

Een fase I/II, in meerdere onderzoekscentra, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd onderzoek met een enkelvoudig oplopend toedieningsdeel gevolgd door een meervoudig oplopend toedieningsdeel dat de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van een intraveneuze toediening van ALX-0061 in patiënten met reumatoïde arthritis onderzoekt

Gepubliceerd: 22-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige doseringen van het onderzoeksmiddel toegediend door middel van een intraveneuze injectie/infuus bij patiënten met RA Het bepalen van de maximale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALX-0061 fase I/II, SAD en MAD onderzoek in patiënten met RA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische gewrichtsontsteking, Reumatoïde arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ablynx

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALX-0061, reumatoïde arthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek

Farmacokinetiek

Effectiviteit

Veiligheidsparameters

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De onderzoeksmedicatie die wordt toegediend is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van reumatoïde arthritis. Reumatoïde arthritis is een langdurige ontstekingsziekte die over het hele lichaam kan

optreden, maar waarbij voornamelijk de gewrichten door de ontstekingsreactie worden aangedaan. Het gevolg is vaak een voortschrijdend proces van beschadiging van de gewrichten. Hoewel de oorzaak van reumatoïde arthritis niet bekend is, speelt het feit dat het eigen afweersysteem zich tegen het eigen lichaam keert (auto-immuniteit) een bepalende rol in het ontstaan van symptomen en de voortgang van de ziekte. In patiënten met reumatoïde arthritis zijn hoge concentraties van IL-6, een lichaamseigen ontstekingsmarker, gevonden. Het onderzoeksmiddel is een therapeutisch antilichaam voor de behandeling van reumatoïde arthritis door middel van remming van de receptor voor IL-6.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige doseringen van het onderzoeksmiddel toegediend door middel van een intraveneuze injectie/infuus bij patiënten met RA

Het bepalen van de maximale verdraagbare dosis en/of biologische effectieve dosis van het onderzoeksmiddel

Secundair:

Het bepalen van de effectiviteit van meervoudige doseringen van het onderzoeksmiddel in patiënten met RA

Het onderzoeken van de farmacokinetiek van het onderzoeksmiddel na enkelvoudige en meervoudige dosering in patiënten met RA

Het onderzoeken van de farmacodynamiek van het onderzoeksmiddel na enkelvoudige en meervoudige dosering in patiënten met RA

Het onderzoeken van de immunogeniciteit van het onderzoeksmiddel na enkelvoudige en meervoudige dosering in patiënten met RA

Onderzoeksopzet

Design:

Een fase I/II, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, dosis escalatieonderzoek in meerdere onderzoekscentra in patiënten met RA, bestaand uit een SAD deel en een MAD deel. Het SAD deel zal bestaan uit 1 groep (Groep 1) van 4 (2+2) patiënten en tot 4 groepen (groep 2-5) van ieder 8 (6+2) patiënten. In iedere groep, vanaf de tweede groep, zullen 6 patiënten een enkelvoudige intraveneuze (iv) dosering van het onderzoeksmiddel krijgen en 2 patiënten zullen een enkelvoudige iv dosering met placebo ontvangen.

Procedures en handelingen:

Keuring

Klinisch laboratorium onderzoek, vitale functies (inclusief orale

lichaamstemperatuur), lichamelijk onderzoek, lichaamsgewicht, buikecho, ACR classificatie van de functionele capaciteit en DAS 28, ECG, zwangerschapstest (alleen voor vrouwen); bij de voorkeuring: medische geschiedenis, lengte, rontgenfoto van de borst, test op actieve tuberculose, bloedafname voor PD biomarkers, bloedafname voor immunogeniciteitsbepaling, test op alcohol en verslavende middelen, HBsAg, anti HCV, anti-HIV 1/2; test op alcohol en verslavende middelen, zwangerschapstest (alleen voor vrouwen), immunogeniciteitsbepaling, ACR classificatie van de functionele capaciteit en DAS 28 score, VAS voor ziekte activiteit en HAQ die bij binnenkomst herhaald wordt

Observatieperiode

Een periode in de kliniek vanaf Dag -1 tot en met 48 uur of 72 uur (gebaseerd op de beoordeling van de arts) na toediening van de medicatie op Dag 1 en korte bezoeken op Dag 4, 5, 8, 15, 29, 36, 57 en de nakeuring

Bloedmonsters

Voor farmacokinetiek van het onderzoeksmiddel in plasma: pre-dose en aan het eind van de injectie/infuus en 8 h post-dose en eenmaal op Dag 2, 3, 4, 5, 8, 15, 29, 36, 57 en eenmaal bij de nakeuring

Voor farmacodynamische parameters (CRP, ESR en fibrinogeen, IL-6, sIL-6R, TNF-*, IL-1* and IFN-*: pre-dose en 8 h post-dose en eenmaal op Dag 2, 3, 4, 8, 15, 29, 36, 57 en eenmaal bij de nakeuring

Voor immunogeniciteit: pre-dose en eenmaal op Dag 8, 15, 29 en 57 en eenmaal bij de nakeuring

Effectiviteitsbepalingen

ACR repons, DAS 28 score, EULAR respons, ziekte activiteit VAS and HQ: eenmaal op Dag 57

Veiligheidsmaatregelen

Bijwerkingen: gedurende het onderzoek; vitale functies pre-dose en 1, 2, 4 en 8h post-dose en eenmaal op Dag 3, 4, 8, 15, 29, 36 en 57; ECG: pre-dose en 2 en 8h post-dose en eenmaal op Dag 8, 15, 29, 36 en 57; Klinisch laboratorium onderzoek: pre-dose en eenmaal op Dag 8, 15, 29, 36 en 57

Bioanalyse

analyse van het onderzoeksmiddel in het serum monsters met behulp van een gevalideerde methode door de Sponsor

analysis van antilichamen van het onderzoeksmiddel in serum monsters met behulp van een gevalideerde methode door de Sponsor

analyse van CRP, ESR en fibrinogeen met behulp van een klinisch chemische methode door PRA

analyse van serum SAA monsters met behulp van een gevalideerde methode door PRA

analyse van serum IL-6 monsters met behulp van een gevalideerde methode door PRA

analyse van serum TNF-*, IL-1* en IFN-* monsters met behulp van een

gevalideerde methode door PRA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actieve substantie: ALX-0061 Activiteit: anti-interleukin-6 receptor (IL-6R) nanobody remmer
Indicatie: reumatoid arthritis Doseringsvorm: Oplossing voor injectie/infuus

Inschatting van belasting en risico

Procedures: pijn, lichte bloeding, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Ablynx

Technologiepark 21
B-9052 Zwijnaarde
BE

Wetenschappelijk

Ablynx

Technologiepark 21
B-9052 Zwijnaarde
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geslacht: mannen en vrouwen
2. Leeftijd: 18-80 jaar, inclusief
3. BMI: $<35.0 \text{ kg/m}^2$
4. Gediagnostiseerd met RA volgens de 2010 Eular/ACR criteria voor tenminste 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
5. Geen goede respons of intolerantie voor ziekte modificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARDs) (waaronder methotrexate [MTX]). Behandeling met MTX voor tenminste 12 weken voorafgaand aan de voorkeuring, met tenminste 4 weken voor de screening op een stabiele dosis, die gedurende het onderzoek stabiel blijft.
6. DAS28 $\geq 2,4$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een gedocumenteerde geschiedenis van een autoimmuunziekte anders dan RA (anders dan tweedegraads Sjögren's syndroom)
2. Functionele klasse IV bij ACR classificatie
3. Iedere nieuwe/additionele biologische DMARD therapie, cytotoxische geneesmiddelen en immuunonderdrukkers binnen vier weken voorafgaand aan de voorkeuring en tussen de voorkeuring en Dag 1 met de uitzondering van ALX-0061
4. Verdenking van actieve tuberculose geverifieerd door een quantiferon test en abnormale rontgenfoto van de borst
5. Vrouwelijke patienten die zwanger zijn gedurende het onderzoek of die borstvoeding geven
6. Geschiedenis van anafylactische reacties op eiwit therapieën
7. Deelname aan een geneesmiddelonderzoek binnen 60 dagen voorafgaand aan de dosering, behalve voor de patienten die hebben deelgenomen in het SAD deel van het onderzoek en die geschikt zijn om deel te nemen in het MAD deel
8. Donatie van meer dan 300 mL bloed binnen 60 dagen voorafgaand aan de dosering
9. Kwaadaardig gezwel, of voorgaand kwaadaardig gezwel, met een ziektevrij interval van <5 jaar na de diagnose en interventie, met uitzondering van behandeling van huidkanker dat geen melanoom is of een voorstadium van een carcinoom
10. Elke huidige of recente (binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosering) symptomen van een infectie waarvoor het toedienen van antibiotica nodig is, iedere bekende actieve virale infectie (hepatitis B virus [HBV], hepatitis C virus [HCV], human immunodeficiency virus [HIV]) die deelname aan het onderzoek hindert.
11. Een grote chirurgische ingreep (waaronder chirurgie aan de gewrichten) binnen 8 weken voorafgaand aan de voorkeuring en opname in een ziekenhuis voor een klinisch relevant voorval binnen 4 weken voorafgaand aan de voorkeuring.

12. Iedere andere ziekte, metabole disfunctie, bevinding tijdens lichamelijk onderzoek, of klinisch relevante laboratoriumbevinding die het vermoeden geeft op een ziekte of conditie waarbij het toedienen van de onderzoeksmedicatie afgeraden wordt of de interpretatie van de resultaten beïnvloed of de patient in een risicovolle situatie brengt met betrekking tot complicaties bij de behandeling.

13. Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 1 maand voorafgaand aan de dosering met ALX-0061, of verwacht wordt dat zo'n levend verzwakt vaccin nodig zal zijn gedurende het onderzoek of binnen 60 dagen na de laatste dosering.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2010
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
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	EUCTR2010-022865-81-NL
CCMO	NL34944.056.10