

Een fase 1, first-in-human, driedelige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van SAR443726 te evalueren bij gezonde volwassen deelnemers en bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Gepubliceerd: 24-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

PrimairDeel 3 - Herhaalde doses bij patiënten met atopische dermatitis (AD) - PDY16891* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van SAR443726 te evalueren na herhaalde SC-doses bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige AD

SecundairDeel 3 - ...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51621

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van SAR443726

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische dermatitis. Eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PD, PK, SAR443726, Veiligheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- * Beoordeling van AE's /TEAE's
- * Klinische laboratoriumonderzoeken (hematologie, biochemie, coagulatie, urineonderzoek)
- * Vitale functies
- * Intervallen op het elektrocardiogram (hartslag, PR, QRS, QT, QTcF) afgeleid van 12-leads ECG

Secundaire uitkomstmaten

- * Procentuele verandering ten opzichte van baseline in score voor eczeemgebied en ernstindex (EASI) in week 14 [belangrijkste secundaire eindpunt]
- * Procentuele verandering vanaf baseline in EASI-score van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Percentage deelnemers met een reductie van ten minste 50% ten opzichte van baseline in EASI-score (EASI-50) van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22

- * Percentage deelnemers met een reductie van ten minste 75% ten opzichte van baseline in EASI (EASI-75) van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Percentage deelnemers met een reductie van ten minste 90% ten opzichte van baseline in EASI (EASI-90) van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering ten opzichte van baseline in gevalideerde Investigator Global Assessment (vIGA) van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Percentage patiënten dat vIGA-score 0 of 1 bereikt en een verlaging vanaf baseline van *2 punten van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering vanaf baseline in SCORing van Atopische Dermatitis (SCORAD) Index van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering vanaf baseline in BSA van AD-laesies van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering vanaf baseline in Dermatology Quality of Life Index (DLQI) van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering ten opzichte van baseline in dagelijkse piek Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)-score van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering (absoluut en procent) vanaf baseline in het weekgemiddelde van de dagelijkse piekjeuk NRS van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Tijd tot het begin van het effect op pruritus (*4 punten verlaging van het weekgemiddelde van de dagelijkse piek Pruritus NRS vanaf baseline)
- * Verandering ten opzichte van baseline in Patiëntgeoriënteerde Eczeem Maatregel (POEM)-score van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22
- * Verandering ten opzichte van baseline in Atopische Dermatitis Control Tool (ADCT)-score van week 2 tot week 16 en van week 18 tot week 22

- * Beschrijvende statistieken over serumconcentraties op elk PK-tijdstip
- * Incidentie van anti-SAR443726-antilichamen (ADA)
- * Totale (vrije + gebonden) serumdoelconcentraties van oplosbaar OX40-ligand (sOX40L) en interleukine-13 (IL-13)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige studie is de eerste toediening van SAR443726 bij mensen en zal in twee delen de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, PD en immunogeniciteit van SAR443726 bij gezonde volwassen deelnemers evalueren. Na evaluatie van deze enkelvoudige en herhaalde dosisescalatiestudie, delen 1 (TDU16889 - SAD) en 2 (TDR16890 - MAD) bij gezonde deelnemers en vóór grootschalige studie bij deelnemers met matige tot ernstige AD, een derde onderzoeksdeel (deel 3 - PDY16891) in een klein cohort van volwassen deelnemers met matige tot ernstige AD wordt voorgesteld. CHDR is alleen betrokken bij deel 3 van de studie.

Een gefaseerde en gegevensgestuurde aanpak maakt het mogelijk om geleidelijk van deel 1 naar deel 2 te gaan en vervolgens SAR443726 te beoordelen bij deelnemers met matige tot ernstige AD met ofwel een ontoereikende respons op plaatselijke behandelingen of het afraden van plaatselijke behandelingen (bijv. lokale corticosteroïden [TCS] of lokale calcineurineremmers [TCI's]). Een geïntegreerd SAD/MAD parallel cohort studieontwerp zal worden gebruikt om respectievelijk 5 SAD-cohorten en 2 MAD-cohorten bij gezonde deelnemers te evalueren. Deel 3 van de studie - PDY16891, bij deelnemers met matige tot ernstige AD, zal starten na beoordeling van de voorlopige geblindeerde veiligheidsgegevens van de SAD- en MAD-delen.

Doel van het onderzoek

Primair

Deel 3 - Herhaalde doses bij patiënten met atopische dermatitis (AD) - PDY16891

- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van SAR443726 te evalueren na herhaalde SC-doses bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige AD

Secundair

Deel 3 - Herhaalde doses bij AD-patiënten - PDY16891

- * Evaluatie van het effect van SAR443726 in vergelijking met placebo na herhaalde subcutane doses op de uitgebreidheid en ernst van de ziekte bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige AD

- * Om het effect van SAR443726 te evalueren in vergelijking met placebo na herhaalde SC-doses op het lichaamsoppervlak (BSA) van AD-laesies
- * Evaluatie van het effect van SAR443726 in vergelijking met placebo na herhaalde subcutane doses op de kwaliteit van leven bij deelnemers met matige tot ernstige AD
- * Om het effect van SAR443726 te evalueren in vergelijking met placebo na herhaalde subcutane doses op pruritus bij deelnemers met matige tot ernstige AD
- * Om het effect van SAR443726 te evalueren in vergelijking met placebo na herhaalde subcutane doses op door de patiënt gerapporteerde uitkomstschalen bij patiënten met matige tot ernstige AD
- * Om het serum PK-profiel van SAR443726 te beoordelen na herhaalde subcutane doses

Alle delen - TDU16889 (SAD) - TDR16890 (MAD) - PDY16891

- * Om de immunogeniciteit van SAR443726 te evalueren
- * Beoordelen van de target engagement

Onderzoeksopzet

Deel 3 - PDY16891 (herhaalde doses bij AD-patiënten): dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, studiedeel met 2 parallelle groepen bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige AD bij wie de ziekte niet voldoende onder controle kan worden gebracht met lokale medicatie of voor wie lokale behandeling op routinebasis medisch niet aan te raden is. Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar respectievelijk SAR443726 en placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SAR443726 subcutaan

Inschatting van belasting en risico

Er zijn op dit moment geen geïdentificeerde risico's voor SAR443726, aangezien dit product first in class is. Het is nog niet onderzocht bij mensen en er zijn geen klinische gegevens of gepubliceerde literatuur beschikbaar over het gecombineerde gebruik van biologische geneesmiddelen tegen IL-13/OX40L.

Op basis van preklinische verkennende toxicologische gegevens van SAR443726 bij cynomolgus-aper werd geen potentieel risico vastgesteld voor SAR443726. De potentiële risico's die in Tabel 1 - Risicobeoordeling van het protocol worden vermeld, zijn gebaseerd op mechanistische gegevens of algemene risico's met betrekking tot het gebruik van biologische geneesmiddelen.

Er wordt geen voordeel verwacht voor gezonde deelnemers aan SAD/MAD, deze zullen niet worden uitgevoerd bij CHDR. Een in de tijd beperkt voordeel zou

kunnen worden verwacht voor deelnemers met matige tot ernstige AD in het PDY16891-onderzoeksgedeelte. De PDY16891 zal evalueren of het IMP een geschikte kandidaat kan zijn om de huidige therapeutische opties bij AD verder te verbeteren, wat als een indirect voordeel kan worden beschouwd. In ieder geval kunnen deelnemers baat hebben bij regelmatige klinische en laboratoriumevaluaties gedurende het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

avenue Pierre Brossolette 1
Chilly-Mazarin 91380
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

avenue Pierre Brossolette 1
Chilly-Mazarin 91380
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)

PDY16891:

- Bevestigde diagnose van matige tot ernstige AD gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de eerste toediening van IMP op dag 1
- Quantiferon® - tuberculose (TB) Gold-test moet negatief zijn zonder voorgeschiedenis van gedocumenteerde tuberculose, ongeacht de behandeling.
- Eczema Area and Severity Index (EASI) score * 12 bij screening en * 16 bij baseline
- Gevalideerde IGA-score van minimaal 3 of 4 bij baseline
- Hoeveelheid atopische dermatitis *10% van het lichaamsoppervlak bij baseline
- Normale of klinisch aanvaardbare vitale functies, standaard 12-leads ECG-parameters, laboratoriumparameters binnen het normale bereik
- Lichaamsgewicht tussen 50,0 en 105,0 kg, inclusief, indien man, en tussen 45,0 en 95,0 kg, inclusief, indien vrouw, body mass index tussen 18,0 en 32,0 kg/m², inclusief
- Gedocumenteerde geschiedenis, binnen 6 maanden voorafgaand aan de baseline, van ofwel een ontoereikende respons op lokale behandeling of lokale behandeling is afgeraden.
- Deelnemers dienen zich te houden aan ten minste tweemaal per dag gedurende ten minste 7 opeenvolgende dagen vóór de baseline een vaste hoeveelheid plaatselijke, milde verzachtende middelen (eenvoudige vochtinbrengende crème, geen toevoegingen [bijv. ureum]) op het laesiegebied aan te brengen.
- Mannelijke deelnemers moeten accepteren dat ze tijdens geslachtsgemeenschap een dubbele anticonceptiemethode gebruiken.
- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en een van de volgende voorwaarden is van toepassing: is een vrouw die geen kinderen kan krijgen (WONCBP) OF is een vrouw die zwanger kan worden (WOCBP) en stemt ermee in om een **anticonceptiemethode te gebruiken die zeer effectief is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

PDY16891:

- Aanwezigheid van andere dermatologische ziekten dan AD die de klinische beoordeling van AD kunnen verstoren.
- Comorbide klinisch significante ziekte die de evaluatie van IMP zou kunnen verstoren (bijv. maar niet beperkt tot: ongecontroleerde diabetes, ernstige hypertensie, ernstige ischemische hartziekte, onstabiele angina in de laatste 6 maanden, onstabiele hartritmestoornissen en klasse IV hart nier-, lever- of longziekte, neurologische aandoening, kanker van welk type dan ook). Gecontroleerde hypertensie bij stabiele (onveranderd in de laatste 6 maanden) behandeling met 1 antihypertensivum is toegestaan.

- Bewijs van acute of chronische infectie waarvoor behandeling met antibacteriële, antivirale, antischimmelmiddelen, antiparasitaire middelen of antiprotozoïca nodig is binnen 4 weken vóór het screeningsbezoek, significante virale infecties binnen 4 weken vóór het screeningsbezoek die mogelijk geen antivirale behandeling heeft gekregen (bijv. griep met alleen symptomatische behandeling).
- Deelnemers met een auto-immuunziekte of die systemische immunosuppressieve therapie gebruiken voor auto-immuunziekte (bijv. reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, primaire biliaire cirrose, systemische lupus erythematosus, multiple sclerose, enz.).
- Aanzienlijk bloedverlies (inclusief bloeddonatie [>450 ml] of plasmadonatie [>200 ml], binnen 2 maanden voorafgaand aan screening.
- Symptomatische orthostatische hypotensie, ongeacht de verlaging van de bloeddruk, of asymptomatische orthostatische hypotensie gedefinieerd als een verlaging van de systolische bloeddruk ≥ 30 mmHg binnen 3 minuten bij het overschakelen van liggende naar staande positie.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen, of een relevante allergische aandoening, gediagnosticeerd en behandeld door een arts. Deelnemers met een voorgeschiedenis van milde seizoensgebonden allergieën kunnen naar goeddunken van de onderzoeker worden opgenomen.
- Geschiedenis of aanwezigheid van drugs- of alcoholmisbruik (alcoholgebruik meer dan 40 g per dag op een regelmatige basis).
- Bekende of vermoede voorgeschiedenis van immunosuppressie, inclusief voorgeschiedenis van invasieve opportunistische infecties (bijv. tuberculose, histoplasmose, listeriose, coccidioidomycose, pneumocystose, aspergillose), ondanks het verdwijnen van de infectie; of ongewoon frequente, terugkerende of langdurige infecties, naar het oordeel van de onderzoeker.
- Gediagnosticeerde actieve parasitaire infectie (helminthen), vermoed of hoog risico op parasitaire infectie, tenzij klinische en (indien nodig) laboratoriumbeoordelingen actieve infectie hebben uitgesloten vóór randomisatie.
- Elke voorgeschiedenis van maligniteit of actieve maligniteit, inclusief lymfoproliferatieve ziekten (behalve met succes behandeld in-situ carcinoom van de baarmoederhals, niet-gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid) binnen 5 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- Behandeling met TCS/TCI binnen 2 weken voorafgaand aan baseline of systemische corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan baseline voor de behandeling van AD.
- Behandeling met fototherapie binnen 2 weken voorafgaand aan baseline voor de behandeling van AD.
- Blootstelling aan onderzoekstherapieën (exclusief biologische geneesmiddelen) binnen 3 maanden voorafgaand aan baseline.
- Elke recall-vaccinatie met niet-levende vaccins, inclusief recall-vaccinatie voor COVID-19 in de laatste 4 weken voor de eerste IMP-toediening (dag 1).
- Toediening van een levend verzwakt virusvaccin binnen 3 maanden vóór de baseline/eerste IMP-toediening (dag 1).
- Beginnen met voorgeschreven vochtinbrengende crèmes (met of zonder

toevoegingen zoals ceramide, hyaluronzuur, ureum of filaggrine), plaatselijke anesthetica of antihistaminica tijdens de screeningsperiode.

- Gebruik van mycofenolaatmofetil, azathioprine, methotrexaat, ciclosporine, dapson, intraveneus immunoglobuline (IVIG), Kineret (anakinra), Enbrel (etanercept) of een ander immunosuppressivum dat niet in dit uitsluitingscriterium wordt genoemd binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer) voorafgaand aan de baseline.

- Gebruik van infliximab, adalimumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, certolizumab pegol, secukinumab, interferon-gamma (IFN-*), JAK-remmers, dupilumab en andere biologische of gerichte synthetische ziektemodificerende geneesmiddelen die niet worden genoemd in dit uitsluitingscriterium of in uitsluitingscriterium E32, evenals plasmaferese binnen 12 weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan baseline.

- Gebruik van anti-CD20-geneesmiddelen zoals rituximab, ofatumumab, andere langwerkende biologische geneesmiddelen binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline (of korter als er gedocumenteerde B-celrestitutie is voor anti-CD20-geneesmiddelen).

OPMERKING: Er kunnen andere criteria voor inclusie/exclusie van toepassing zijn. De bovenstaande informatie is niet bedoeld om alle overwegingen te bevatten die relevant zijn voor de mogelijke deelname van een patiënt aan een klinische onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SAR443726
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2022
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	EUCTR2021-001175-17-NL
CCMO	NL79695.056.21