

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde Fase 1 studie met enkele en meervoudige oplopende doseringen om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ANX1502 bij normale, gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 25-04-2022 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

PrimairSAD: - Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende doses ANX1502 bij gezonde deelnemers te evalueren. MAD: - Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere oplopende doses ANX1502 bij gezonde deelnemers te evalueren....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53926

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS0378 Annexon

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

autoimmune diseases

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Annexon Inc.

Overige ondersteuning: Annexon Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

SAD-deel: incidentie en ernst van door de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) en klinisch significante afwijkingen in vitale functies, klinische laboratoriumtests en elektrocardiogram (ECG) na enkelvoudige orale doses.

MAD-deel: incidentie en ernst van TEAE's en klinisch significante afwijkingen in vitale functies, klinische laboratoriumtests en ECGs na meerdere doses (gedurende 14 dagen).

Secundaire uitkomstmaten

SAD deel:

- Plasma ANX1502- en ANX1439-concentraties in de loop van de tijd.
- ANX1502 en ANX1439 PK-parameters voor plasma op dag 1 (bijv. maximaal waargenomen plasma concentratie [C_{max}], waargenomen tijd tot C_{max} [T_{max}], oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve [AUC's], terminale halfwaardetijd [t_{1/2}]).

MAD deel:

- Plasma concentraties ANX1502 en ANX1439 in de loop van de tijd.
- ANX1502 en ANX1439 Dag 1 en Dag 14 plasma PK-parameters (bijv. C_{max} en T_{max}, AUC's en t_{1/2}, minimaal waargenomen plasmaconcentratie [C_{min}], gemiddelde waargenomen plasmaconcentratie tijdens meervoudige doses toediening [grot], % fluctuatie en accumulatie ratio).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Annexon ontwikkelt geneesmiddelen die gericht zijn op het complementcomponent 1-complex (met name de componenten C1q en C1s) om de activiteit van de klassieke complementroute te remmen. De klassieke complementcascade is een onderdeel van het aangeboren immuunsysteem dat een belangrijke rol speelt bij het opruimen van binnendringende pathogenen. Het initiërende molecuul van de klassieke cascade is C1q, dat conformationele verandering ondergaat bij binding aan zijn doelwit, wat resulteert in activering van C1s-protease en initiatie van de rest van de klassieke complementcascade.

ANX1502 is een kleinmoleculige prodrug van ANX1439 die zich richt op geactiveerde C1s-serineprotease. In vivo en ANX1502 wordt snel omgezet in het farmacologisch actieve middel ANX1439, dat, zoals vermeld, C1's activeert en zo de klassieke complementactivering remt. ANX1439 heeft geen invloed op complementactivering via de lectine en alternatieve routes, waardoor de bredere complementrespons intact blijft.

De algemene klinische ontwikkelingsdoelstelling is het aantonen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ANX1502 als een mogelijke orale behandeling van antilichaam-gemedieerde auto-immuunziekten waarbij complementactivering betrokken is bij ziekte pathologie.

Doel van het onderzoek

Primair

SAD:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende doses ANX1502 bij gezonde deelnemers te evalueren.

MAD:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere oplopende doses ANX1502 bij gezonde deelnemers te evalueren.

Secundair

SAD:

- Om de farmacokinetische (PK)-profielen voor een enkele dosis van ANX1502 (prodrug) en ANX1439 (actief) bij gezonde deelnemers te bepalen
- Om het effect te bepalen van een vetrijke maaltijd (gevoed) op de PK-profielen van ANX1502 en ANX1439 na een enkelvoudige dosis ANX1502 bij gezonde deelnemers

MAD:

- Om de steady-state PK-profielen van ANX1502 (prodrug) en ANX1439 (actief) bij gezonde deelnemers te bepalen

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met enkelvoudige en meervoudige oplopende dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ANX1502 of gelijkende placebo

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het onderzoek wordt uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, zijn er geen verwachte voordelen van het IMP. Zie de overall benefit risk in het protocol voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

Annexon Inc.

Sierra point Pkwy, Building C, 2nd Floor 1400
Brisbane CA 94005
US

Wetenschappelijk

Annexon Inc.

Sierra point Pkwy, Building C, 2nd Floor 1400
Brisbane CA 94005
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemers die gezond zijn, zoals bepaald door medische evaluatie, waaronder medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, beoordelingen van vitale functies (inclusief liggende bloeddruk, liggende polsslag, ademhalingsfrequentie en temporale lichaamstemperatuur), enkelvoudig 12-leads ECG en laboratoriumtests .
- [Alleen MAD-cohorten] Moet bereid zijn om vaccinaties te ontvangen voor ingekapselde bacteriën.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch significante infectie (bijv. viraal, bacterieel, fungaal of mycobacterieel) binnen 30 dagen voorafgaand aan de onderzoeksinterventie waarvoor medische interventie nodig was (exclusief antibiotische profylaxe)
- Klinisch significante screeningwaarden gemeten na 5 minuten rust in zittende of halfliggende positie omvatten:
 - * Abnormale systolische bloeddruk (< 90 of > 140 mmHg).
 - * Abnormale diastolische bloeddruk (< 50 of > 90 mmHg).
 - * Lichaamstemperatuur ($> 38^{\circ}\text{C}$).
 - * Ademhalingsfrequentie in rust (> 20 per minuut).
 - * Klinisch significante meervoudige of ernstige geneesmiddelenallergieën, of ernstige overgevoelighedsreacties na behandeling
- Heeft klinisch significante laboratoriumafwijkingen (bij screening), waaronder:
 - * Serumcreatinine $>$ bovengrens van normaal (ULN).
 - * Geschatte creatinineklaring van < 80 ml/min zoals bepaald door geschatte glomerulaire ratio [eGFR] (Cockcroft Gault).
 - * Alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST)

laboratoriumwaarden $> 1,5 \times \text{ULN}$.

* Totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ (geïsoleerd bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ is acceptabel als totaal bilirubine gefractioneerd is en direct bilirubine $< 35\%$)

- Bekende lever- of galafwijkingen (behalve voor deelnemers met het syndroom van Gilbert die serumbilirubine $< 3 \times \text{ULN}$ hebben National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE v5.0] Graad 2, of asymptomatische galstenen).

- Heeft een klinisch significante voorgeschiedenis of aanwezigheid van ECG-bevindingen zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker (PI) of aangewezen persoon bij de screening, waaronder:

* QT-interval gecorrigeerd voor hartslag (QTc) > 450 msec voor mannelijke deelnemers of > 470 msec voor vrouwelijke deelnemers.

* Abnormaal sinusritme (hartslag < 40 slagen per minuut of > 100 slagen per minuut).

* Gemiddeld QRS-interval > 120 msec na bevestiging door handmatig overlezen.

* Gemiddeld PR-interval > 220 msec.

* Rustbradycardie (ventriculaire frequentie [VR] < 45 slagen per minuut [bpm]) of tachycardie (VR > 90 bpm) op screening-ECG.

- Een antinucleaire antilichamen (ANA) titer $\geq 1:160$ bij screening.

- Heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan de Screening bloed of plasma gedoneerd of heeft meer dan 500 ml volbloed verloren in de 30 dagen voorafgaand aan de Screening, of heeft binnen een jaar voorafgaand aan de Screening een bloedtransfusie ontvangen

- Niet in staat om een vetrijk dieet te gebruiken, indien geselecteerd voor het FE-gedeelte van het onderzoek.

- Symptomen van acute ziekte of chronische ziekte heeft ervaren binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening, of een ziekte of aandoening (medisch of chirurgisch) die, volgens de vaststelling van de onderzoeker, de interpretatie van veiligheids- of farmacokinetische gegevens in gevaar kan brengen, of de deelnemer zou kunnen plaatsens risico lopen vanwege deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 30-05-2022
Aantal proefpersonen: 141
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nap.
Generieke naam: Nap.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2024
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2022-000594-21-NL

NCT05521269

NL80646.056.22