

Een fase 0 enkelvoudige dosering en positron emissie tomografie studie ter evaluering van de farmacokinetiek en -dynamiek en specifieke targeting eigenschappen van ¹²⁴I-F8IL10 in patiënten met actieve reumatoïde artritis en chronische inflammatoire ontstekingsziekte van de darm.

Gepubliceerd: 04-03-2013 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel:Evaluatie van targeting (inclusief farmacokinetiek en -dynamiek) van humaan radiogelabeld monoklonaal antilichaam-cytokine fusie eiwit ¹²⁴I-F8IL10 in 5 actieve RA patiënten en 5 actieve IBD patiënten in een enkelvoudige doseringsstudie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39620

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

fase 0 PET-CT studie met ¹²⁴I-F8IL10 in RA and IBD

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

gewrichtsreuma en chronische ontstekingsziekte van de darm, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Philogen S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische inflammatoire ontstekingsziekte van de darm (IBD), F8IL10, positron emissie tomografie-computer tomografie (PET-CT), reumatoïde artritis (RA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek en -dynamiek van F8IL10 in RA (inclusief gewrichtsopname)

Secundaire uitkomstmaten

Dosimetrische gegevens van 124-I-F8IL10 in gewrichten en interne organen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronisch inflammatoire en destructieve gewrichtsziekte die 0.5-1% van de populatie in de geïndustrialiseerde wereld treft. RA leidt in vele gevallen tot significante beperkingen en een reductie in kwaliteit van leven.

Traditionele anti-inflammatoire therapie met lage dosis glucocorticoiden en symptomatische behandeling met NSAIDs zijn werkzaam maar hebben belangrijke bijwerkingen op het maag-darmstelsel. Tevens krijgt men de ziekte met deze middelen niet compleet onder controle.

Disease modifying drugs (DMARDs) worden sinds begin 20e eeuw gebruikt om ziekte progressie te voorkomen. Voorbeeld hiervan zijn goud injecties, chloroquine en hydroxychloroquine, salazopyrine, leflunomide en cyclosporine. Tot op heden is Methotrexate (MTX) de meest gangbare DMARD en de gouden standaard.

Meer recent zijn biologische middelen die aangrijpen op TNF-* en andere inflammatoire cytokinen, B-cells of T-cells ontwikkeld en succesvol toegepast bij behandeling van MTX-resistente RA patienten. 30-40% van de patienten heeft echter geen baat bij deze middelen of moeten hiermee stoppen ivm bijwerkingen. Er is dus behoefte aan alternatieve therapieën.

Interleukin-10 (IL-10) is een cytokine geproduceerd door geactiveerde monocytes en T cellen. IL-10 is immunomodulerend in vitro en is bewezen effectief in diersmodellen van acute en chronische inflammatie, autoimmuniteit, kanker en infectieuze ziekten.

Schering-Plough heeft recombinant humaan IL-10 (ilodecakin, Tenovil®) ontwikkeld voor klinische trials in patienten die lijden aan inflammatoire darm ziekte, psoriasis of rheumatoide artritis. In een multicenter, placebo-gecontroleerde, dosis escalatie studie in RA patienten werd gezien dat een combinatie van IL-10 (8 or 20 µg / kg three times weekly) en methotrexate resulteerde in een ACR 20 response in 50-60 % van de patienten vergeleken met 10 % voor placebo. De ontwikkeling van recombinant IL-10 als een geneesmiddel voor chronische inflammatie werd in 2003 echter gediscotinueerd waarschijnlijk wegens insufficiënte response rates in de medium-high responder groep en/of door problemen met de manufacturing.

In het F8IL10 molecule is IL-10 gekoppeld aan het antilichaam fragment F8 welke bindt aan het extra-domein A van fibronectin, welke selectief tot expressie komt op plaatsen van inflammatie. F8IL10 wordt verwacht te accumuleren op plaatsen waar arthritis aanwezig. Zulke antilichaam-gemedieerde getargete aflevering van cytokinen op de plaats van ziekte is een nieuw therapeutisch concept welke voor de behandeling van chronische inflammatoire ziekten nog niet veel toegepast wordt. In de kanker setting zijn deze strategieën echter al succesvol.

In een CIA muis model voor artritis, laat F8IL10 een zeer goede targeting zien selectief op plaatsen van artritis na i.v. en s.c. toediening.

Verder was F8IL10 therapeutisch actiever dan IL-10 gekoppeld aan een antilichaam met irrelevante specificiteit. F8IL10 werkte synergistisch in combinatie met MTX.

De chronische Inflammatoire darmziekten colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn komen voor bij schatting 75000, veelal jongemensen in Nederland. Behandeling vindt plaats middels anti-inflammatoire en immuunsuppressieve medicamenten. De introductie van anti-TNF medicatie heeft gezorgd voor een sterke verbetering bij een deel van de patienten die voorheen niet reageerden op traditionele immuunsuppressiva. Zeer recent is een andere *biological*, Vedolizumab geïntroduceerd. Beide middelen zijn echter slechts werkzaam bij een minderheid van de patienten en derhalve is er dringend behoefte aan nieuwe, krachtige medicijnen die de inflammatoire respons effectief kunnen onderdrukken. Op basis van immunologische, diereperimentele en klinische observaties is er een sterke rationale voor het toepassen van IL-10 in de behandeling van IBD. Eerdere trials waren negatief, mogelijk als gevolg van een te lage lokale concentratie

van het medicijn op de plaats van ontsteking. Het F8IL10 fusiemolecuul, zoals voorgesteld in dit onderzoek, is derhalve een logische kandidaat om nader te onderzoeken bij deze patienten.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Evaluatie van targetting (inclusief farmacokinetiek en -dynamiek) van humaan radiogelabeld monoklonaal antilichaam-cytokine fusie eiwit 124I-F8IL10 in 5 actieve RA patienten en 5 actieve IBD patienten in een enkelvoudige doseringsstudie.

Secundair doel:

Onderzoeken van dosimetrie van gewrichten met artritis en interne organen.

Onderzoeksopzet

Fase 0 enkelvoudige doserings studie in 5 actieve RA patienten en 5 actieve IBD patienten.

Ongecontroleerde, open-label studie, monocenter.

Een enkele dosis van 0.4 mg F8IL10 gelabeld met Iodine-124 zal toegediend worden aan patienten met artritis of IBD (totale maximale stralingsdosis van gehele scanprocedure <13mSv).

Lokalisatie zal worden onderzocht mbv PET/CT scans.

Schema:

Visit 1: screening visit, schildklierprofylaxe wordt meegegeven voor dag -2 en dag -1 voor start van het onderzoek.

Visit 2:

- schildklier profylaxe
- infusie 124-I-F8IL10
- PET-CT 0.5-1 uur na infusie
- bloed afname voor lab en bepaling farmacokinetiek en -dynamiek

Visit 3:

- schildklier profylaxe
- PET-CT 24 uur na infusie
- bloed afname voor lab en bepaling farmacokinetiek en -dynamiek

Visit 4: (NB deze PET-CT scan vervalt indien de (tijds-)belasting te groot wordt voor de patient)

- schildklier profylaxe

- PET-CT 72 uur na infusie
- bloed afname voor lab en bepaling farmacokinetiek en -dynamiek

Inschatting van belasting en risico

Ongemakken en risico's:

- Bloedafname; evt blauwe plek na prikken
- Inbrengen van 2 infusen; evt blauwe plek na prikken
- 3x PET-CT scan; stralingsbelasting van in totaal 13 mSv
- Zeer beperkte kans op allergische reactie op onderzoeksmiddel

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Localita Bellaria 35
Sovicille (SI) 53018
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Localita Bellaria 35
Sovicille (SI) 53018
NL

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)

Voor patiënten met Rheumatoïde Arthritis

1. Diagnose RA volgens ACR criteria
2. Actieve RA (DAS28 >3.2)
3. Behandeling met disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), biologicals en corticosteroiden tot 10 mg dagelijks en non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is toegestaan bij een stabiele dosis sinds minimaal 2 weken.;Voor patiënten met Chronische Ontstekings Ziekte van de Darm

1. Diagnose IBD volgens klinische pathologie criteria
2. Klinisch actieve IBD:
 - a. Ziekte van Crohn: actieve ziekte, met een CDAI(Crohn's disease Activity index) > 220 [best et al. Gastroenterology 1976] met een CDEIS (Crohn's disease endoscopie index of severity) > 15 [Mary et al. Gut, 1989] bepaald via colonoscopie of MRI enteroclysis binnen 4 weken voor start behandeling.
 - b. Colitis Ulcerosa: actieve colitis ulcerosa, Mayo score > 6 [Schroeder, NEJM 1987] met een endoscopie subscore > 2 bepaald via colonoscopie binnen 4 weken voor start behandeling.
3. Behandeling met aminosalicylaat, immunomodulators, biological en Corticosteroiden tot 20 mg. is toegestaan, mits 2 weken op stabiele Dosis.;Voor ALLE patiënten;

1. Leeftijd 18 jaar of ouder
2. Alle acute toxische effecten van een eerdere therapie moeten hersteld zijn tot de classificatie mild volgens

MedDRA

3. Voldoende hematologische, lever en nierfunctie: leukocyten en neutrofielen waarden moeten normaal zijn voor start van de behandeling. Net als leverfunctie testen.:
 - a. Neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$, trombocyten * $100 \times 10^9/L$, hemoglobine (Hb) * 9.5 g/dl
 - b. Alkaline fosfatase (AF), alanine aminotransferase (ALAT) en/of aspartaat aminotransferase (ASAT) < 3 x bovenste limiet van referentie range, and totaal bilirubine < 2.0 mg/gL
 - c. Creatinine < 1.5 ULN or 24 uren creatinine klaring > 50 mL/min
4. Negative serum zwangerschapstest voor vrouwen in fertile leeftijd voor start behandeling
5. Mannelijke patiënten die fertil zijn moeten adequate contraceptieve middelen gebruiken bij start screeningsvisit tot 3 maanden na laatste behandeling met onderzoeksmiddel
6. Getekend informed consent; patient (or wettelijke vertegenwoordiger) is geïnformeerd over alle belangrijke aspecten van de studie
7. Bereidheid en mogelijkheid tot deelname aan ingeplande bezoeken, behandelingsplan, laboratorium bepalingen en andere studie procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van actieve infecties (bv waarvoor antibiotica nodig) of andere ernstige

ziekte, welke volgens de mening van de onderzoeker de patient aan overmatige risico's blootstelt of interfereert met de studie.

2. Chronische actieve hepatitis (hepatitis B/C) of actieve autoimmuunziekte anders dan RA
3. Bekende primaire of secundaire immuundeficienties
4. HIV positieve patient
5. Bewijs van actieve maligniteit, maligniteit gediagnosticeerd in afgelopen 5
6. Voorgeschiedenis van in laatste jaar opgetreden acute of subacute coronair syndromen inclusief myocard infarct, onstabiele of ernstige stabiele angina pectoris
7. Hart insufficiëntie (> Grade II, New York Heart Association (NYHA) criteria)
8. Irreversibele cardiale arrhythmias die permanente medicatie behoeft
9. Ongecontroleerde hypertensie
10. Ischemische perifere vasculaire ziekte (Grade IIb-IV)
11. Ernstige diabetische retinopathie
12. Genezing van groot trauma incl chirurgie binnen 4 weken van toediening van studiebehandeling
13. Bekende voorgeschiedenis van allergie tegen IL-10 of andere intraveneus toegediende humane eiwitten/peptiden/antilichamen
14. Zwangerschap of borstvoeding
15. Elke conditie die naar de mening van de onderzoeker compliantie met studie protocol kunnen verhinderen.
16. Voorgaande expositie aan radioactiviteit met jaarlijkse cumulatieve dosis * 5 mSv.
17. voor patienten die een MRI ondergaan:
 - a. elektronisch, magnetisch en mechanisch geactiveerde implantaten.
 - b. pacemaker
 - c. ferromagnetische haemostatische clips in the central zenuwstelsel of in het lichaam.
 - d. cochleaire implantaten of stapediale implantaten.
 - e. insuline pompen en zenuw stimulators.
 - f. prothetische hartkleppen
 - g. ferromagnetische of elektronische bedienbare actieve apparaten zoals automatische cardioversie defibrillatoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-06-2013
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: F8IL10
Generieke naam: F8IL10

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
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	EUCTR2010-023114-32-NL
CCMO	NL33778.029.10