

EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBELDUMMY FASE III ONDERZOEK MET PARALLELE GROEPEN TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN FENEBRUTINIB IN VERGELIJKING MET TERIFLUNOMIDE BIJ VOLWASSEN PROEFPERSONEN MET RECIDIVERENDE MULTIPLE SCLEROSE

Gepubliceerd: 16-11-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van het fenebrutinib-ontwikkelingsprogramma bij MS is het evalueren van de voordelen en risico's van fenebrutinib-behandeling voor het hele spectrum van patiënten met MS. Op basis van de bestaande toxicologie, farmacologie en klinische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54410

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fenhance - GN41851

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Relapsing Multiple Sclerosis, RMS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbel geblindeerd, Fenebrutinib, relapsing MS, Teriflunomide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire werkzaamheidsdoel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid van fenebrutinib vergeleken met teriflunomide op basis van de primaire eindpunt van Annualized Relapse Rate (zie Sectie 4.5.11 voor protocol definitie van terugval)

Een gedetailleerde beschrijving van de primaire schattingen wordt gegeven in paragraaf 2.1.1 en 6.4.1.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidsdoelstelling voor deze studie is om de werkzaamheid van fenebrutinib te evalueren behandeling vergeleken met teriflunomide op basis van de volgende eindpunten:

- Tijd tot aanvang van 12 weken durende composite bevestigde invaliditeitsprogressie (cCDP12), gedefinieerd als de tijd vanaf de basislijn tot het eerste optreden van een progressiegebeurtenis volgens ten minste een

van de volgende drie criteria moet worden. Dit moet worden bevestigd tijdens een regelmatig gepland bezoek dat ten minste 12 weken na de eerste progressie is:

- Een verhoging van de EDSS-score ten opzichte van de uitgangswaarde van $> 1,0$ punt bij patiënten met een EDSS-score bij aanvang van $\leq 5,5$ of een stijging van $> 0,5$ patiënten met een EDSS-score bij aanvang van $> 5,5$ (bevestigde progressie van invaliditeit [CDP])
- $\geq 20\%$ toename vanaf baseline in de T25FWT
- $\geq 20\%$ toename vanaf baseline in de tijd om de 9-HPT te voltooien
- Tijd tot aanvang van 24 weken durende bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP24)
- Totaal aantal T1Gd + laesies zoals gedetecteerd door MRI
- Totaal aantal nieuwe en / of vergrote T2-gewogen laesies gedetecteerd door MRI
- De mate van procentuele verandering in het totale hersenvolume vanaf week 24 beoordeeld door middel van MRI
- Verandering in door de patiënt gerapporteerde fysieke impact van MS, zoals gemeten door de Multiple Sclerosis Impact Scale (29-item), versie 2 (MSIS-29 v2) fysieke schaal)
- Tijd tot aanvang van 12 weken bevestigde 4-punts verslechtering in de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) -score
- Verandering van baseline tot week 48 in de concentratie van serum NFL

De secundaire eindpunten hierboven weerspiegelen niet de volgorde van de statistische hiërarchie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een chronische, inflammatoire, demyeliniserende en degeneratieve ziekte van het CZS die ongeveer 900.000 mensen in de Verenigde Staten treft (Wallin et al. 2019) en 2,3 miljoen mensen wereldwijd (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators 2019).

Momenteel is de kwantitatieve relatie tussen 90% inhibitie van BTK en voorgesteld klinisch eindpunt (d.w.z. ARR) bij MS onbekend. De rol van BTK-remming bij MS is vastgesteld aan de hand van de resultaten van twee gerandomiseerde klinische fase II-onderzoeken, waarbij één studie (NCT02975349) de veiligheid en werkzaamheid van evobrutinib bij patiënten met RMS evalueerde (Clinicaltrials.gov 2016; Montalban et al. 2019) en één studie (NCT03889639) evalueerde SAR442168 bij patiënten met RMS (Clinicaltrials.gov 2020; Sanofi Virtual Scientific Meeting 2020). Gezien het vergelijkbare werkingsmechanisme, suggereren de resultaten van deze fase II-onderzoeken dat fenebrutinib een positief behandelingseffect zal hebben op de pathofysiologie van MS en dus verdere studie van deze BTK-remmer (fenebrutinib) bij MS ondersteunen. Zie sectie 1 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het doel van het fenebrutinib-ontwikkelingsprogramma bij MS is het evalueren van de voordelen en risico's van fenebrutinib-behandeling voor het hele spectrum van patiënten met MS. Op basis van de bestaande toxicologie, farmacologie en klinische ervaring met fenebrutinib 200 mg tweemaal daags bij andere auto-immuunziekten in combinatie met de werkzaamheid waargenomen bij patiënten met MS met andere BTK-remmers, het potentiële effect op DA en progressiebiologie samen met het gunstige veiligheidsprofiel in andere auto-immuunindicaties geven een redelijke verwachting dat evaluatie van fenebrutinib bij patiënten met MS zal resulteren in een gunstige baten-risicobeoordeling.

Onderzoeksopzet

Onderzoek GN41851 is een fase III, gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van fenebrutinib te evalueren in vergelijking met teriflunomide bij volwassen patiënten met RRMS en actieve secundair progressieve MS, gezamenlijk aangeduid als RMS. Alle in aanmerking komende patiënten worden 1:1 gerandomiseerd via een interactief spraak- of webgebaseerd responssysteem (IxRS) naar een van de twee armen:

- Fenebrutinib-behandelarm: fenebrutinib (200 mg oraal [PO] BID) met teriflunomide-matching placebo

- Teriflunomide behandelarm: teriflunomide (14 mg PO QD) met fenebrutinib-matching placebo op een geblindeerde manier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek zal bestaan uit de volgende fasen: • Screeningsfase • Dubbelblinde behandelingsfase (DBT) • Post-DBT-veiligheidsopvolgingsfase (post-DBT-SFU) • Optionele open-label extensie (OLE) fase • OLE-veiligheidsopvolgingsfase (OLE-SFU) Details voor elke studiefase zijn te vinden in paragraaf 3.1.2, 3.1.3, 3.1.5 en 3.1.6. De onderzoeksduur zal voor elke patiënt variëren omdat de primaire analyse gebeurtenisgestuurd is. Dubbelblinde behandeling (DBT) fase: Patiënten zullen ofwel fenebrutinib 200 mg PO tweemaal daags met teriflunomide-matchende placebo of teriflunomide 14 mg PO QD met fenebrutinib-matchende placebo krijgen in de DBT-fase. Patienten moeten elke 3 weken gedurende de eerste 16 weeks, elke 4 weken tot week 24 en daarna elke 12 weken naar het behandelcentrum komen. Halfgestructureerde telefonische interviews zullen tijdens de DBT-fase elke 6 weken (+/- 3 dagen) tussen studiebezoeken plaatsvinden.

Inschatting van belasting en risico

De algemene belasting voor de patiënt bestaat onder meer uit het regelmatig naar het ziekenhuis komen (om de 2 weken eerste 16 weken, dan om de 4 weken tot week 24, daarna om de 12 weken) en bloedafname (elk bezoek) en diverse onderzoeken en interviews.

De patiënten moeten het medicijn dagelijks innemen en dit bijhouden. IMP kan tot verschillende bijwerkingen leiden.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 18-55 jaar
 - Expanded Disability Status Scale score (EDSS) van 0,0-5,5 bij screening
 - Een diagnose van RMS in overeenstemming met de herziene McDonald-criteria van 2017
 - Neurologisch stabiel gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan randomisatie en basislijnbeoordelingen
 - Mogelijkheid om de 9-HPT te voltooien voor elke hand in < 240 seconden
 - Mogelijkheid om de getimed 25-voet looptest uit te voeren in < 150 seconden
 - Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: instemming met onthouding of anticonceptie, en instemming om geen eicellen te doneren, vrouwen aan onthouding blijven doen of anticonceptie gebruiken met een uitvalpercentage van < 1% per jaar tijdens de behandelperiode, gedurende 8 weken na de laatste dosis studiemedicatie en totdat het teriflunomide-eliminatieprotocol is voltooid
 - Voor mannen: instemming met onthouding of een condoom te gebruiken, en instemming om geen sperma te doneren, mannen moeten aan onthouding blijven doen of een condoom gebruiken tijdens de behandelingsfase, gedurende 8 weken daarna de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en tot voltooiing van het teriflunomide-eliminatieprotocol. Mannen moeten in dezelfde periode ook afzien van het doneren van sperma
- zie paragraaf 4.1.1 voor alle inclusie criteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een diagnose van PPMS of niet-actieve SPMS
 - Ziekte duur van > 10 jaar vanaf het begin van de symptomen en een EDSS-score bij screening < 2.0
- 6 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBELDUMMY FASE III ONDERZOEK MET ...
- 1-05-2025

- Elke bekende of vermoede actieve infectie bij screening; of elke ernstige infectie-episode die ziekenhuisopname vereist, of behandeling met IV-antimicrobiële middelen binnen 8 weken voorafgaand aan en tijdens screening of behandeling met orale antimicrobiële middelen binnen 2 weken voorafgaand aan en tijdens screening. Onychomycose is geen exclusiecriteria, tenzij het wordt behandeld met systemische therapie.
- Voorgeschiedenis van kanker, waaronder hematologische maligniteit en solide tumoren binnen 10 jaar na screening.
- Bekende aanwezigheid van andere neurologische aandoeningen die de diagnose van MS of beoordelingen van werkzaamheid of veiligheid tijdens het onderzoek kunnen verstoren, klinisch significante cardiovasculaire, psychiatrische, pulmonale, nier-, lever-, endocriene, metabole of gastro-intestinale aandoeningen
- Elke bijkomende ziekte die mogelijk een chronische behandeling met systemische corticosteroïden, immunosuppressiva of specifieke medicatie vereist gedurende het onderzoek.
- Geschiedenis van alcohol- of ander drugsmisbruik binnen 12 maanden voorafgaand aan screening
- Elke eerdere behandeling met immuunmodulerende of immunosuppressieve medicatie zonder een geschikte wash-outperiode
- Ontvangst van een levend of levend verzwakt vaccin binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of 8 weken (met versnelde eliminatieprocedure voor teriflunomide (ATEP)) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Mannelijke deelnemers die van plan zijn een kind te verwekken tijdens het onderzoek of 8 weken (met ATEP) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Aanwezigheid van cirrose (Child-Pugh-klasse C) of het syndroom van Gilbert.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 31-10-2022
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aubagio
Generieke naam: Teriflunomide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: fenebrutinib
Generieke naam: fenebrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2023

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	EUCTR2019-004857-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04586010
CCMO	NL75413.056.20