

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

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

Primair: Het bepalen van de werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met placebo bij het vertragen van ziekteprogressie bij nrSPMS. Secundair: 1. Het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van SAR442168 in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HERCULES

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, SPMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de tijdsduur tot begin van CDP (bevestigd gedurende ten minste 6 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

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 dubbel werkmecanisme 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 neuroinflammatie in de hersenen en het ruggenmerg.

Zelfs de meest recente hoog-efficiënte ziekte modifierende 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

Chronische ziekteprogressie blijft een aanzienlijk, on vervuld probleem voor mensen met MS. Personen met progressieve ziekte, waaronder secundair progressieve MS (SPMS), hebben behandelingen nodig om ziekteprogressie te verminderen.

De recente goedkeuring van siponimod weerspiegelt de perceptie dat dit type geneesmiddelen de acute ontstekingsactiviteit verminderden in plaats van rechtstreeks de *progressie onafhankelijk van recidief* (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA) te verminderen.

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

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

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 48 maanden bij deelnemers met nrSPMS.

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 voor afwezigheid/aanwezigheid van gadolinium (Gd)-versterkende T1-laesies bij de baseline (aantal Gd-versterkende laesies = 0 versus ≥ 1) en geografische oorsprong (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)

*gediagnostiseerd met RRMS volgens de herziende McDonald criteria uit 2017

*18 tot 60 jaar oud man of vrouw met nrSPMS

*Aangetoonde actieve beperkingen, progressive sinds het afgelopen jaar

*EDSS (tijdens keuring) van 3 (minimale beperking) tot 6,5 punten (gebruik van onderbroken of unilaterale assistentie om 100 meter te lopen).

*Zonder:

-Terugval in de laatste 24 maanden

-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)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Achtergrond van infecties of risico's op infectie

-Aanwezigheid van psychische instabiliteit of drugsgebruik

-Overmatig bloedingsrisico of gebruik van bloedplaatjes remmers

-Recent gebruik van MS behandelingen

-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 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 contra-indicatie 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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-06-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
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:	10-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2024
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
EudraCT	EUCTR2020-000647-30-NL
CCMO	NL73813.029.20
Ander register	U1111-1246-7768