

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, dosis escalatie onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van AIN457 bij patiënten met reumatoïde artritis, waarbij ook de farmacodynamiek van de maximale getolereerde dosering wordt gemeten in een uitgebreid cohort.

Gepubliceerd: 10-07-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Het doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van AIN457, en het vergelijken van de effectiviteit van AIN457 met placebo, bij patiënten met actieve RA en toegediend in combinatie met een stabiele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON29949

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AIN onderzoek

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Het onderzoek wordt gefinancierd door de opdrachtgever Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AIN457, dosis escalatie, methotrexaat, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Veiligheid en verdraagbaarheid: vital signs, ECG, laboratorium uitslagen, adverse events en co-medicatie / significante niet-medicatieve therapieën.

Farmacokinetische data

Farmacodynamische data: ACR20, ACR50 en ACR70 responders en DAS score.

Nadat ieder cohort de behandeling heeft beëindigd zal het klinische team alle veiligheid en farmacokinetische data beschikbaar evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

biomarkers, immunogeniciteit van IV AIN457, totaal and vrij IL-17 in het bloed, pharmacogenetische en pharmacogenomische bepalingen.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

De huidige standaard therapieën voor reumatoïde artritis (RA) hebben diverse bijwerkingen en bij een significant aantal patiënten heeft de therapie geen of

slechts gedeeltelijk effect. Er blijft dus behoefte aan betere therapieën. AIN457 is een volledig humaan monoklonaal antilichaam wat IL-17A neutraliseert. Het cytokine IL-17A lijkt een belangrijke rol te spelen bij het in stand houden van de chronische ontsteking in de gewrichten bij patiënten met RA. Het stimuleert effector cellen tot het produceren van pro-inflammatoire cytokines. Bij RA patiënten is IL-17A verhoogd in het serum, synoviaal vloeistof en in het synovium en ex vivo heeft het effect op de ontsteking, kraakbeen en bot erosie. Diverse onderzoeken bij dieren bevestigen de rol van IL-17A bij het in standhouden van de chronische ontsteking en het ontstaan van kraakbeen en bot erosie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van AIN457, en het vergelijken van de effectiviteit van AIN457 met placebo, bij patiënten met actieve RA en toegediend in combinatie met een stabiele dosis methotrexaat. Het secundaire doel is het onderzoeken van de relatie tussen potentiële biologische en farmacogenomische markers van AIN457 en de klinische effecten door het meten van de biologische activiteit / farmacodynamiek van AIN457.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, fase I onderzoek in meerdere centra wat bestaat uit drie delen. Deel 1 is een escalatie studie waarin de patiënten 1 dosis tot 10 mg/kg of de maximaal getolereerde dosering krijgen (MTD). In deel 2 krijgen de patiënten 2 doseringen tot 10 mg/kg of de MTD. En deel III is een expansie fase waarin de patiënten 2 maal 10 mg/kg of de MTD krijgen toegediend. Voor iedere patiënt bestaat de studie uit een screeningperiode, een baseline evaluatie en een behandelingsperiode (waarin ze 1 of 2 maal studiemedicatie krijgen), gevolgd door een observatie periode van 13 * 16 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen AIN457 of placebo. Afhankelijk van het moment van inclusie krijgen de patiënten in deel I: enkele dosering oplopend van 0.3 mg/kg tot 10 mg/kg of de MTD, in deel II: 2 doseringen oplopend van 1.0 mg/kg tot 10 mg/kg of de MTD, en in deel III: 2 doseringen 10 mg/kg of de MTD.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: maximaal 18 visites. Tijdens deze visites worden de volgende onderzoeken gedaan: synoviaal weefsel biopsie 0-2 x, toediening studie medicatie i.v. gedurende 2 uur 1-2 x, bloed afnemen maximaal 30 x, lichamelijk onderzoek 11 x, onderzoek van de gewrichten 15 x, röntgen foto van de borst 1 x

, ECG 4 - 6 x, hepatitis B en C test, HIV, drugs en alcohol test, tuberculose test 1 x, zwangerschapstest 3 of 4 x, griep en pneumococcon vaccinatie 1 x, urine verzamelen 16 x, bloeddruk, hartfrequentie 17 -24 x, lichaamstemperatuur 17-24 x, vragenlijst invullen 10 x, lengte 1 x, gewicht 7 x

Risico: Gebaseerd op de rol van IL-17A in het pro-inflammatoire cytokine netwerk, wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel van AIN457 vergelijkbaar zal zijn aan andere biologische medicatie met TNF* en IL-1 als target. Er zijn tot nu toe nog geen gegevens beschikbaar of gepubliceerd over het effect van het neutraliseren van IL-17A op het risico op infecties bij mensen. Om de veiligheid van de patiënten zo goed mogelijk te bewaken is er een Data Safety Monitoring Board (DSMB).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

4 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, dosis escalatie onderzoek ... 30-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen, 18 - 75 jaar oud
2. Diagnose actieve reumatoïde arthritis, klasse I, II of III. Duur van de ziekte minimaal 6 maanden voor randomisatie.
3. (Relatief stabiele) actieve ziekte bij screening en op baseline: * 6 gevoelige en * 6 gezwollen gewrichten van de 28 onderzocht, en a) ESR * 28 mm/uur, of b) CRP * 1.5 mg/L. In deel 1 van de studie bij de dosering van 0.3 mg/kg and 1 mg/kg mogen ook patiënten met * 3 gevoelige en/of gezwollen gewrichten zonder eisen aan de ESR en CRP geïnccludeerd worden omdat er geen effectiviteit bepalingen gedaan worden bij deze doseringsniveaus.
4. Patiënten die nu en de afgelopen 3 maanden behandeld worden/zijn met een stabiele dosering methotrexaat * 25 mg/week. Eerdere behandeling met 1 * 3 DMARDs en onvoldoende response op minimaal 1 DMARD, inclusief methotrexaat.
5. Patiënten met een totaal aantal leukocyten, trombocyten, hemoglobine en hematocriet die klinisch acceptabel zijn voor patiënten met reumatoïde arthritis.
6. Patiënten die een griep (in de afgelopen 12 maanden) en pneumococcon vaccinatie (in de afgelopen 4 jaar) hebben gehad.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige behandeling met anti-TNF-*, anti-IL-1 therapie (of een andere biologische therapie) of andere immunosuppressiva.
2. Als patiënten zijn gestopt met DMARDs vanwege gebrek aan effectiviteit of toxiciteit moet de patiënt de medicatie minimaal 1 maand niet meer gebruiken en het effect van de behandeling moet verdwenen zijn volgens de erkende duur van het effect, of de standaard uitwas periode. Belangrijk, stoppen van medicatie mag niet gedaan worden alleen voor deelname aan deze studie.
3. Patiënten met congestief hart falen (NYHA > III) of slecht gecontroleerde diabetes mellitus (HbA1c * 10%).
4. Patiënten die een intra-articulaire of systemische corticosteroïd injectie hebben gehad voor de behandeling van een acute verslechtering van RA in de 4 weken voor randomisatie of die sterke narcotische analgetica nodig hebben die de pijn symptomen die gesteld worden bij de start van de studie kunnen maskeren.
5. Aanwezigheid van ernstige chronische inflammatoire auto-immuun ziekten die de RA diagnose kunnen maskeren of die kunnen interfereren met de evaluatie van de effectiviteit in de studie.
6. Geschiedenis van nier trauma, glomerulonefritis of patiënten met 1 nier.
7. Behandeling met een onderzoeksmedicijn 12 weken voor inclusie.
8. Aanwezigheid van ernstige fysieke handicap (Steinbrocker Class IV)

9. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
10. Donatie of verlies van 400 ml bloed of meer in de 8 weken voor dosering
11. Een positieve HIV, hepatitis B, hepatitis C of tuberculose test uitslag.
12. Significante ziekte in de 2 weken voorafgaand aan de dosering of enige actieve systemische infectie of medische conditie die behandeling of therapeutisch interventie verlangd gedurende de studie.
13. Geschiedenis van ernstige hypersensitiviteit voor een biologische medicijn, geschiedenis van een ernstige allergische reactie, collageen ziekte of neurologische ziekte.
14. Geschiedenis van een operatie aan enig gewricht in de afgelopen 8 weken of een geplande operatie in de komende 5 maanden.
15. Geschiedenis van maligniteiten.
16. Geschiedenis van alcohol of drugsmisbruik in de 6 maanden voorafgaand aan dosering.
17. Aanwezigheid van klinisch significante proteïnen, creatinine, actieve sedimenten, casts of witte bloed cellen in de urine
18. Aanwezigheid of geschiedenis van onderliggende metabole, endocriene, hematologie, pulmonaire, cardiale, bloed, nier, lever, infectie, psychiatrische of gastrointestinale conditie die naar de mening van de onderzoeker bij de patiënt zorgt voor een verlaagde immunocompetentie en/of voor de patiënt een onacceptabel risico is voor deelname aan de studie met een immunomodulator therapie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2006
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet geregistreerd geneesmiddel
Generieke naam:	Niet geregistreerd geneesmiddel

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-000375-15-NL
CCMO	NL12050.018.06