

Een first-in-human, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase I/II Proof of Concept-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van BEN2293 te onderzoeken bij patiënten met mild tot matige atopische dermatitis.

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

PrimairHet primaire doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BEN2293, toegediend als meerdere lokale doses om het lichaamsoppervlak (BSA) te vergroten, bij patiënten met milde tot matige AD....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51714

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEN2293 bij patiënten met mild tot matige AD

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische dermatitis, eczeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BenevolentAI Bio Limited

Overige ondersteuning: BenevolentAI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopische dermatitis, BEN2293, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire veiligheidseindpunten:

- Bijwerkingen, beoordelingen van lokale tolerantie, vitale functies, 12-leads

ECG, laboratoriumveiligheidstesten (klinische chemie, hematologie en urineonderzoek).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire PK-eindpunten:

- Plasmaconcentratie-tijdprofielen en PK-parameters voor BEN2293 en BEN6403

inclusief maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}), tijd die overeenkomt met het maximaal waargenomen plasma concentratie (t_{max}), schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$), oppervlakte onder de plasmaconcentratie vs. tijdcurve (AUC) over een doseringsinterval (AUC^*) (Alleen deel A).

- Accumulatieverhouding (alleen deel A).

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Tijd tot verminderen jeuk.

- Fractie van patiënten die jeuk verminderen.
- Verandering ten opzichte van baseline in de Numerical Rating Score (NRS) voor pruritus (ergste jeuk gedurende 24 uur).
- Verandering van baseline in de NRS voor Pruritus (huidige jeuk).
- Verandering van baseline in de Eczema Area and Severity Index (EASI) scoren.
- Aantal patiënten dat een verbetering van de EASI-score behaalt.
- Verandering van baseline in BSA beïnvloed door AD in behandelde zone(s).
- Verandering ten opzichte van baseline in gevalideerde Investigators Global Assessment (vIGA) Score.
- Verandering van baseline in Patiëntgericht Eczeem Maatregel (POEM).
- Verandering van baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI).
- Verandering van baseline in EQ-5D.
- Verandering t.o.v. baseline in meting van patiëntgerapporteerde resultaten Informatiesysteem (PROMIS).
- Verandering ten opzichte van baseline in Insomnia Severity Index ([ISI] voor Deel A, alleen cohorten 3 en 4 en deel B).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis (AD), ook bekend als atopisch eczeem, is de meest voorkomende chronische inflammatoire huidziekte bij kinderen en volwassenen met een levenslange prevalentie van 15% tot 20% in ontwikkelde landen. De aandoening wordt gekenmerkt door intense, chronische pruritus (jeuk), eczemateuze huidlaesies (erythemateuze plekken met exsudatie, blaarvorming en korstvorming), xerose (droge huid) en, in latere stadia, lichenificatie (verdikking van de huid en een toename van huidmarkeringen). De ziekte wordt gekenmerkt door een remitterend en terugkerend beloop, waarbij de meerderheid

van de patiënten een milde tot matige ernst van de ziekte heeft. Hoewel het niet levensbedreigend is, wordt AD geassocieerd met een significante vermindering van de kwaliteit van leven (KvL) voor patiënten. Vooral de intense chronische jeuk en ongemak kunnen leiden tot slaapstoornissen, verminderd zelfbeeld, angst, depressie en slechte prestaties op school en op het werk.

Atopische dermatitis is een heterogene ziekte waarvan wordt aangenomen dat deze wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren bij genetisch gevoelige personen. Atopische dermatitis laesies vertonen typisch een cellulair infiltraat dat voornamelijk bestaat uit CD4+ T-cellen, die worden beschouwd als de belangrijkste oorzaken van AD-huidontsteking, samen met een verhoogd aantal subsets van dendritische cellen, mestcellen en eosinofielen. Histologisch is de dichtheid van de epidermale zenuwvezels hoger in de huid van AD-patiënten dan bij gezonde controles. De intense jeuk die kenmerkend is voor AD wordt veroorzaakt door verlenging van de sensorische zenuwen in de epidermis, wat leidt tot een verhoogde dichtheid van de epidermale zenuwvezels (hyperinnervatie), samen met een verhoogde gevoeligheid van de sensorische zenuwvezels voor pruritogenen (overgevoeligheid).

Ongeveer 90% van de patiënten heeft milde tot matige AD en 5% tot 10% een ernstiger ziektebeeld. De ernst van de ziekte hangt meestal samen met de intensiteit van de jeuk. Topische behandelingen worden veel gebruikt bij patiënten met milde tot matige AD, omdat ze het risico op bijwerkingen (AE's) verminderen in vergelijking met systemische therapieën. Momenteel zijn lokale behandelingen voor AD beperkt, bestaande uit verzachtende middelen, corticosteroïden, calcineurine-antagonisten en een fosfodiësterase type 4-remmer (Eucrisa®; momenteel op de markt in de VS en Canada). Alle productklassen worden echter in verband gebracht met bijwerkingen die chronisch continu gebruik beperken. Langdurig gebruik van lokale corticosteroïden veroorzaakt huidatrofie, striae, petechiën, acne en systemische effecten. Bovendien worden lokale behandelingsregimes met corticosteroïden vaak geassocieerd met een slechte therapietrouw als gevolg van "steroïde fobie" bij patiënten en/of artsen vanwege zorgen over huidatrofie en andere bijwerkingen. De calcineurineremmers tacrolimus en pimecrolimus zijn in verband gebracht met een branderig gevoel op de toedieningsplaats en irritatie. Modelsystemen hebben calcineurine-antagonisten gekoppeld aan kankerverwekkendheid, wat heeft geleid tot de opname van een waarschuwing in de voorschriftinformatie van het Europees Geneesmiddelenbureau voor zowel Protopic®/Protopy® (tacrolimus) als Elidel® (pimecrolimus) voor mogelijk verhoogd risico op maligniteit en een Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) black-box-waarschuwing voor deze klasse medicatie. Eucrisa is een topische zalf die is goedgekeurd in de VS en Canada. Pijn op de toedieningsplaats en een branderig gevoel zijn de meest voorkomende bijwerkingen in klinische onderzoeken en veiligheidsrapporten na het in de handel brengen. Als gevolg van de beperkingen die verband houden met de momenteel beschikbare lokale therapieën, is er een grote on vervulde behoefte aan een effectieve en veilige alternatieve lokale therapie voor de behandeling

van patiënten met AD.

Doel van het onderzoek

Primair

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BEN2293, toegediend als meerdere lokale doses om het lichaamsoppervlak (BSA) te vergroten, bij patiënten met milde tot matige AD.

Secundair

Farmacokinetiek

- Onderzoek naar de plasma-PK van BEN2293 en metaboliet BEN6403 na meerdere topische doses aan milde tot matige AD-patiënten.

Werkzaamheid

- Onderzoek naar het effect van BEN2293 op pruritus bij patiënten met milde tot matige AD.
- Onderzoek naar het effect van BEN2293 op AD bij patiënten met milde tot matige AD.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, adaptief opgezet, dubbelblind, placebogecontroleerd, FIH, tweedelige studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en mogelijke werkzaamheid van meerdere lokale doses BEN2293 te onderzoeken bij patiënten met milde tot matige AD.

Deel B is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen om een enkelvoudig doseringsschema van lokale doses BEN2293 versus placebo te onderzoeken, toegediend gedurende 28 dagen bij patiënten met milde tot matige AD. CHDR zal alleen deelnemen aan deel B van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BEN2293 (0,25% of 1,0% w/w) of overeenkomende placebo

Inschatting van belasting en risico

De risicobeoordeling van BEN2293 is voornamelijk gebaseerd op de preklinische onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd, maar houdt ook rekening met belangrijke veiligheids- en voorlopige farmacokinetische plasmagegevens uit deel A van deze studie. In dit onderzoek zal de veiligheid nauwlettend worden gevolgd, zowel door subjectieve rapportage als door objectieve middelen, d.w.z. seriële beoordelingen van vitale functies, klinische laboratoriumevaluatiegegevens, fysieke onderzoeken, lokale verdraagbaarheid en 12-leads elektrocardiogram (ECG).

Contactpersonen

Publiek

BenevolentAI Bio Limited

Maple Street 4-8
London W1T 5HD
GB

Wetenschappelijk

BenevolentAI Bio Limited

Maple Street 4-8
London W1T 5HD
GB

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)

Patiënten die aan de volgende criteria voldoen, worden in de studie opgenomen:

1. Mannen en vrouwen met milde tot matige AD (gebaseerd op vIGA) vrij van andere klinisch significante ziekte of ziekte die de veiligheid van de patiënt of de integriteit van het onderzoek nadelig kan beïnvloeden, zoals bepaald door medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, veiligheidslaboratoriumonderzoek en andere beoordelingen.
2. Bereid en in staat om geplande bezoeken, behandelplan, laboratoriumtests en

andere studieprocedures na te leven.

3. Patiënt is tussen 18 en 65 jaar oud.

4. Patiënt heeft een body mass index (BMI) van 18,0 tot 35,0 kg/m².

5. Lichaamsgewicht van ≥ 50 kg.

6. Geschiedenis van AD gedurende ten minste 6 maanden gediagnosticeerd door een dermatoloog of huisarts.

7. Eerdere of huidige succesvolle behandeling met lokale corticosteroïden.

8. Een vIGA-score van 2 (mild) tot 3 (matig) bij zowel screening als dag -1 (deel A) en bij screening, dag -3 en dag 1 (deel B).

9. Atopische dermatitis die tussen $\geq 1\%$ en $\leq 30\%$ BSA van de behandelbare huid aantast (exclusief gezicht, hoofdhuid, genitale gebied, handpalmen of voetzolen) bij screening en dag -1 voor alle cohorten in deel A en bij screening, Dag -3 en Dag 1 voor Deel B.

10. Geschiedenis van AD-gerelateerde pruritus met een jeukscore (NRS) van ≥ 4 .

· Voor deel A wordt het gemiddelde van de NRS-scores voor jeuk (ergste jeuk in de afgelopen 24 uur) die zijn verkregen op dag -3, dag -2 en dag -1 tijdens de wash-outfase met alleen verzachtend middel, gebruikt om de inclusie te beoordelen.

· Voor deel B, het gemiddelde van de NRS-scores voor jeuk (ergste jeuk in de afgelopen 24 uur) verkregen op dag -5, dag -4 en dag -3 (pre-dosis) tijdens de wash-out fase met alleen verzachtend middel, en het gemiddelde van deze scores op elke dag van de inloophase (dag -2, dag -1 en dag 1 [pre-dosis]) worden gebruikt om te beoordelen opname op respectievelijk dag -3 en dag 1. Wanneer de inloophase met 1 dag wordt verlengd, wordt de gemiddelde NRS voor alle NRS-scores die in die tijd zijn gerapporteerd (minimaal 3) gebruikt om de geschiktheid te bepalen. Als patiënten niet in staat zijn om 3 opeenvolgende dagen NRS-scores te verstrekken voor de berekening van de gemiddelde score om de geschiktheid te bepalen, worden minimaal 3 scores over een maximum van 4 dagen gebruikt om het gemiddelde te berekenen.

11. Patiënten moeten bereid zijn om te stoppen met het aanbrengen van hun dagelijkse verzachtende middelen en in plaats daarvan het verzachtende middel en de douchecrème van het onderzoek te gebruiken vanaf ten minste 7 dagen voorafgaand aan dag 1 in deel A en 10 dagen voorafgaand aan dag 1 in deel B, en tijdens hun deelname aan de studie.

12. Mannen moeten een condoom gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na hun laatste dosis studiemedicatie. Bovendien moet hun vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd worden vastgesteld op een aanvullende methode van zeer effectieve anticonceptie (zie rubriek 6.3.1) voorafgaand aan dosering tot 3 maanden na de laatste dosering.

13. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten vóór dosering tot 3 maanden na de laatste dosis een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 6.3.1 voor een zeer effectieve anticonceptiemethode) in combinatie met het gebruik van een condoom door de mannelijke partner tijdens de proef en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

14. Vrouwelijke patiënten moeten een negatieve zwangerschapstest hebben op screening en dag -1 (alleen deel A) en op screening, dag -3 en dag 1 (alleen deel B).

15. Deelnemer heeft minimaal één AD-gebied op een locatie die geschikt is voor biopsie.
16. Schriftelijke geïnformeerde toestemming, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een van de volgende aandoeningen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Atopische dermatitis van een zodanige ernst dat de patiënt niet kon voldoen aan de eisen van het onderzoek en/of de patiënt geen geschikte kandidaat is voor een placebogecontroleerd onderzoek, naar goeddunken van de onderzoeker.
2. Elke huidtatoeage, litteken, snijwond, kneuzing of andere huidbeschadiging, inclusief overmatige blootstelling aan UV, op de mogelijke IMP-toepassingsplaatsen.
3. Patiënten met AD-laesies die >3% onbehandelbare gebieden aantasten (gezicht, hoofdhuid, geslachtsdelen, handpalmen of voetzolen) (alleen cohorten 3 en 4 in deel A en deel B).
4. Patiënten die een bron van jeuk hebben, uitsluitend of aanzienlijk van onbehandelbare gebieden (gezicht, hoofdhuid, geslachtsdelen, handpalmen of voetzolen) (alleen cohorten 3 en 4 in deel A en deel B).
5. Een gelijktijdige huidziekte of infectie hebben (bijv. acne, impetigo) of de aanwezigheid van comorbiditeiten van de huid in het te doseren onderzoeksgebied die de onderzoeksbeoordelingen kunnen verstoren.
6. Patiënten die overmatig behaard zijn in delen van de huid die met onderzoekszalf moeten worden gedoseerd.
7. Patiënten die op geen enkele manier willen stoppen met ontharen (inclusief scheren, harsen of ontharingscrèmes) op huidgebieden die gedurende 2 weken voorafgaand aan dag -1 en gedurende de duur van het onderzoek met onderzoekszalf moeten worden gedoseerd.
8. Geschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik in de afgelopen 2 jaar, of inname van >21 eenheden alcohol per week, of een positieve alcoholademtest bij screening of op dag -1 (deel A) en bij screening, dag -3 of Dag 1 (Deel B). Eén eenheid komt overeen met een glas van 285 ml vol bier of een (30 ml) maat sterke drank of een klein glas (100 ml) wijn.
9. Regelmatig gebruik van tabaks- en/of nicotinebevattende producten binnen 3 maanden vanaf dag 1, tot het einde van het onderzoek. Sociale rokers kunnen in het onderzoek worden opgenomen zolang ze zich kunnen onthouden van roken/vapen tijdens verblijf in een residentie (alleen deel A). Patiënten met een positieve urine-cotinetest op screening of dag -1 komen niet in aanmerking (alleen deel A). Het gebruik van tabaks- en/of nicotinebevattende producten (maximaal 20 sigaretten per dag, of equivalent) is toegestaan **voor patiënten in deel B.
10. Klinisch relevante geschiedenis van abnormale lichamelijke of geestelijke gezondheid die het onderzoek verstoort, zoals bepaald door de medische

geschiedenis en lichamelijk onderzoek zoals beoordeeld door de Onderzoeker (inclusief [maar niet beperkt tot], neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, gastro-intestinale, lever- of nieraandoening).

11. Positieve urinetest voor drugsmisbruik bij screening of dag -1 (deel A) en bij screening of dag -3 (deel B).

12. Positieve test op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), anti-hepatitis C-antilichaam (anti-HCV), humaan immunodeficiëntievirus I en II (anti-HIV I/II) of SARS-CoV-2 bij screening.

13. Klinisch relevante abnormale laboratoriumresultaten (inclusief lever- en nierpanels, compleet bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek), 12-leads ECG en vitale functies, of fysieke bevindingen op screening of dag -1 (deel A) en op screening of dag -3 (Deel B). In geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die zijn uitgevoerd tijdens screening, dag -1 of dag -3 eenmaal worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld.

14. Alleen deel B: patiënten die binnen 28 dagen na dag 1 worden behandeld met tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, gabapentine) of vergelijkbare geneesmiddelen die het jeukende gevoel kunnen verstoren.

15. Elke andere bijkomende ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek zoals beschreven in dit Protocol, of die, naar de mening van de Onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de patiënt in dit onderzoek. Patiënten met astma en hooikoorts kunnen worden opgenomen op voorwaarde dat ze stabiel zijn en geen orale steroïden of antihistaminica krijgen. Patiënten met aandoeningen die ten minste 3 maanden stabiel zijn, kunnen worden opgenomen, met inachtneming van de bovenstaande vereisten. Patiënten die eerder positief zijn getest op het SARS-CoV-2-virus worden niet uitgesloten, zolang ze niet positief testen bij screening en symptomenvrij zijn van COVID-19.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 11-08-2022
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BEN2293
Generieke naam: N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2022
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	EUCTR2020-003143-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04737304
CCMO	NL81355.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-01-2023

Datum resultaten gemeld: 01-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

29-09-2023

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File