

# Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel-blind, onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid, waarbij SAR442168 wordt vergeleken met placebo bij deelnemers met primair progressief multiple sclerose

Gepubliceerd: 16-11-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514495-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: Het bepalen van de werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met placebo bij het vertragen van handicapprogressie bij...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart            |
| <b>Type aandoening</b>      | Demyelinisatieaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54188

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PERSEUS

### 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 tyrosine kinase remmer, Multiple sclerose, PPMS

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de tijdsduur tot begin van CDP (bevestigd gedurende ten minste 3 maanden), beoordeeld aan de hand van de EDSS-score.

### 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

Chronische handicapaccumulatie blijft een aanzienlijk, on vervuld probleem voor mensen met MS. Personen met progressieve ziekte, waaronder primair progressieve MS (PPMS), hebben behandelingen nodig om handicapaccumulatie te verminderen. De enige goedgekeurde behandeling tegen handicapprogressie bij PPMS, ocrelizumab, toonde bescheiden werkzaamheid aan en is in vele regio's beperkt beschikbaar.

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).

Waar ocrelizumab zorgt voor uitputting van B-cellen zou remming van B-celreceptorsignalering, door het blokkeren van brutontyrosinekinase (BTK), vergelijkbare voordelen kunnen bieden bij PPMS, met daarbij een mogelijk gunstig veiligheidsprofiel, omdat BTK-remmers niet leiden tot chronische B-celdepletie.

SAR442168, een CNS-penetrant 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 microgliale 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.

In een fase 2 dosisbepalingsonderzoek met deelnemers met relapsing MS (RMS) (DRI15928) werd aangetoond dat SAR442168 farmacologisch relevante concentraties bereikt in hersenvocht (cerebrospinal fluid, CSF) met het potentieel tot remming van microgliocyten en infiltrerende macrofagen uit het beenmerg, waarvan wordt aangenomen dat ze aan ziekteprogressie gelinkte neuro-inflammatie stimuleren.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514495-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair: Het bepalen van de werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met placebo bij het vertragen van handicapprogressie bij PPMS.

Secundair: 1. Het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met placebo 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, placebogecontroleerd, voorval gestuurd (6 maanden CDP (confirmed disability progression)) fase 3-onderzoek met 2 parallele groepen in meerdere centra met een variabele behandelingsduur variërend van ongeveer 24 tot 60 maanden bij deelnemers met PPMS.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Geincludeerde deelnemers zullen willekeurig in een verhouding 2:1 worden toegewezen aan dagelijks 60 mg oraal SAR442168 (verkregen uit dosisbepalingsonderzoek DRI15928) of dagelijks overeenstemmende placebo. De randomisatie zal worden gestratificeerd op leeftijd bij de screening (leeftijd  $\leq 40$  jaar versus  $> 40$  jaar), geografische oorsprong (VS versus niet-VS) en McDonald diagnosecriteria voor PPMS (versie 2005 en 2017 versus versie 2017).

## **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 55 jaar oude man of vrouw met PPMS
- \* EDSS-score bij keuring van 2,0 tot en met 6,5 punten
- \* Positief cerebrospinale vloeistof (oligoklonale banden/verhoogde IgG-index) tijdens keuring of in het verleden
- \* 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)

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

- 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 die de deelnemer kunnen blootstellen aan overmatig bloeden
- Aandoeningen die een negatieve invloed zouden hebben op deelname aan het onderzoek of het primaire werkzaamheidseindpunt niet-beoordeelbaar maken
- Een vereiste gelijktijdige behandeling die de primaire beoordeling kan vertekenen, zoals een van de opgesomde geneesmiddelen/behandelingen in het protocol, binnen het gespecificeerde tijdsbestek voorafgaand aan een baselinebeoordeling
- 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 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 gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-05-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Registratie: | Geen registratie |
|--------------|------------------|

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2021

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-10-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-11-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-01-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-03-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-05-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-07-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-08-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-08-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-09-2022         |



|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-09-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-02-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-04-2023         |
| 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:              | 29-01-2024         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-02-2024         |
| 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                     |
|----------------|------------------------|
| CTIS           | CTIS2024-514495-41-00  |
| EudraCT        | EUCTR2020-000645-14-NL |
| CCMO           | NL73812.029.20         |
| Ander register | U1111-1238-1318        |