

# Een dubbel-blind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie om te evalueren de werkzaamheid en veiligheid van MK-7240/ PRA023 bij proefpersonen met systemische Sclerose geassocieerd met interstitiële longziekte (SSc-ILD)

Gepubliceerd: 16-03-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509743-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-7240/PRA023 in SSc-ILD te beoordelen. Om het jaarlijkse verandingspercentage vanaf...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53698

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ATHENA-SSc-ILD Studie

### Aandoening

- Auto-immuunziekten

## **Synoniemen aandoening**

Systemische sclerose en interstitiële longafwijkingen

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Prometheus Biosciences, Inc, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ, USA)

**Overige ondersteuning:** Prometheus Biosciences; Inc; a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ; USA)

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** systemische Sclerose geassocieerd met interstitiële longziekte (SSc-ILD)

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Het aantal proefpersonen dat bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen meldt

(SAE's), AE's die leiden tot stopzetting en duidelijk abnormale

laboratoriumwaarden

x Om het jaarlijkse veranderingspercentage vanaf baseline te vergelijken in

FVC, in ml, van MK-7240/PRA023 versus placebo gedurende 50 weken

### **Secundaire uitkomstmaten**

Om de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in FVC in ml MK7240/PRA023

versus placebo in week 50 te vergelijken

- Om de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde te vergelijken bij

kwantitatieve interstitiële longziekte met hoge resolutie computertomografie

(HRCT) - gehele long (QILD-WL) van MK-7240/PRA023 versus placebo in week 50

- Om het percentage proefpersonen te vergelijken met een verbetering in de

herziene Composite Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS)-score van

MK7240/PRA023 versus placebo in week 50

- Om de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de Health

Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) van MK-7240/PRA023 versus placebo in week 50 te beoordelen

- Om de verandering te beoordelen ten opzichte van de uitgangssituatie in leven met longfibrose (L-PF) door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven (QoL) van MK7240/PRA023 versus placebo in week 50

x Om de verandering in histologie in huidbiopsie te beoordelen bij proefpersonen die instemden met het deelonderzoek huidbiopsie

Raadpleeg voor meer informatie de studie-eindpunten pagina 35 van het protocol

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Prometheus Biosciences een dochter onderneming van Merck & Co.,Inc. MK-7240/PRA023 ontwikkeld, een gehumaniseerd IgG1 kappa (IgG1N) monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan menselijke tumornecrosefactor-achtige cytokine 1A (TL1A). PRA023 bindt aan zowel membraangebonden als oplosbare vormen van TL1A en blokkeert de binding van TL1A aan zijn functionele doodsreceptor 3 (DR3).

TL1A is een cytokine dat deel uitmaakt van het tumornecrosefactor (TNF) superfamilie-eiwit en wordt uitgescheiden door zowel aangeboren en adaptieve immuuncellen als door endotheelcellen. TL1A komt voor als zowel membraangebonden als oplosbare vormen (Ferdinand 2018).

TL1A bindt aan DR3 dat voornamelijk wordt gevonden op T-cellen, natural killer (NK) en NK-T-cellen, aangeboren lymfoïde cellen (ILC) en epitheelcellen (Valatas 2019). TL1A stimuleert krachtig ontstekingen via Th1-, Th2-, Th9- en Th17-reacties (Prehn 2007).

Systemische sclerose met diffuse cutane sclerodermie en interstitiële longziekte (SSc-ILD) wordt gekenmerkt door fibrose en een breed ontstekingsprofiel (Mirsaeidi 2019). Dit profiel komt overeen met een rol voor de TL1A en zijn receptor DR3, die bijdragen aan ontsteking en fibrose bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD) (Takedatsu 2008; Hsu 2011). De pleiotrope effecten van TL1A omvatten veel effecten die direct betrokken zijn bij de pathogenese van SSc, van directe effecten op fibroblasten tot Th2- en Th17-immuunresponsen. Naast hun rol bij het aansturen van ontstekingen, zijn TL1A en DR3 betrokken bij het aansturen van fibrose, onafhankelijk van ontstekingsmechanismen door directe stimulatie van fibroblasten (Jacob 2020). TL1A stimuleert ook fibrose door fibroblasten direct te activeren en cytokines op te heffen, zoals transformerende groeifactor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), wat leidt tot collageendispositie en fibrose. In fibrotische huid en longen van patiënten met SSc correleert expressie van TGF- $\beta$ -gereguleerde genen met ziekteactiviteit, wat wijst op deze cytokine als mediator van pathogenese (Lafyatis 2014). Hogere serumwaarden van TGF- $\beta$  werden ook waargenomen bij SSc-patiënten in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen met een positieve correlatie met de ernst van de ziekte (bijv. digitale ulcera, uitgebreidere huidfibrose)

Voor meer informatie verwijzen wij u naar achtergrondpagina 27 van het protocol

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509743-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-7240/PRA023 in SSc-ILD te beoordelen  
x Om het jaarlijkse veranderingspercentage vanaf baseline in geforceerde vitale capaciteit (FVC), in ml, van MK-7240/PRA023 versus placebo gedurende 50 weken te vergelijken

Voor meer informatie verwijzen wij u naar doelstellingen pagina 35 van het protocol

## **Onderzoekopzet**

Dit is een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die is ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van PRA023 te beoordelen bij proefpersonen met SSc met diffuse huidziekte en ILD. Dit onderzoek zal worden uitgevoerd onder auspiciën van een DMC.

Het onderzoek heeft 4 perioden (screeningperiode, behandelingsperiode, open-labelverlenging [OLE]-periode en follow-up [FU]-periode).

Na de screeningsperiode zullen ongeveer 100 in aanmerking komende proefpersonen op een 1:1-manier worden gerandomiseerd om 1000 mg MK-7240/PRA023 of placebo te krijgen via intraveneuze (IV) toediening op week

0/Dag 1, gevolgd door 500 mg of placebo IV in Week 2, daarna elke 4 weken (Q4W) tot Week 46. Randomisatie op Week 0/Dag 1 zal worden gestratificeerd op aanwezigheid van anti-topoisomerase antilichaam (+/-) en CDx-status (+/-).

Voor meer informatie verwijzen wij u naar onderzoeksopzet pagina 38 van het protocol

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Er is een placebo-arm nodig om een >>beoordeling van de effecten van MK-7240/PRA023 op de snelheid van afname van FVC mogelijk te maken. In deze studie zal de placebo-arm een >>in de handel verkrijgbare 0,9% normale zoutoplossing zijn die lokaal door de onderzoekslocaties zal worden gekocht. Om de huidige praktijk aan te pakken, komen zowel patiënten zonder immunosuppressieve achtergrondtherapie als patiënten met een stabiele achtergrondtherapie met mycofenolaatmofetil (MMF), methotrexaat (MTX), azathioprine of corticosteroïden in aanmerking voor de studie. Rescue-behandeling is toegestaan >>in geval van klinische verslechtering van SSC, hetzij in de longen FVC-afname  $\geq 10\%$  in vergelijking met baseline), in de huid (mRSS-toename van  $> 25\%$  en  $> 5$  punten in vergelijking met baseline) of in enig ander orgaansysteem (Sectie 4.4.5). Door deze maatregelen te implementeren, wordt het opnemen van een placebo-arm ethisch verantwoord geacht. Patiënten met de zeldzame aandoening SSc-ILD met diffuse huidziekte zullen in deze studie worden opgenomen. Placebo-gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken leveren de meest robuuste resultaten op en worden daarom als de meest geschikte opzet beschouwd, vooral bij zeldzame patiëntenpopulaties, waar meerdere onderzoeken niet mogelijk zijn vanwege een gebrek aan patiënten

## **Inschatting van belasting en risico**

vaststellen van medische geschiedenis, gebruik van medicatie en bijwerkingen

-urine verzamelen

-rook geschiedenis/gedrag

-lichamelijk onderzoek

-bloeddruk, lengte gewicht en BMI

-ECG

-vragenlijsten QoL,SSPRO,L-PF,HAQ-DI,UCLA-SCTC

Infuus van PRA023 of placebo 13x poliklinisch in OLE elke 4 weken en elke 12 weken ZH bezoek

longfunctie test (PFT)

bloed afnames

DCLO-beoordeling

PK genetischonderzoek (bloed en speeksel)

Alle geneesmiddelen kunnen effecten veroorzaken die niet gewenst zijn. Pijn op de injectieplaats

en anafylaxie, uitslag piepende ademhaling en ademhalingsproblemen  
duizeligheid en flauwvallen  
zwellings rond de mond, keel of ogen een snelle hartslag zweten

U kunt last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten  
U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld:  
bloedafname kan wat pijn doen. Of u kunt daardoor een bloeding krijgen.

## Contactpersonen

### Publiek

Prometheus Biosciences, Inc, a subsidiary of Merck & Co.,Inc.(Rahway,NJ,USA)

3050 Science Park Road -  
San Diego CA 92121  
US

### Wetenschappelijk

Prometheus Biosciences, Inc, a subsidiary of Merck & Co.,Inc.(Rahway,NJ,USA)

3050 Science Park Road -  
San Diego CA 92121  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelnemers eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

## **(Inclusiecriteria)**

1. Man of vrouw  $\geq 18$  jaar
  2. Proefpersonen moeten voldoen aan de 2013 ACR / EULAR-definitie van SSc.
  3. De proefpersonen moeten SSc-begin hebben gehad (gedefinieerd door eerste niet-screening).
  4. De proefpersonen moeten diffuse cutane sclerodermie hebben, gedefinieerd als elk niveau van huidverdikking proximaal van de ellebogen en knieën, exclusief het gezicht en de nek. Totaal mRSS moet 15 tot 35 units, inclusief.
  5. Proefpersonen moeten SSc-mate van betrokkenheid hebben, beoordeeld door middel van centrale uitlezing.
  6. FVC 45% van voorspeld normaal.
- Voor meer informatie verwijzen wij u naar inclusie/ exclusie criteria van het protocol. (pagina 38)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. WOCP en mannen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd die niet willen of kunnen om twee zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens de hele studieperiode en tot 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
  2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
  3. Vrouwen met een positieve zwangerschapstest bij inschrijving of voorafgaand aan randomisatie.
- Uitzonderingen op doelziekte
4. Luchtwegobstructie (pre-bronchodilatator geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)/FVC  $< 0,7$ ).
  5. Klinisch significante pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij rechterhartkatheterisatie en waarvoor 2 orale therapieën of inhalatietherapieën of 1 parenterale therapie nodig zijn.
  6. Andere klinisch significante pulmonale afwijkingen.
- Voor meer informatie verwijzen wij u naar inclusie/exclusie criteria van het protocol. (pagina 38)

## **Onderzoekopzet**

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-07-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 5                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                |
| Merknaam:       | MK-7240/PRA023 monoklonaal antilichaam dat bindt aan de TNF |
| Generieke naam: | NA                                                          |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 16-03-2022                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 01-08-2022                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 17-01-2023                           |
| Soort:              | Amendement                           |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 05-02-2023                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 28-02-2023                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 10-10-2023                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 10-02-2024                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 05-03-2024                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## 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**

CTIS

EudraCT

CCMO

**ID**

CTIS2023-509743-27-00

EUCTR2021-005206-10-NL

NL80536.091.22