

Synopsis

STUDIENTITEL	CoViD-19 Behandlung mittels Aloxistatin-Inhalation – eine Phase I Studie zur Beurteilung der Sicherheit von inhalierbarem Aloxistatin (E64d) in gesunden Probanden
KURZTITEL	COALITION-I
EUDRACT-NR.	2022-000705-27
PROTOKOLL-NR.	P003342
INDIKATION/ DIAGNOSE	Covid-19, ARDS
PHASE	Phase I, First in Man (Inhalation)
STUDIENZIELE	Das Studienziel ist es, verlässliche Daten über die Sicherheit (primärer Endpunkt) und Pharmakokinetik (sekundärer Endpunkt) von E64d Lösung zur Inhalation in ansteigenden Einzeldosen im Vergleich zur Placebo-Kontrolle in gesunden Probanden zu generieren.

BEHANDLUNGS- SCHEMA	<p><u>Experimentelle Intervention:</u> Dies ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in einem Design mit ansteigenden Einzeldosen (Single-Ascending-Dose, SAD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • E64d oder Placebo Einzeldosis Inhalation mit dem M-neb® dose+ mesh nebulizer MN-300/8 (nebutec®). • Sequentielle Untersuchung von sechs (6) ansteigenden Dosierungen in 6 Kohorten á 8 Probanden (je 6 Verum, 2 Placebo). • Jede Dosis-Stufe wird mit zwei Sentinel-Probanden (1x Placebo/1x Verum) begonnen <p>Sollte eine schwerwiegende Nebenwirkung (SAR) in Zusammenhang mit Aloxistatin oder schwere Nebenwirkungen (severe ARs) in Zusammenhang mit Aloxistatin in zwei Probanden einer Dosis-Stufe auftreten, wird die Dosierung gestoppt und es erfolgt keine weitere Dosis-Steigerung.</p> <p><u>Dosis 1:</u> 0,0136 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (0,034 mg/ml) <u>Dosis 2:</u> 0,136 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (0,340 mg/ml) <u>Dosis 3:</u> 0,340 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (0,850 mg/ml) <u>Dosis 4:</u> 0,850 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (2,125 mg/ml) <u>Dosis 5:</u> 2,176 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (5,44 mg/ml) <u>Dosis 6:</u> 5,44 mg E64d in 0,4 ml Ethanol Lösung (13,6 mg/ml) <u>Placebo:</u> 0,4ml Ethanol (96%)</p> <p><u>Anzahl der Probanden:</u> Verum: n=36 (6 pro Dosis-Stufe), Placebo: n=12</p> <p><u>Dauer der Studienbehandlung pro Proband:</u> 1 Tag</p> <p><u>Nachbeobachtung (Follow-Up) pro Proband:</u> 3 Tage nach Abschluss der Behandlung</p>
EINSCHLUSS- KRITERIEN	<p>Die Personen müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung, inkl. Einwilligung in die Verwendung effektiver Verhütungsmethoden während der Studienteilnahme und für 3 Monate nach Ende der Studienteilnahme 2. Der Proband ist männlich 3. Elektrokardiogram (EKG) ohne klinisch signifikante Auffälligkeiten (inkl. QTc < 450 ms) 4. Alter ≥ 18 und < 65 Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung 5. Body mass index (BMI) ≥ 18 und ≤ 30 6. Normale Aktivität und guter Gesundheitszustand laut medizinischer Vorgeschichte und körperlicher Untersuchung 7. Minimum 80% prädiktive Lungenfunktion, inklusive Einsekundenkapazität (FEV1), totale Lungenkapazität (TLC), Diffusionskapazität (TLCO), und Pulsoximetrie

AUSSCHLUSS- KRITERIEN	<p>Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sind von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie in den letzten 6 Monaten2. Unfähigkeit, den Studienanweisungen zu folgen und die Bedeutung und die Risiken der Studie zu verstehen und ihnen zuzustimmen3. Zustand, der die Inhalation des Prüfprodukts behindert4. Akute oder chronische Erkrankung (inkl. Atemwegsinfektion (Husten, eitriger Auswurf), Fieber, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma, oder andere schwere Atemwegserkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, maligne und autoimmun Erkrankungen) wenn nicht vom Prüfer als klinisch irrelevant und stabil befunden5. bekannte Allergien6. Renale Insuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 mL/min/1.73m²) oder Leberfunktionsstörung (nach Einschätzung des Prüfers)7. Zustand, nach dem die Person der Gruppe der 'vulnerablen' Prüfungsteilnehmer nach GCP zuzuordnen ist, der nach Einschätzung des Prüfers die Fähigkeit des Probanden zur informierten Einwilligung oder den Studienanforderungen nachzukommen behindert, der die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte, oder der die Person unverantwortbaren Risiken aussetzen würden8. Anamnestisch Raucher oder regelmäßiger Genuss jedweder Nikotinprodukte, inklusive e-Zigaretten, Schnupftabak, Kautabak, Nikotin-Kaugummis, etc. innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn und während der Studienteilnahme9. Unfähigkeit, während der Studienteilnahme auf alkoholische Getränke zu verzichten, frühere oder akute Alkohol- oder Drogenabhängigkeit.10. Bekannte Probleme/Schwierigkeiten bei Blutentnahmen oder schlechter venöser Zugang11. Blutspende oder Blutverlust (> 400 mL) innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der klinischen Studie.12. Alkoholkonsum in den letzten 4 Tagen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der klinischen Studie13. Anamnestisch jedwede Therapie innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der klinischen Studie14. Nichtbenennung einer Kontaktperson mit ungehindertem Zugang zum Studienteilnehmer für den Zeitraum von 24h nach IMP Inhalation, welche bei Auftreten von Nebenwirkungen nach Entlassung aus der Klinik im Notfall Hilfe anfordern kann <p>Falls ein Studienteilnehmer die Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt, kann zu einem späteren Zeitpunkt ein Re-Screening erfolgen und der Proband eingeschlossen werden, falls dann alle Ein- und kein Ausschlusskriterium erfüllt werden.</p>
----------------------------------	---

<p>ENDPUNKTE</p>	<p>Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit von einer Einzeldosis E64d zur Inhalation in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl und Schwere von unerwünschten Ereignissen (AE), schwerwiegenden AEs (SAEs), behandlungsbedingten AEs (TEAEs), AEs von besonderem Interesse (AESI) ab Beginn der Behandlung für alle Dosierungen der E64d Lösung zur Inhalation und Placebo bis Tag 4. ▪ Veränderungen gegenüber Baseline und Frequenz von Out-of-Range Werten aller gemessenen Sicherheits-Parameter für alle Dosierungen vom Einschluss bis zum Abschluss der Studie. <p><u>Sicherheits Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktionstests (Spirometrie/Bodyplethysmographie) vor und nach Inhalation. FEV1, TLC, RV/TLC, FVC, FRC, MEF75, MEF50, MEF25 in [L] und [% prädiktiver Wert]. Eine Bronchokonstriktion, die auf eine Atemwegsobstruktion nach Inhalation des Prüfprodukts hinweist, ist definiert als eine Reduktion des FEV1 von > 200 mL und > 12% von der prä- zur post-Inhalations Messung • Sauerstoffsättigung (delta prä- and post- Inhalation in %) • Kapilläre Blutgas Analyse: pO₂, pCO₂, pH, ctO₂ • Diffusionskapazität: DLCO, TLCO/VA ("Krogh factor") • FeNO. Stickstoffgehalt in der Ausatemungsluft (FeNO [ppm] um eine erworbene Hyperreaktivität der Atemwege zu erfassen) • Vital Parameter (abnormal: systolischer Blutdruck < 80 mmHg und diastolischer Blutdruck <40 mmHg, Herzfrequenz > 130/min) • 12-Kanal EKG (Tachykardie, Tachyarrhythmie, Bradyarrhythmie, Atrioventrikulärer (AV) Block, Zeichen von Ischemie (z.B. neuer Linksschenkelblock, horizontale oder absteigende ST-Streckensenkungen, ST Hebung, QTc Prolongation) • Labor Daten (Hämatologie/Differential Blutbild, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Gesamt-Bilirubin, Amylase, Lipase, Lactat Dehydrogenase (LDH), Gesamt Protein, Albumin, Immunoglobulin E (IgE), C-reaktives Protein (CRP), Urin-stix, partielle Thromboplastinzeit (PTT), International Normalized Ratio (INR), Fibrinogen, D-Dimere) <p>Sekundäre Endpunkte: Pharmakokinetik (PK) Die folgenden PK Parameter werden für die aktiven Wirkstoffmoleküle (E64d und E64c (Loxistatin)) im Plasma für alle Dosierungen bestimmt:</p> <p>C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, Cl/f*, Vz/f*, terminal elimination rate (lambda_z), terminal elimination half-life (t_{1/2}).</p> <p>* Cl/f und Vz/f werden für E64d nur bestimmt, wenn AUC_{0-inf} zuverlässig berechnet werden kann. Falls E64d in keiner Plasma-Probe jeglicher Probanden detektierbar sein sollte, werden Cl/f und Vz/f für E64c berechnet mit Korrektur entsprechend der Differenz des Molekulargewichts der beiden Moleküle: Dose(E64c) = Dose(E64d) * 314.38 / 342.43</p> <p>E64d und E64c Konzentrationen im Plasma werden zu folgenden Zeitpunkten bestimmt: 0 – 2h vor Dosierung, und 3, 10, 20, 30, 40, 50 Minuten, 1, 1.5, 2, 4, 6 und 8 h nach Beginn der Inhalation der E64d Lösung.</p>
-------------------------	--

STUDIENDESIGN	Phase I, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde adaptive SAD Studie	
STATISTISCHE ANALYSE	<p>Primärer Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit: Sicherheitsdaten werden von allen Probanden ausgewertet, die mit der Behandlung begonnen haben. Die Probanden werden entsprechend der erhaltenen Dosierung analysiert. Unerwünschte Ereignisse werden nach der aktuellsten Version des "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) kodiert zusammengefasst. Inzidenz, Kausalität und Schweregrad aller (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und solcher, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, werden nach Dosis-Stufe und mit Angabe des 2-seitigen 95% Konfidenzintervalls zusammengefasst.</p> <p>Sekundärer Endpunkt Pharmakokinetik: Die Auswertung der Pharmakokinetik (PK) Daten ist mittels Nicht-Kompartiment-Analyse unter Verwendung von SAS® geplant. Die Ergebnisse der PK Parameter werden mit allen individuellen Daten, (arithmetrischen oder geometrischen) Mittelwerten, Median, Minimal und Maximal Werten, Standardabweichung und Konfidenzintervallen in Tabellen entsprechend der unterschiedlichen Dosis-Stufen gelistet. Die Berechnung der PK Parameter wird auf Grundlage der tatsächlichen Blutentnahme-Zeitpunkte in Minuten erfolgen, außer der 'Pre-Dose' Probe, für welche der Zeitpunkt = 0 Minuten gesetzt wird.</p>	
PROBANDENZAHL	Geplante Anzahl Probanden, die auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft werden:	n = 60
	Geplante Anzahl Probanden, die randomisiert werden:	n = 48 (6:2)
	Geplante Anzahl Probanden, die analysiert werden:	n = 48
STUDIENDAUER	Rekrutierungsphase (Monate):	6
	Einschluss des ersten Probanden bis letzte Visite des letzten Probanden (Monate):	6
	Behandlungsdauer pro Proband (Tage):	1
	Nachbeobachtungszeitraum pro gesunden Proband (Tage):	3 Tage nach der Inhalation
ZEITPLAN	Einschluss erster Proband (FPI)	2. Quartal 2023
	Einschluss letzter Proband (LPI)	3. Quartal 2023
	Studienende: Letzter Proband, letzte Visite (LPLV)	4. Quartal 2023

	Finale statistische Analyse	4. Quartal 2023
	Geplante Analyse zur Sicherheit durch DMC	Vor jeder Dosiserhöhung
TEILNEHMENDE ZENTREN	monozentrisch: Universitätsklinikum Freiburg	
FÖRDERER	BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen: 01KI20386	