ForPatients
by Roche

Lupus érythémateux disséminé

Étude de première administration à l'Homme, en ouvert, multicentrique, avec escalade de dose, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du RO7507062 administré par voie sous-cutanée chez des participants présentant un lupus érythémateux disséminé

L'objectif de cette étude est d'étudier la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du RO7507062 chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED). L'étude comportera 2 parties : la partie 1 consiste en une recherche de dose unique croissante et la partie 2 en une escalade de dose avec une partie de dose fractionnée.

Trial Status	Trial Runs In	Trial Identifier
En phase de recrutement	13 Countries	NCT05835986 2022-502632-39-00 BP44315

Les informations sont directement issues des sites Internet des registres publics tels que ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc..., et n'ont pas été modifiées.

Official Title:

An open-label, multicenter, dose escalation, first-in-human study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered RO7507062 in participants with systemic lupus erythematosus

Trial Summary:

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Phase 1
Phase

NCT05835986 2022-502632-39-00 BP44315
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	#18 Years& # 70 Years	No

1. Pourquoi l'étude clinique BP44315 est-elle nécessaire ?

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Le Lupus Érythémateux Disséminé (LED) est une maladie auto-immune, ce qui signifie que le système immunitaire attaque l'organisme par erreur. Cela provoque des lésions et une inflammation et peut affecter les articulations, la peau, le cerveau, les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins. Dans le LED, un type de cellules du système immunitaire appelées lymphocytes B produisent des anticorps (protéines du sang normalement produites pour aider l'organisme à se défendre contre les infections) qui attaquent l'organisme (également appelés « auto-anticorps »). Le LED est une maladie récurrente-rémittente. Les symptômes surviennent lorsque le LED est à l'état « actif », lorsque davantage d'auto-anticorps peuvent être produits (ce que l'on appelle également une « récurrence »). Les symptômes diminuent lorsque le LED n'est pas actif (ce que l'on appelle une « rémission »). Le traitement standard vise à réduire l'inflammation et à supprimer le système immunitaire et comprend stéroïdes, hydroxychloroquine et immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine, le méthotrexate ou le cyclophosphamide. Des traitements par anticorps appelés anifrolumab et bélimumab ont été autorisés pour les personnes atteintes de LED qui prennent un traitement standard.

Bien que des traitements soient disponibles, les personnes atteintes de LED sont plus susceptibles d'avoir des problèmes de santé, comme une maladie cardiaque, que les personnes en bonne santé. Certaines personnes présentent des effets indésirables inacceptables ou le traitement peut cesser d'être efficace (maladie dite « réfractaire »). De nouveaux traitements du LED sont nécessaires.

Le RO7507062 est un médicament conçu pour éliminer les lymphocytes B chez les personnes atteintes de LED. Le RO7507062 est un médicament expérimental : les autorités de santé ne l'ont pas autorisé en tant que traitement du LED. Cette étude clinique vise à évaluer différentes doses de RO7507062 afin de déterminer dans quelle mesure le traitement est sûr et de comprendre comment l'organisme métabolise le RO7507062.

2. Comment se déroule l'étude clinique BP44315 ?

Cette étude clinique recrute des personnes atteintes de LED. Les personnes peuvent participer si elles ont des auto-anticorps anti-LED et un LED « actif ». Cette étude est divisée en deux parties, la partie 1 et la partie 2. Les personnes (participants) qui participent à la première partie de cette étude clinique (partie 1) recevront une dose unique du médicament à l'étude RO7507062 et celles qui prennent part à la seconde partie de cette étude (partie 2) recevront deux doses à une semaine d'intervalle.
Les participants resteront à l'hôpital et subiront des évaluations six fois le jour où le RO7507062 est administré, puis quotidiennement pendant au moins 3 jours. Après cela, les participants pourront quitter l'hôpital et seront vus ou contactés par téléphone régulièrement par le médecin de l'étude. Cela aura lieu une fois par semaine au cours du premier mois, puis une fois par mois pendant 5 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à environ 1 an après la première dose de RO7507062. Ces contrôles ont pour but de

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

déterminer comment les participants répondent au traitement, s'il y a des changements dans leurs taux de lymphocytes B dans le sang et de surveiller les effets indésirables que les participants peuvent présenter ; certains des contrôles ultérieurs peuvent être effectués par téléphone. La durée totale de l'étude clinique devrait être d'un peu plus de 1 an (13 mois). Si le taux de lymphocytes B dans le sang est toujours bas à la visite de 1 an, le participant sera contrôlé tous les 6 mois jusqu'à ce que son taux de lymphocytes B devienne normal. Les participants peuvent arrêter le traitement à l'étude et quitter l'étude à tout moment.

3. Quels sont les principaux critères d'évaluation de l'étude clinique BP44315 ?

Les principaux critères d'évaluation de l'étude clinique (les principaux résultats mesurés dans l'étude pour déterminer si le médicament a fonctionné) sont, à différentes doses de RO7507062 :

- Nombre et sévérité des effets indésirables.
- le type d'effets indésirables et
- la fréquence à laquelle les effets indésirables surviennent.

Les autres critères d'évaluation de l'étude clinique incluent la manière dont l'organisme métabolise le RO7507062.

4. Qui peut participer à cette étude clinique ?

Les personnes peuvent participer à cette étude si elles ont entre 18 et 70 ans et si elles ont reçu un diagnostic de LED il y a au moins 6 mois.

Les personnes peuvent ne pas être en mesure de participer à cette étude si elles :

- Présentent des troubles nerveux ou cérébraux (comme une méningite) ou d'autres affections sévères dues au LED.
- Ont déjà reçu certains traitements, dont certains immunosuppresseurs ou des traitements par anticorps anti-lymphocytes B dans les 6 mois précédant ou pendant la période de sélection.
- Présentent certaines autres affections médicales telles que d'autres maladies auto-immunes, des infections, une bronchopneumopathie chronique obstructive, un cancer au cours des 5 dernières années, en cas de grossesse ou d'allaitement, ou si les personnes envisageant de concevoir un enfant pendant ou peu après l'étude (dans les 3 mois suivant la dose finale de RO7507062).

5. Quel traitement les participants recevront-ils dans le cadre de cette étude clinique ?

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Les participants recevront une ou deux doses de RO7507062 sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée) au niveau de l'estomac - des groupes de personnes recevront différentes doses de RO7507062, afin que les médecins puissent en savoir plus sur la dose la plus sûre et la plus efficace à administrer. Il s'agit d'une étude en ouvert, ce qui signifie que toutes les personnes impliquées, y compris le participant et le médecin de l'étude clinique, sauront quel traitement de l'étude clinique le participant a reçu. Si un participant présente un effet indésirable potentiel appelé « syndrome de libération des cytokines » (lorsque les cellules immunitaires de l'organisme sont activées et libèrent de grandes quantités de substances inflammatoires dans tout l'organisme), il pourrait recevoir un autre médicament appelé tocilizumab.

6. La participation à cette étude comporte-t-elle des risques ou des bénéfices ?

La sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement expérimental ne sont pas toujours bien connues au moment de l'étude clinique. La plupart des études cliniques comportent certains risques pour les participants. Cependant, ces risques ne sont généralement pas plus importants que les risques liés aux soins médicaux de routine ou à l'évolution naturelle de la maladie. Les personnes qui souhaitent participer à l'étude clinique seront informées des risques et des bénéfices, ainsi que des interventions, tests et évaluations supplémentaires qui leur seront demandés. Tous ces éléments seront décrits dans un document de consentement éclairé (document contenant les informations nécessaires pour décider de se porter volontaire pour participer à l'étude clinique).

Risques associés aux médicaments de cette étude clinique

Les participants peuvent présenter des effets indésirables (effets non souhaités causés par un traitement médical) liés aux médicaments utilisés dans cette étude clinique. Les effets indésirables peuvent être légers à sévères, voire engager le pronostic vital et varient d'une personne à l'autre. Les participants seront étroitement surveillés pendant l'étude clinique. Des évaluations de sécurité d'emploi seront effectuées régulièrement. Le RO7507062 n'a pas encore été évalué chez l'humain. Pour cette raison, les effets indésirables de ce médicament sont à ce jour inconnus. Le RO7507062 sera administré par injection sous-cutanée et les participants seront informés de tout effet indésirable connu des injections sous-cutanées. Les participants seront informés des effets indésirables connus du tocilizumab ainsi que des effets indésirables possibles sur la base des études chez l'humain et en laboratoire ou des connaissances concernant des médicaments similaires. Le tocilizumab (s'il est requis) sera administré par perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse). Les participants seront informés de tout effet indésirable connu de la perfusion intraveineuse.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Bénéfices potentiels associés à l'étude clinique

L'état de santé des patients peut s'améliorer ou ne pas s'améliorer du fait de leur participation à l'étude clinique. Néanmoins, les informations recueillies pourraient aider d'autres personnes atteintes d'affections médicales similaires dans le futur.

Inclusion Criteria:

- Participants must have a diagnosis of SLE according to the 2019 European League Against Rheumatism (EULAR) or American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria at least 24 weeks prior to Screening and should have been treated for SLE according to standard clinical practice.
- Presence of anti-double stranded DNA (dsDNA), anti-Smith (Sm), anti-ribonucleoprotein (RNP) or anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-A) above the upper limit of normal (ULN); or, positive anti-nuclear antibody (ANA; # 1:160).
- Active SLE disease, as demonstrated by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) total score of #4 with at least 1 positive clinical item.
- For participants receiving oral corticosteroids (OCS), treatment with # 20 milligram per day (mg/day) prednisone or equivalent, during Screening, at a dose that has been stable for at least 7 days prior to Day 1.
- For participants receiving conventional immunosuppressants (e.g., azathioprine, sulfasalazine, mycophenolate mofetil [# 3.0 grams per day], mycophenolic acid [# 3 grams per day], methotrexate [oral, SC, or intramuscular routes]), and calcineurin inhibitors [oral]), treatment should be at a stable dose for at least 6 weeks prior to Screening and during Screening and expected to remain stable during the study.

Exclusion Criteria:

- Active or unstable lupus-associated neuropsychiatric disease.
- Catastrophic or severe antiphospholipid syndrome within 12 months prior to Screening or during Screening.
- Presence of severe lupus-associated renal disease that is likely to require treatment with cyclophosphamide, B-cell-depleting therapies, other biologic or targeted therapies.
- Organ-threatening SLE manifestations (e.g., active myocarditis) considered to be severe by the Investigator.
- Severe active systemic autoimmune disease other than SLE.
- Active infection of any kind, excluding fungal infection of the nail beds.
- History of serious recurrent or chronic infection, especially; recurring, chronic infections specifically related to respiratory issues.
- Moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- History of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
- History of macrophage-activation syndrome and/or hemophagocytic lymphohistiocytosis.
- History of cancer, including solid tumors, hematological malignancies, and carcinoma in situ, within the 5 years prior to the Screening visit (with the exception of basal cell carcinoma, non melanoma skin cancer, and cervical cancer in situ, if these have been adequately treated and are considered cured).
- Intolerance or contraindication to study therapies including history of severe allergic or anaphylactic reactions to monoclonal antibodies (mAbs) or known hypersensitivity to any component of the RO7507062 injection.
- History of infection with hepatitis B virus (HBV), or positive serology indicative of current or past HBV infection.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Human immunodeficiency virus (HIV; positive HIV antibody test) and active hepatitis C virus (HCV) infection (detectable HCV ribonucleic acid [RNA]).
- Active cytomegalovirus (CMV) or Epstein-Barr virus (EBV) infection.
- Receipt of any anti- cluster of differentiation (CD)19 or anti-CD20 therapy such as blinatumomab, obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, or ofatumumab less than 6 months prior to screening or during screening.
- Receipt of Inhibitors of Janus kinase (JAK), Bruton tyrosine kinase, or tyrosine kinase 2 including baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, ibrutinib, and fenebrutinib,or any investigational agent within 30 days prior to screening or during screening.
- Receipt of Cyclophosphamide or a biologic therapy such as, but not limited to, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, belimumab,ustekinumab, anifrolumab, secukinumab, or atacicept, within 4 weeks prior to enrollment.
- Active tuberculosis or history of recurring or severe active tuberculosis, or a positive Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Latent tuberculosis which has been treated prior to baseline is not exclusive.
- Receipt of an investigational therapy (except severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2] vaccines) within 30 days or 5 drug-elimination half-lives (whichever is longer) prior to initiation of study treatment and during the study.
- Immunoglobulin (IgG) level of <6 gram per liter (g/L).
- Estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 milliliter per minute (mL/min)/1.73-meter square (m^2).

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd