

Karakterisatie van de immunomodulerende effecten van Tecfidera bij multiple sclerose patiënten: verkennen van de werking van het geneesmiddel en de methodologische uitvoerbaarheid.

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het hoofddoel van de studie is de immuunceldynamiek van Tecfidera-behandelde MS patiënten en onbehandelde vrijwilligers te beoordelen, en te onderzoeken of er verschillen in immuunceldynamiek bestaan tussen beide populaties. De data gegenereerd in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42490

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Karakterisatie immuunmodulerende effecten Tecfidera: haalbaarheidsstudie.

Aandoening

- Wittebloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Verminderd lymfocyten aantal. Verminderd aantal witte bloedcellen.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Biogen,CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multiple sclerose, Tecfidera, Verminderd aantal lymfocyten, Zwaar water

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Standaard veiligheidsvoorzieningen:

- Aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen;
- co-medicatie.

Immuno-monitoring:

- Totaal aantal leukocyten en (geautomatiseerde) differentiële telling;
- Immunofenotypering voor absolute cel-tellingen van de doelpopulaties (CD4+ T-cellen, naïeve en memory CD8+ T-cellen, CD19+ B-cellen) uit bloed, inclusief annexin V expressie en PI incorporatie (FACS);
- Mitochondriale membraanpotentiaal voor doelpopulaties (Mitoscreen volgens GBS SOP T272E, uit PBMCs, wanneer er voldoende materiaal beschikbaar is);
- Lymfocyten dynamiek per geïsoleerde doelgroep * (deuterium incorporatie door GCMS, na immunomagnetische zuivering van doelpopulaties van PBMCs):
 - o productiesnelheid;
 - o verdwijnsnelheid.

* Vereist ook de beoordeling van deuterium verrijking in granulocyten en

deuterium verrijking in de urine (GCMS)

Bovengenoemde specifieke markers zijn indicatief. Andere of aanvullende markers kunnen worden geselecteerd, zolang er niet afgeweken wordt van het aantal en het volume van de bloedmonsters genoemd in het studie protocol.

Secundaire uitkomstmaten

Eiwit of lipidesamenstelling en integratie van deuterium in de stratum corneum eiwitten of lipiden, inclusief ceramiden en andere lipide klassen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Begin 2013 is Tecfidera (dimethyl fumaraat, DMF) goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) als een orale behandeling voor volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). In klinische studies bij RRMS patiënten is gebleken dat behandeling met Tecfidera een klinisch betekenisvolle en statistisch significante vermindering van ziekte relapse (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) Langdurige behandeling met Tecfidera kan resulteren in vermindering van het aantal lymfocyten (Spencer et al. 2015; Rosenkranz et al., 2015; Khatri et al., 2015; Berkovich et al., 2015). DMF geïnduceerde vermindering van het aantal lymfocyten lijkt niet ziekte-afhankelijk te zijn, aangezien vermindering van het aantal lymfocyten ook is waargenomen bij DMF behandelde patiënten met psoriasis. (Harries et al., 2005; Wain et al., 2010). Hoewel enig mechanisch inzicht mbt de immunomodulatorische werking van DMF beschikbaar is, ontbreekt een gedetailleerd inzicht in de specifieke tijdslijnen van effecten van het medicijn. Bovendien zijn noch de precieze oorzaken noch de functionele consequenties van de door DMF veroorzaakte vermindering van het aantal lymfocyten gedocumenteerd. Daarom worden specifieke klinische studies voorgesteld om deze informatie te verkrijgen.

Het is niet bekend of de door Tecfidera-geïnduceerde vermindering van de bloed lymfocyten verklaard kan worden door een verminderde productie, een verhoogde celdood gaan of homing van immuuncellen in lymfoïde weefsels. Om mechanistisch inzicht te krijgen in de Tecfidera-geïnduceerde vermindering van de lymfocyt aantallen, kunnen circulerende lymfocyten in vivo met deuterium gelabeld

worden. Deze procedure zal kwantificering van de productiesnelheid en verdwijningssnelheid van deze celpopulaties mogelijk maken. Door het combineren van deze cel kinetische parameters met cellulaire markers voor cellulaire stress (mitochondriële dysfunctie) en celdood willen we onderzoeken of verminderde aantallen lymfocyten in met Tecfidera behandelde RRMS patiënten worden verklaard door een verminderd productiesnelheid, of een kortere levensduur als gevolg van celdood. In vivo deuterium labelling van menselijke immuuncellen is al eerder uitgevoerd, zowel in gezonde vrijwilligers en in patiëntenpopulaties (Vrisekoop et al, 2008;.. Westera et al, 2015;.. Hellerstein et al, 2003). De klinische studie beschreven in dit protocol heeft als doel de immuuncel dynamiek te beoordelen bij Tecfidera-behandelde MS patiënten en onbehandelde gezonde proefpersonen, en zal onderzoeken of er verschillen in immuuncel dynamiek bestaan tussen beide populaties. Op basis van de data gegenereerd in dit klinische onderzoek, kan een volgende klinische studie worden ontworpen om de effecten van Tecfidera op lymfocyten aantallen en dynamiek in een meer gecontroleerde setting te onderzoeken.

Naast van de hoofdstudiedoelstelling (het verkennen van de verschillen in de immuunceldynamiek tussen gezonde proefpersonen en Tecfidera behandelde MS patients), zal deze studie ook de ceramide of eiwit kinetiek in de getapegestripte huid van gezonde proefpersonen onderzoeken. Deze tapestripping is non-invasief en niet direct gerelateerd aan Tecfidera effecten en is bedoeld om een niet invasieve methode voor de beoordeling van de epidermale eiwit of lipid synthese te onderzoeken. Toekomstige toepassing van deze methode kan inzicht bieden in de mechanismen en dynamische processen onderliggend aan de huid (patho)fysiologie, en geeft de mogelijkheid van objectieve kwantificering van de respons op therapeutische middelen in klinische studies.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is de immuunceldynamiek van Tecfidera-behandelde MS patienten en onbehandelde vrijwilligers te beoordelen, en te onderzoeken of er verschillen in immuunceldynamiek bestaan tussen beide populaties. De data gegenereerd in deze klinische study kan het design en de specifieke methodology van een volgende klinische studie waarin de Tecfidera effecten op lymfocyt aantallen en dynamiek onderzocht wordt in een meer gecontroleerde setting ondersteunen.

Primaire doelstellingen:

1. Kwantificering van de aantallen van CD4+, naïeve en memory CD8+ T-cellen en CD19+ B-cellen in Tecfidera-behandelde patiënten met MS en onbehandelde gezonde vrijwilligers na een tijd;
2. Kwantificering van de productie- en de verdwijnsnelheden van CD4+, naïeve en memory CD8+ T-cellen en CD19+ B-cellen in Tecfidera behandelde MS patienten en onbehandelde gezonde vrijwilligers;
3. Beoordeling van markers voor celdood en cellulaire stress in relatie tot de productie- en de verdwijnsnelheden.

Secundaire doelstelling:

Kwantificatie van eiwit of ceramide kinetiek bij tape gestripte huid van gezonde proefpersonen (niet gerelateerd aan Tecfidera effecten, onafhankelijke doelstelling): verkenning van een niet-invasieve methode voor het beoordelen van epidermale eiwitsynthese, die ook kan worden aangepast om epidermale lipiden te meten. Deze methodologie zou kunnen dienen als een instrument voor het verschaffen van inzicht in de mechanismen en dynamische processen welke onderliggen aan de huid (patho) fysiologie, en als een objectieve schaal voor de kwantificering van de reactie op therapeutische middelen in klinische studies.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, single-center, observationele studie. Acht MS-patiënten die ten minste zes maanden met Tecfidera behandeld zijn zullen worden ingeschreven. Daarbij zullen acht op leeftijd en geslacht overeenkomende gezonde proefpersonen geincludeerd worden. Er zal geen farmacologische interventie zal worden uitgevoerd, maar alle deelnemers aan de studie zullen een onderzoeksproduct (gedeuteerd water) innemen voor de kwantificering van de productie en de verdwijning snelheid van circulerende immuuncellen innemen.

Daarnaast zal 'tape-stripping' worden uitgevoerd op gezonde vrijwilligers.

Inschatting van belasting en risico

Last: gedeuteerd water inname, metingen, bloedafnames, strikte levensstijl beperkingen en tijdsinvestering.

Risico's: mogelijke bijwerkingen van gedeuteerd water en potentiële klachten veroorzaakt door vasten en bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

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)

Inclusie criteria, MS patiënten

- Mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers
 - Minimaal 18 jaar oud, op de dag dat het informed consent getekend wordt
 - Patienten gediagnostiseerd met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS), met:
 - een diagnose RRMS op basis van de revised McDonald criteria
 - een basis score tussen de 0 en 5.0 op de Expanded Disability Status Scale
 - Minimaal 6 maanden behandeling met Tecfidera
 - Mogelijkheid om deel te nemen, en bereidheid informed consent te tekenen en aan de studierestricties en protocolvoorwaarden te voldoen.
- Inclusie criteria, gezonde vrijwilligers
- Mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers
 - Minimaal 18 jaar oud, op de dag dat het informed consent getekend wordt
 - Mogelijkheid om deel te nemen, en bereidheid informed consent te tekenen en aan de studierestricties en protocolvoorwaarden te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria, MS patiënten

- Positieve testresultaten van het human immunodeficientie virus antilichaam (HIV-Ab), hepatitis C antilichaam (HCV-Ab) en/of hepatitis B oppervlak antilichaam (HbsAg) bij de keuring.

- Bewijs van een actieve of chronische ziekte of conditie, anders dan MS (gebaseerd op de voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek, controles: bloeddruk, hartslag en ademfrequentie, 12 lead ECG, hematologie, chemie- en urineonderzoek) die, naar mening van de onderzoeker, interfereren met de uitvoering van de studie of de studiedoelen, of een onacceptabel risico voor de vrijwilliger vormen.
- Behandeling met steroïden korter dan een maand voor de keuring, of een andere therapie die naar mening van de onderzoeker het doel van het onderzoek kan beïnvloeden (als de uitwastijd niet voldoende is)
- Lichaamsgewicht onder de 50 kg
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Huidig middelenmisbruik, inclusief alcohol en drugs
- Positieve alcohol- of drugstest tijdens de keuring, behalve een positieve test naar aanleiding van medicinaal cannabis gebruik
- Eerdere toediening van deuterium
- Deelname aan een ander geneesmiddel- of apparaatonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring
- Bloedverlies of donatie van meer dan 500 mL binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voor de keuring
- Onwil of onmogelijkheid te voldoen aan het studieprotocol om andere redenen.;Exclusie criteria, gezonde vrijwilligers
- Positieve testresultaten van het human immunodeficientie virus antilichaam (HIV-Ab), hepatitis C antilichaam (HCV-Ab) en/of hepatitis B oppervlak antilichaam (HbsAg) bij de keuring.
- Bewijs van een actieve of chronische ziekte of conditie, (gebaseerd op de voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek, controles: hartfrequentie, bloeddruk en temperatuur, 12 lead ECG, hematologie, chemie- en urineonderzoek) die, naar mening van de onderzoeker, interfereren met de uitvoering van de studie of de studiedoelen, of een onacceptabel risico voor de vrijwilliger vormen.
- Behandeling met steroïden korter dan een maand voor de keuring, of een andere therapie die naar mening van de onderzoeker het doel van het onderzoek kan beïnvloeden (als de uitwastijd niet voldoende is)
- Lichaamsgewicht onder de 50 kg
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Huidig middelen misbruik, inclusief alcohol en drugs
- Positieve alcohol- of drugstest tijdens de keuring
- Eerdere toediening van deuterium
- Deelname aan een ander geneesmiddel- of apparaatonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring
- Bloedverlies of donatie van meer dan 500 mL binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voor de keuring
- Onwil of onmogelijkheid te voldoen aan het studieprotocol om andere redenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-08-2016
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL55042.056.15