studie, of het hebben van familiere banden met de sponsor of onderzoeker
- elke andere situatie die zich tijdens de studie kan voordoen die ethische vragen zal opwekken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-01-2023
Aantal proefpersonen: 1
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aubagio
Generieke naam: terflunomide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2024
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	EUCTR2020-000644-55-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04410978
CCMO	NL74113.029.20