

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van oplopende eenmalige en herhaalde subcutane doses van SAR444336 in gezonde volwassen deelnemers

Gepubliceerd: 01-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling- Beoordelen van de verdraagbaarheid en veiligheid van SAR444336 na eenmalige en herhaalde oplopende subcutane doses  
Secundaire doelstellingen- Beoordelen van de PK parameters van SAR444336 na enkelvoudige oplopende subcutane...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Auto-immuunziekten
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54131

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Veiligheid, PK en PD van de SAD en MAD van SAR444336 in HV

### Aandoening

- Auto-immuunziekten

### Synoniemen aandoening

auto-immuunziekten, ontstekingsziekten

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sanofi-aventis

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** FIH, MAD, SAD

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Aantal proefpersonen met AE's die mogelijk gerelateerd zijn aan het middel

Klinische laboratoriumtests, waaronder eosinofielen, procalcitonine en  
c-actief proteïne (CRP)

Vitale functies

12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)

### Secundaire uitkomstmaten

Plasma-PK-parameters: C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub>, AUC, t<sub>1/2z</sub>, CL/F

Anti-SAR444336 antilichamen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Deze fase 1-studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid onderzoeken, en het farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) profiel van SAR444336 karakteriseren bij gezonde proefpersonen na toediening van eenmalige en herhaalde doses, als eerste stap in de klinische ontwikkeling voordat dit nieuwe geneesmiddel voor onderzoek (IMP) aan patiënten wordt toegediend.

### Doel van het onderzoek

### Primaire doelstelling

- Beoordelen van de verdraagbaarheid en veiligheid van SAR444336 na eenmalige en herhaalde oplopende subcutane doses

### Secundaire doelstellingen

- Beoordelen van de PK parameters van SAR444336 na enkelvoudige oplopende subcutane doses (deel 1)
- Het beoordelen van de PK parameters van SAR444336 na herhaalde oplopende subcutane doses (deel 2)
- Beoordelen van de incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen (ADA) na eenmalige en meervoudige doses

### Verkennde doelstellingen

- Bepalen van de immunofenotypering PD parameters in perifere bloed na eenmalige en herhaalde oplopende subcutane doses van SAR444336
- Het verkrijgen van PD-parameters na KLH challenge en herhaalde doses SAR444336 (alleen deel 2)
- Het bepalen van de epigenetica van Tregs
- Beoordelen van cytokine secretie in plasma
- DNA-monsters verzamelen
- De functionaliteit van Treg-cellen in vitro onderzoeken

## Onderzoeksopzet

Fase 1, multiple-center, first-in-human (FIH) studie in 2 delen gecombineerd onder één studieprotocol:

- Deel 1, SAD; dubbelblind (sponsor-unblinded), gerandomiseerde, placebogecontroleerde, oplopende eenmalige dosering.
- Deel 2, MAD; dubbelblind (sponsor ongeblind), gerandomiseerde, placebogecontroleerde, oplopende herhaalde dosering

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Subcutane injecties van SAR444336 of placebo (deel 1 eenmalige dosering, deel 2, herhaalde doseringen gedurende maximaal 28 dagen) Proefpersonen van deel B zullen KLH krijgen als challenge drug

## Inschatting van belasting en risico

Gezonde vrijwilligers die aan dit onderzoek deelnemen zullen naar verwachting geen baat hebben door deelname aan dit onderzoek. Gezien de maatregelen die zijn genomen om de risico's voor de deelnemers aan dit onderzoek tot een minimum te beperken, is er geen onredelijk en significant risico op ziekte of letsel voor de deelnemers. In deze FIH-studie zullen gezonde deelnemers tussen 18 en 55 jaar oud worden geïncludeerd (zowel mannen als vrouwen in deel 1, alleen mannen in deel 2). Er zullen specifieke criteria voor de inclusie van studiedeelnemers

worden aangehouden rekening houdend met het werkingsmechanisme van SAR444336 en het potentiële risico dat met de behandeling gepaard gaat, maar ook met studiespecifieke procedures.

## Contactpersonen

### Publiek

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1  
Chilly-mazarin 91380  
FR

### Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brossolette 1  
Chilly-mazarin 91380  
FR

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel 1

- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers tussen 18 en 55 jaar oud.
- Deelnemers die aantoonbaar gezond zijn, vastgesteld door medische evaluatie

met inbegrip van anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en ECG.

- Laboratoriumwaarden binnen het normale bereik, tenzij de afwijking door de onderzoeker als niet klinisch relevant wordt beschouwd.
- Eosinofielen <500 cellen/ $\mu$ L
- Normale vitale functies na 10 minuten rust (liggend)
- Standaard 12-afleidingen ECG-parameters na 10 minuten rust binnen het normale bereik en normale ECG-tracing, tenzij de onderzoeker een afwijking van de ECG-tracing als niet klinisch relevant beschouwt.
- Lichaamsgewicht tussen 50 - 110 kg (inclusief) en body mass index (BMI) tussen 18 - 30 kg/m<sup>2</sup> (inclusief) bij screening.

## Deel 2

- Mannelijke deelnemers tussen 18 en 55 jaar oud.
- Deelnemers die aantoonbaar gezond zijn, vastgesteld door medische evaluatie met inbegrip van anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, en ECG.
- Laboratoriumwaarden binnen het normale bereik, tenzij de afwijking door de onderzoeker als niet klinisch relevant wordt beschouwd.
- Eosinofielen <500 cellen/ $\mu$ L
- Normale vitale functies na 10 minuten rust (liggend)
- Standaard 12-afleidingen ECG-parameters na 10 minuten rust (liggend) binnen het normale bereik en normale ECG-tracing, tenzij de onderzoeker een afwijking van de ECG-tracing als niet klinisch relevant beschouwt.
- Lichaamsgewicht tussen 50 - 110 kg (inclusief) en body mass index (BMI) tussen 18 - 30 kg/m<sup>2</sup> (inclusief) bij screening.
- Fitzpatrick huidtype I - III

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

### Deel 1

- Elke ziekte geassocieerd met disfunctie van het immuunsysteem.
- Bekende polyethyleenglycolallergie
- Elke huidige actieve virale, bacteriële of schimmelinfectie of elke medisch relevante infectie die zich binnen 3 weken voor inclusie heeft voorgedaan.
- Elke voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante cardiovasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, lever-, nier-, metabole, hematologische, neurologische, osteomusculaire, articulaire, psychiatrische, auto-immuun-, systemische, oculaire of infectieuze ziekte, of tekenen van acute ziekte die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou vormen.
- Frequente hoofdpijn en/of migraine, recidiverende misselijkheid en/of braken (alleen voor braken, meer dan twee keer per maand).
- Bloeddonatie >500 mL binnen 2 maanden voor inclusie.
- Symptomatische posturale hypotensie, ongeacht de bloeddrukdaling, of asymptomatische posturale hypotensie gedefinieerd als een daling van de

systolische bloeddruk  $\geq 30$  mmHg binnen 3 minuten bij het wisselen van rugligging naar staande positie.

- Voorgeschiedenis van, of huidige, overgevoeligheid voor geneesmiddelen of een allergische aandoening die door een arts is gediagnosticeerd en behandeld, behalve voor een voorgeschiedenis van milde allergische aandoeningen die niet actief waren op het moment van opname en die volgens de onderzoeker niet klinisch relevant werden geacht.
- Voorgeschiedenis van, of huidige, drugs- of alcoholmisbruik.
- Regelmatig roken van meer dan 10 sigaretten of gelijkwaardig per week, niet in staat om te stoppen met roken tijdens het onderzoek (incidentele roker kan worden ingeschreven).
- Overmatige consumptie van dranken die xanthine basen bevatten.
- Voorgeschiedenis van, of huidige, atopische ziekte.
- Niet-levende vaccins waaronder: laatste toediening van een vaccin binnen 4 weken voor randomisatie; niet-levende COVID-19 (booster) vaccinatie binnen 14 dagen voor randomisatie. Eerste (en tweede, indien van toepassing) COVID-19-vaccinaties zijn niet toegestaan \*\*binnen 4 weken voor randomisatie.
- Levende vaccins: Laatste toediening van een vaccin binnen 3 maanden voor de randomisatie.
- Immunomodulerende medicatie binnen 60 dagen voor screening.
- Eventuele medicatie (inclusief sint-janskruid) binnen 14 dagen vóór opname of binnen 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd of farmacodynamische halfwaardetijd van de medicatie; elke vaccinatie in de afgelopen 28 dagen (behalve de COVID-19 booster-vaccinatie) en alle biologische geneesmiddelen (antilichamen of derivaten daarvan) die binnen 4 maanden vóór opname zijn gegeven.
- Positief resultaat op een van de volgende tests ; hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs Ag), anti-hepatitis B-kernantistoffen (anti-HBc Ab), anti-hepatitis C-virus (anti-HCV) antistoffen, anti-HIV1 en anti-HIV2 Ab.
- Positief voor drugs in de urine.
- Positieve alcohol blaas- of urinetest.

## Deel 2

- Elke ziekte geassocieerd met disfunctie van het immuunsysteem.
- Bekende allergie voor zeevruchten
- Bekende polyethyleenglycolallergie
- Een actieve virale, bacteriële of schimmelinfectie of een medisch relevante infectie die binnen 3 weken voor inclusie is opgetreden.
- Elke voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante cardiovasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, lever-, nier-, metabole, hematologische, neurologische, osteomusculaire, articulaire, psychiatrische, auto-immuun-, systemische, oculaire of infectieuze ziekte, of tekenen van acute ziekte die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou vormen.
- Frequente hoofdpijn en/of migraine, recidiverende misselijkheid en/of braken (alleen voor braken, meer dan twee keer per maand).
- Bloeddonatie  $> 500$  mL binnen 2 maanden voor inclusie.
- Symptomatische posturale hypotensie, ongeacht de bloeddrukdaling, of

asymptomatische posturale hypotensie gedefinieerd als een daling van de systolische bloeddruk  $\geq 30$  mmHg binnen 3 minuten bij het wisselen van rugligging naar staande positie.

- Voorgeschiedenis van, of huidige, overgevoeligheid voor geneesmiddelen of een allergische aandoening die door een arts is gediagnosticeerd en behandeld, behalve voor een voorgeschiedenis van milde allergische aandoeningen die niet actief waren op het moment van opname en die volgens de onderzoeker niet klinisch relevant werden geacht.
- Voorgeschiedenis van, of huidige, drugs- of alcoholmisbruik.
- Regelmatig roken van meer dan 10 sigaretten of gelijkwaardig per week, niet in staat om te stoppen met roken tijdens het onderzoek (incidentele roker kan worden ingeschreven).
- Overmatige consumptie van dranken die xanthine basen bevatten.
- Voorgeschiedenis van, of huidig atopische ziekte.
- Niet-levende vaccins waaronder: laatste toediening van een vaccin binnen 4 weken voor randomisatie; niet-levende COVID-19 (booster) vaccinatie binnen 14 dagen voor randomisatie. Eerste (en tweede, indien van toepassing) COVID-19-vaccinaties zijn niet toegestaan \*\*binnen 4 weken voor randomisatie.
- Levende vaccins: Laatste toediening van een vaccin binnen 3 maanden voor de randomisatie.
- Immunomodulerende medicatie binnen 60 dagen voor screening.
- Deelnemers met bekende eerdere blootstelling aan KLH.
- Eventuele medicatie (inclusief sint-janskruid) binnen 14 dagen vóór opname of binnen 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd of farmacodynamische halfwaardetijd van de medicatie; elke vaccinatie in de afgelopen 28 dagen (behalve de COVID-19 booster-vaccinatie) en alle biologische geneesmiddelen (antilichamen of derivaten daarvan) die binnen 4 maanden vóór opname zijn gegeven.
- Positief resultaat op een van de volgende tests: hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs Ag), anti-hepatitis B-kernantistoffen (anti-HBc Ab), anti-hepatitis C-virus (anti-HCV) antistoffen, anti-HIV1 en anti-HIV2 Ab.
- Positief voor drugs in de urine.
- Positieve alcohol blaas- of urinetest.

## Onderzoekopzet

### Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-10-2021

Aantal proefpersonen: 104

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SAR444336

Generieke naam: NA

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2022

Soort: Amendement

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



Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-07-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 02-12-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-12-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-01-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-02-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-05-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-07-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-07-2023  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-11-2023
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	EUCTR2021-003021-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05876767
CCMO	NL78466.056.21