

Een gerandomiseerde, gecontroleerde, partieel-geblindeerde, parallelle-groepsstudie naar het effect van orale toediening van BAY 1834845 en BAY 1830839 tweemaal daags gedurende 7 opeenvolgende dagen op lokale en systemische IRAK4 pathway-gerelateerde challenges bij gezonde mannelijke deelnemers

Gepubliceerd: 31-03-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair1. Beoordeling van de farmacologische activiteit van BAY · 1834845 en BAY 1830839 op door IMQ geïnduceerde huidontsteking in vergelijking met placebo (prednisolon dient als actieve controle), zoals gekwantificeerd door beeldvorming met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50967

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mechanistische studie van BAY-1834845 en BAY 1830839

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Contactdermatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer AG

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Challenge, Immuun activatie, IRAK4 pathway

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Gemiddelde verandering van perfusie / basale flow en erytheem
2. Gemiddelde verandering in markers van systemische ontstekingen (TNF-*, IL-6)

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering van perfusie / basale flow en erytheem op individuele tijdstippen
2. Gemiddelde verandering van de score van de Clinician Erythema Assessment (CEA)
3. Meting van moleculaire veranderingen (cytokines en immuuncellen)
4. Veranderingen in immuuncellen, immuunfase-reactanten zoals CRP en andere ontstekingsmarkers veroorzaakt door de systemische uitdaging
5. Veranderingen in temperatuur, polsslag, systolische en diastolische bloeddruk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IRAK4 is een belangrijk kinase dat de activatie van het immuunsysteem reguleert, vooral het aangeboren immuunsysteem. Aangeboren immuniteit is gebaseerd op de herkenning van inherente kenmerken van micro-organisme-achtige bacteriën en virussen die bekend staan **als pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) of endogene cel-afgeleide moleculen die vrijkomen als gevolg van een trauma, ischemie of andere weefselvernietigende processen (schade-geassocieerd moleculair patroon, DAMPs).

Zowel PAMP's als DAMP's worden herkend door toll-like receptors (TLR's). IRAK4 is een pro-inflammatoir kinase dat essentieel is voor activering van nucleaire factor-KB en mitogeen-geactiveerde proteïnekinase (MAPK) in TLR (behalve TLR3) en interleukine (IL) -1 receptor (IL-1R, zoals IL-1B IL-33 en IL-36) familiegestuurde processen die leiden tot ontsteking en ontstekingspijn. IRAK4 induceert de productie en activering van een verscheidenheid aan pro-inflammatoire cytokines zoals tumornecrosefactor alfa (TNF-*), IL-1*, IL-6, interferon * (IFN-y) en IL-17. Aangenomen wordt dat deze cytokinen een cruciale rol spelen bij het ontstaan **en de progressie van inflammatoire aandoeningen.

Doel van het onderzoek

Primair

1. Beoordeling van de farmacologische activiteit van BAY · 1834845 en BAY 1830839 op door IMQ geïnduceerde huidontsteking in vergelijking met placebo (prednisolon dient als actieve controle), zoals gekwantificeerd door beeldvorming met laserspikkelcontrast (LSCI, perfusie / basale flow) en Antera 3D-camera (erytheem beoordelingen)
2. Beoordeling van de farmacologische activiteit van BAY · 1834845 en BAY 1830839 op de cellulaire en moleculaire respons op een i.v. LPS-uitdaging vergeleken met placebo (prednisolon dient als actieve controle)

Secundair

1. Aanvullende beoordelingen van de farmacologische activiteit van BAY · 1834845 en BAY 1830839 op door IMQ geïnduceerde huidontsteking in vergelijking met placebo (prednisolon dient als actieve controle) door visuele erytheem-beoordeling en door meting van moleculaire markers in zuigblistervloeistof
2. Aanvullende beoordelingen van de farmacologische activiteit van BAY1834845 en BAY 1830839 in de cellulaire en moleculaire respons en klinische respons (vitale functies) op een i.v. LPS-challenge vergeleken met placebo (prednisolon dient als actieve controle)

Onderzoekopzet

Gerandomiseerde, placebo- en actief-gecontroleerde, gedeeltelijk blinde, parallelgroep, proof-of-mechanism-studie bij gezonde mannelijke deelnemers

Onderzoeksproduct en/of interventie

120 mg BAY 1834845, 100 mg BAY 1830839, placebo of 20 mg prednisolon oraal toegediend tweemaal daags gedurende 7 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De studie-interventie bij de deelnemers aan deze studie kan worden gerechtvaardigd op basis van:

- op basis van de preklinische gegevens en de voorlopige klinische gegevens van de eerder uitgevoerde onderzoeken
- uitsluiting van deelnemers met aanwijzingen voor acute of chronische infecties
- continue monitoring van mogelijke effecten van BAY 1834845 en BAY 1830839 bij mensen (bijv. monitoring van bijwerkingen, klinische en laboratoriumtekens van infectie, huidreacties, serum chemieparameters en aanvullende immuunveiligheidsparameters) in deze klinische praktijk studie
- prednisolon zal enkel en alleen in een lage tot matige dosis worden gebruikt gedurende een beperkte periode van 7 dagen
- gepubliceerde gegevens van een andere IRAK4-remmer (PF-06650833) die is onderzocht in verschillende klinische onderzoeken bij gezonde deelnemers en bij patiënten met reumatoïde artritis duiden op een positieve baten / risicobeoordeling (Danto et al. 2017, Danto et al. 2019).

Contactpersonen

Publiek

Bayer AG

N/A N/A
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer AG

N/A N/A
Leverkusen 51368
DE

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)

1. De deelnemer moet 18 t/m 55 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Overduidelijk gezond zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische en chirurgische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtesten, ECG en vitale functies.
3. De deelnemer heeft Fitzpatrick-huidtype I (zeer licht), II (licht) of III (donkerder witte huid).
4. Het lichaamsgewicht moet hoger zijn dan 50 kg en de body mass index (BMI) hoger dan of gelijk aan 18,5 en lager of gelijk aan 28 kg/m² bij het screeningbezoek.
5. Man.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische aandoening, aandoening of voorgeschiedenis die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de deelnemer om deel te nemen aan of dit onderzoek af te ronden zou aantasten
2. Een geschiedenis van relevante ziekten van vitale organen, van het centrale zenuwstelsel inclusief neuropsychiatrische ziekte of andere organen, eerdere syncope of auto-immuunziekte zoals multiple sclerose, inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis of andere immuun-inflammatoire ziekten.
3. Onbedoeld gewichtsverlies of toename van ten minste 5 kg in 4 weken bij screening.
4. Elke ernstige bijkomende ziekte waarbij naar verwachting systemische medicatie nodig is die de studiemedicatie zal verstoren

5. Een geschiedenis van trauma met waarschijnlijke schade aan de milt, een operatie aan de milt of aangeboren afwijkingen van de milt.
6. Hemorragische diathese (gemakkelijk blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloeding).
7. Voorgeschiedenis van bekende longembolie of bekend antifosfolipidensyndroom.
8. Eerdere deelname aan een i.v. / systemische LPS provocatietest of eerdere blootstelling aan endotoxine binnen een jaar voor aanvang van de behandeling.
9. Ziekten waarvan kan worden aangenomen dat de opname, distributie, metabolisme, eliminatie en effecten van de studie-interventie(s) niet normaal zullen zijn (cholecystectomie toegestaan).
10. Elke infectie die ziekenhuisopname of systemische antimicrobiële therapie binnen 60 dagen vereist, of die anderszins als een opportunistische infectie of klinisch significant wordt beschouwd door de onderzoeker, in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de behandelingsperiode.
11. Elke actieve of voortdurende chronische infectieziekte, inclusief parodontitis, met uitzondering van veel voorkomende virale of schimmelinfecties van de huid, zoals plantaire wratten of voetschimmel.
12. Met koorts gepaard gaande ziekte binnen 30 dagen voor aanvang van de eerste studie-interventie.
13. Medische geschiedenis van sepsis, tuberculose, verhoogde frequentie van infecties, immunodeficiëntieziekten, met recente febriele ziekten en anamnestiche en/of laboratoriumtekenen van een verminderde immuunstatus of latente infecties (hepatitis B, hepatitis C en het humaan immunodeficiëntievirus [HIV]).
14. Geschiedenis van COVID-19 binnen 6 maanden voorafgaand aan de behandelperiode of in geval van klinisch relevante gevolgen van voormalige COVID-19 (zoals vermoeidheid of kortademigheid)
15. Contact met SARS-CoV-2-positieve of COVID-19-patiënt in de laatste 2 weken voorafgaand aan de SARS-CoV-2 virale PCR-test (bij bezoek 2).
16. Voorgeschiedenis van een grote operatie binnen 8 weken voorafgaand aan de behandelperiode of geplande (electieve) operatie, geplande ziekenhuisopname en chirurgische tandheelkundige behandeling binnen de studie en binnen 4 weken na de laatste follow-up.
17. Voorgeschiedenis van of acute atopische dermatitis met actieve eczemateuze laesies, bronchiale astma of allergische rhinoconjunctivitis symptomatisch tijdens de screeningperiode.
18. Geschiedenis van andere bijkomende huidaandoeningen (chronische inflammatoire dermatosen) die de evaluatie van het effect van de studiemedicatie op contactdermatitis zouden verstoren.
19. Geschiedenis van overgevoeligheid voor een van de componenten van de studie-interventies.
20. Geschiedenis van kwaadaardige tumoren (behalve behandeld basaalcelcarcinoom).
21. Alle klinische contra-indicaties voor behandeling met steroïden, zoals ongecontroleerde hypertensie, chronische leverziekte (Child-Pugh-scores B of C), latente diabetes mellitus, voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding.
22. Gebruik van topische en systemische geneesmiddelen (op recept of zonder

recept verkrijgbaar [OTC]) binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden (welke van beide het langst zijn) vóór aanvang van de behandeling.

23. Gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 30 dagen of binnen 5 half-lives (afhankelijk van wat langer is) van het onderzoeksproduct vóór screening.

24. Fototherapie en uitgebreide blootstelling aan de zon / ultraviolet (UV) binnen 4 weken voorafgaand aan screening en tijdens de studie.

25. Klinisch relevante bevindingen in het ECG, bloeddruk en polsslag, die naar de mening van de onderzoeker (s) de deelnemer in gevaar kunnen brengen vanwege zijn deelname aan het onderzoek

26. Klinisch relevante bevindingen bij lichamelijk onderzoek, met name huidafwijkingen in het toepassingsgebied.

27. Klinisch relevante afwijkingen van de laboratoriumparameters van referentiebereiken bij screening, ALT > 1,1 x ULN, AST > 1,2 x ULN, totaal bilirubine > ULN, CRP > 5 mg / l (boven ULN of klinische of laboratoriumtekens van infectie) of andere klinisch relevante laboratoriumafwijkingen.

28. Donatie van volledig bloed of rode bloedcellen, of enig bloedverlies > 500 ml binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan screening.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-06-2021
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAY 1830839
Generieke naam:	N/A
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAY 1834845
Generieke naam:	N/A
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2020-003138-18-NL
CCMO	NL77071.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-01-2022

Datum resultaten gemeld: 07-12-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

30-11-2022