

Een open-label, multicenter onderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamische effecten van THB001 in volwassen patiënten met chronische koude urticaria

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

- De veiligheid en verdraagbaarheid van THB001 onderzoeken in patiënten met chronische koude-urticaria

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51543

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van THB001 in patiënten met koude urticaria

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Koude urticaria, Netelroos

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Third Harmonic Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mestcellen, Multi nationaal, Open-label, Urticaria

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen
- Laboratoriumonderzoek
- ECG, vitale functies
- AEs en SAEs gerelateerd aan de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering van de kritische temperatuurdrempel (CTT) ten opzichte van de uitgangswaarde in de loop van de tijd met behulp van het TempTest®-systeem
- Percentage complete responders (CTT $\leq 4^{\circ}\text{C}$) en gedeeltelijke responders ($> 4^{\circ}\text{C}$ CTT-verandering ten opzichte van uitgangswaarde) na verloop van tijd
- Tijd tot volledige (gedeeltelijke) respons
- Veranderingen in mestceldichtheid in de huid voor en na de behandeling
- Veranderingen in serum tryptase voor en na de behandeling
- Plasma-PK-concentratie van THB001 in de loop van de tijd
- Gemodelleerde plasma-PK-parameters van THB001 met inbegrip van maar niet beperkt tot Cmax, Cmin en AUC, indien van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze geplande fase 1b studie zal worden uitgevoerd om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van maximaal 3 dosisniveaus van THB001 gedurende 12 weken te onderzoeken bij de behandeling van patiënten met ColdU. Verwacht wordt dat het aanpakken van mestcellen met THB001 klinisch voordeel zal opleveren bij ColdU door vermindering van het aantal mestcellen en hun activiteit. Aangezien mestcellen de primaire effectorcellen zijn in CIndU en de eerste klinische gegevens een verlaging van serum tryptase aantonen, zou THB001 de whealresponsen in ColdU moeten verminderen, gemeten als verandering van de kritische drempeltemperatuur (CCT). De effecten van de behandeling zullen worden geëvalueerd aan de hand van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PRO) en huidbiopsies voor de evaluatie van het aantal mestcellen.

Dit is een nieuwe therapeutische benadering. Bestaande therapieën richten zich over het algemeen op individuele mestcel mediators, zoals histamine, leukotriënen, en/of mestcel activeringsroutes (IgE) en veel patiënten hebben onvoldoende respons. THB001 is bedoeld om de mestcellen uit te putten en daardoor meerdere mediators van symptomen van ColdU of andere allergische aandoeningen te remmen.

Doel van het onderzoek

- De veiligheid en verdraagbaarheid van THB001 onderzoeken in patiënten met chronische koude-urticaria

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1b, open-label, niet-gerandomiseerde, sequentiële dosis-escalatie, multicenter studie in volwassen patiënten met chronische koude-urticaria.

Onderzoeksproduct en/of interventie

THB001 200 mg tweemaal daags voor 12 weken THB001 300 mg tweemaal daags voor 12 weken THB001 400 mg tweemaal daags voor 12 weken

Inschatting van belasting en risico

Op basis van klinische en/of niet-klinische bevindingen zijn de te controleren potentiële bijwerkingen van THB001 als volgt:

- Veranderingen in hematologische laboratoriumparameters - Met THB001 samenhangende hematologische effecten omvatten verlagingen van het aantal rode bloedcellen (RBC), reticulocyten en witte bloedcellen (WBC) die correleren met een verminderde cellulariteit van het beenmerg bij ratten en honden. Deze veranderingen worden als doelgericht en omkeerbaar beschouwd. In het eerste

onderzoek bij de mens (FiH) werden milde verlagingen van de gemiddelde WBC- en neutrofielenaantallen waargenomen gedurende 2 weken dosering. Gemiddelde cohortdalingen in reticulocytenaantallen werden ook waargenomen gedurende 2 weken dosering.

Deze effecten waren volledig reversibel ongeveer 7 dagen nadat de dosering was gestopt.

- Veranderingen in hartslag
- Veranderingen in klinische chemie - Colony-Stimulating Factor 1 receptor (CSF-1R) gemedieerde remming van Kupffercellen kan leiden tot verminderde klaring van leverfunctie-enzymen en creatinekinase (CK) en resulteren in milde verhogingen.

Eerdere klinische ervaring met gerichte CSF-1R-remmers werden beschouwd als milde elevaties als op doel farmacologie en niet-adversief (Genovese et al. 2015).

- Veranderingen in haarkleur

De volgende potentiële niet-monitorbare effecten werden waargenomen in niet-klinische studies:

- Depletie van mannelijke reproductieve kiemcellen
- Bloeding van corpora lutea van eierstokken
- Toxiciteit voor de foetus

De risico's voor de deelnemers aan het onderzoek zullen tot een minimum worden beperkt door de inclusie van deelnemers die aan alle toelatingscriteria voldoen, door nauwgezet klinisch toezicht, door criteria voor het stoppen van individuele doses en door criteria voor het stoppen van escalatie van doses.

Contactpersonen

Publiek

Third Harmonic Inc.

Technology Square, 8th Floor 300
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Third Harmonic Inc.

Technology Square, 8th Floor 300
Cambridge MA 02139

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)

- Diagnose van chronische koude urticaria minstens 3 maanden geleden.
- Deelnemers moeten refractair zijn aan antihistamine behandeling.
- Deelnemers moeten de aard van het onderzoek begrijpen en moeten ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming geven in overeenstemming met de lokale regelgeving voordat enige onderzoekgerelateerde procedures worden uitgevoerd.
- Deelnemers die op dit moment een antihistaminicum gebruiken, moeten een stabiele dosis gebruiken gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan dag 1 en moeten dezelfde stabiele dosis behouden gedurende de gehele behandelingsperiode.
- Positieve koude stimulatie test beoordeeld door TempTest®
- Gezond zoals bepaald door de onderzoeker
- Mannen en vrouwen, leeftijd 18-75 jaar
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden en hun partners die geen vasectomie hebben ondergaan, moeten ermee instemmen twee van de volgende anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de (laatste) toediening van het onderzoeksgeneesmiddel: niet-hormonaal spiraaltje/systeem, condoom, diafragma, cervicale kap met zaaddodend middel. Hormonale anticonceptiva kunnen verder worden gebruikt, maar worden voor dit onderzoek niet als een zeer effectieve vorm van anticonceptie beschouwd.
- OF Vrouwen die zwanger kunnen worden en hun partners die een vasectomie hebben ondergaan, moeten akkoord gaan met het gebruik van een van de volgende anticonceptiemethoden tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de (laatste) toediening van het onderzoeksgeneesmiddel: niet-hormonaal spiraaltje/systeem, condoom, diafragma , cervicale kap met zaaddodend middel.

Hormonale anticonceptiva kunnen verder worden gebruikt, maar worden voor dit onderzoek niet als een zeer effectieve vorm van anticonceptie beschouwd.
OF Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten seksuele onthouding beoefenen (wanneer dit in overeenstemming is met haar voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl) tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de (laatste) toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers met acute urticaria en deelnemers met niet-koude chronische induceerbare urticaria.
- Huidige/lopende behandeling met immunosuppressiva, leukotrieenantagonisten, danazol, penicilline, angiotensine-converteringsremmers, en griseofulvine
- Een eerdere behandeling met CDX-0159.
- Een positieve test op drugsgebruik bij de screening.
- Een positieve uitslag van een hepatitis B-oppervlakte-antigeen of een positieve uitslag van een hepatitis C-antistof of een antistof tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij de screening.
- Abnormale klinisch significante bevindingen bij het laboratoriumonderzoek tijdens de screening (ALT, AST, TBL, meer dan 1,5 maal de bovengrens van normaal; Hbg, aantal bloedplaatjes, ANC, aantal reticulocyten, WBC, onder de ondergrens van normaal)
- Gebruik van geneesmiddelen op recept of zonder recept, vitaminen, kruiden en voedingssupplementen, tenzij de onderzoeker en de medische monitor van mening zijn dat de medicatie de onderzoeksprocedures niet verstoort of de veiligheid van de deelnemer niet in gevaar brengt.
- Een experimenteel product (inclusief placebo) of hulpmiddel hebben ontvangen of gebruikt binnen de volgende periode voorafgaand aan de eerste dag van de dosering in het huidige onderzoek: 90 dagen, 5 halfwaardetijden of tweemaal de duur van het biologische effect van het onderzoeksproduct (de langste periode is van toepassing).
- Een positieve zwangerschapstest of borstvoeding.
- Een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een klinisch significante lever-, nier-, gastro-intestinale, cardiovasculaire, endocriene, pulmonale, oogheelkundige, immunologische, hematologische, dermatologische (anders dan chronische urticaria), of neurologische afwijking.
- Een klinisch significante afwijking van de vitale functies, naar het oordeel van de hoofdonderzoeker, tijdens de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-08-2022

Aantal proefpersonen: 11

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: THB001

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2022
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	EUCTR2021-005360-21-NL
CCMO	NL81526.056.22