

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenter onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van verschillende doseringen van capsules met ZPL389 bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis

Gepubliceerd: 05-03-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel ZPL389 is. ZPL389 wordt in verschillende sterktes getest bij patiënten met een matige of ernstige atopische dermatitis. De effecten van ZPL389 worden vergeleken met die...

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                    |
| <b>Type aandoening</b>      | Epidermale en dermale aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48764

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CZPL389A2203 (ZEST)

### Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

### Synoniemen aandoening

atopisch eczeem, Constitutioneel eczeem

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Atopische dermatitis, Chronische inflammatoire huidziekte, H4R antagonist, ZPL389

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Evalueren van de dosis-responsrelatie van ZPL389 bij personen met matig tot ernstig AD beoordeeld na IGA-respons na 16 weken behandeling.

### Secundaire uitkomstmaten

- Evalueren van de dosis-responsrelatie van ZPL389 bij patiënten met matig tot ernstig AD beoordeeld met het procentuele verschil ten opzichte van baseline in EASI score na 16 weken behandeling
- Evalueren van de effectiviteit van de verschillende doseringen zoals gemeten door EASI en IGA vergeleken met placebo over de tijd
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doseringen ZPL389 in vergelijking met placebo

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis wordt ook wel atopisch eczeem genoemd. Het is een vorm van huidontsteking. Tot de verschijnselen behoren jeuk, roodheid en zwelling van de huid. De huidplekken kunnen vochtig zijn en er kunnen korstjes op zitten. Twee

tot tien procent van de volwassenen en tot 20% van de kinderen hebben AD, waarvan ongeveer 70% respectievelijk 16% matig tot ernstig. De gebruikelijke behandeling van AD bestaat uit vochtinbrengende crème, ontstekingsremmende zalf (bijvoorbeeld met corticosteroïden), lichttherapie en ontstekingsremmende \*pillen\*. Helaas heeft een deel van de patiënten onvoldoende baat bij deze bestaande behandelingen of kan ze niet goed verdragen. Er is dus behoefte aan nieuwe geneesmiddelen.

ZPL389 is een stof die zich hecht aan een lichaamseiwit dat de histamine 4 receptor (H4R) wordt genoemd. Histamine wordt door het lichaam gemaakt als het bijvoorbeeld in aanraking komt met een stof waarvoor het overgevoelig is. Histamine hecht zich aan de H4R en daardoor ontstaan huidverschijnselen zoals jeuk. ZPL389 zelf hecht zo sterk aan de H4R dat histamine zich er niet meer aan kan hechten. Wij verwachten dat ZPL389 daarom de verschijnselen van atopische dermatitis kan tegengaan.

Tot nu toe zijn ongeveer 214 proefpersonen in onderzoeken behandeld met ZPL389.

## **Doel van het onderzoek**

In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel ZPL389 is. ZPL389 wordt in verschillende sterktes getest bij patiënten met een matige of ernstige atopische dermatitis. De effecten van ZPL389 worden vergeleken met die van een placebo.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde, multicenter dose ranging (5 parallele groepen) onderzoek in ten minste 360 personen met matige tot ernstige Atopische Dermatitis. Een ongebalanceerde randomisatie ratio zal gebruikt worden om ongeveer 90 patiënten te randomiseren in de 30 mg/dag, 50 mg/dag en placebo armen. Ongeveer 45 patiënten zullen gerandomiseerd worden in de 3 mg/dag en 10 mg/dag armen.

De studie bestaat uit een screeningperiode van 1 tot 3 weken (afhankelijk van huidige medicatiegebruik en bijbehorende wash-outperiode) en een 16 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode. Na het bezoek binnen de behandelingsperiode kunnen proefpersonen doorlopend worden behandeld in een extensiestudie, of kunnen een behandelingsvrije vervolgperiode van 4 weken starten.

De totale studieduur is maximaal 23 weken. Patiënten kunnen deelnemen aan een extensiestudie. Details van deze extensiestudie zullen in een apart protocol beschreven worden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Vier dosisniveaus werden gekozen om de dosisresponscurve te karakteriseren. Een onevenwichtige randomisatie ratio van 2: 1: 1: 2: 2 (placebo: 3 mg: 10 mg: 30 mg: 50 mg) met meer proefpersonen op placebo en de hogere doses ZPL389 werd gekozen om de nauwkeurigheid van de schatting van het behandelingseffect te verhogen bij doses die naar verwachting effectief zijn.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het onderzoek duurt maximaal 24 weken (bijna een half jaar). Het onderzoek bestaat uit het screening van 1 tot 4 weken, een behandelperiode van 16 weken en een vervolgperiode van 4 weken.

Uitgaande van 9 bezoeken:

Gedurende de totale looptijd van het onderzoek zullen de volgende handelingen worden verricht:

- Lichamelijk onderzoek: 9x
- ECG: 9x
- Vital signs: 9x
- Bloedonderzoek (9-27 ml): 9x
- Zwangerschapstest (indien van toepassing) 7x
- Urineonderzoek: 9x
- Dagboekje bijhouden: dagelijks
- Vragenlijsten invullen: 6x

Optioneel:

- Slaapactiviteit meten: iedere nacht gedurende 1 week voorafgaand aan 6 visites.
- Farmacogenitiek (1x bloedafname)
- Huidonderzoek met plakstrips (3 bezoeken)

Bijwerkingen van onderzoeksmedicatie en ongemakken onderzoeksprocedures.  
Er is sprake van verboden co-medicatie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

## Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
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)

- Vrouwen en mannen van 18 jaar of ouder
- Chronische atopische dermatitis (volgens AADConsensus Criteria), minimaal 1 jaar voor het baseline bezoek aanwezig .
- Matige tot ernstige atopische dermatitis gedefinieerd als:
  - Eczema Area and Severity Index (EASI)  $\geq 16$  bij screening en baseline
  - IGA 3 of 4 bij Screening en Baseline
  - Betrokkenheid van het lichaamsoppervlak  $\geq 10\%$  bij Screening en Baseline
- Gemiddelde piek pruritus score  $\geq 3$  zoals beoordeeld door NRS gedurende de laatste 7 dagen voorafgaand aan Baseline.
- Gedocumenteerde recente geschiedenis (binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek) van onvoldoende reactie op behandeling met lokale medicatie voor AD of voor wie lokale behandelingen medisch af te raden is
- Eenmaal daags gedurende ten minste 7 achtereenvolgende dagen vlak voor het baseline bezoek hebben aangebracht van een stabiele dosis topisch verzachtend middel

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

- Elke huidziekte die, naar de mening van de onderzoeker, de diagnose of evaluatie van AD- ziekteactiviteit zou kunnen vertroebelen.
- Risicofactoren voor Torsades de Pointes (TdP)
- Rust QTcF  $\geq 450$  msec (mannelijk) of  $\geq 470$  msec (vrouwelijk) bij screening of baseline of onvermogen om het QTcF-interval te bepalen
- Afwijking van het hart of hartrepolarisatie
- Personen met reeds bestaande aandoeningen die het stellen van de diagnose drug-induced liver injury (DILI) kunnen bemoeilijken of personen met factoren die de gevoeligheid voor DILI verhogen
- Personen met afwijkende labwaarden bij Screening:
  - ALT / AST, ALP of TBL boven de bovenlimiet van normaal (ULN)
  - Totaal aantal witte bloedcellen (WBC)  $< 2,5 \times 10^9$  cellen / l
  - Absoluut aantal neutrofielen (ANC)  $< 1,5 \times 10^9$  / L (één hertest is toegestaan \*\*tijdens de screeningsperiode)
  - Hemoglobine  $< 11,0$  g / dL
  - bloedplaatjes  $< 100,0 \times 10^9$  / l
  - Kalium en magnesium buiten het normale bereik
  - eGFR volgens MDRD vergelijking  $< 60$  ml / minuut /  $1,73 \text{ m}^2$
- Medische geschiedenis van, of huidige infectie met, humaan immunodeficiëntievirus (HIV)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 17-04-2019      |

Aantal proefpersonen: 25  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: ZPL389  
Generieke naam: ZPL389

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-03-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-04-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-07-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 31-10-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-11-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-11-2018

|                           |                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 27-11-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 30-01-2019                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 04-03-2019                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 11-12-2019                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 14-04-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 24-08-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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            | EUCTR2017-002176-75-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03517566            |
| CCMO               | NL63968.078.18         |