

Europese fase-II klinische studie ter evaluatie van de werkzaamheid van een lage dosis rhIL-2 bij patiënten met recent gediagnosticeerde type 1 diabetes

Gepubliceerd: 10-12-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Hoofddoel 1/ Evalueren van de doeltreffendheid van ILT-101 voor het behoud van de functie van residuele pancreatisch β -cellen. 2/ Selectie van het optimale toedieningschema van ILT-101. Evalueren:1/ De expansie van T-regulerende lymfocyten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47333

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIABIL-2

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

insuline-afhankelijke diabetes, juveniele diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Overige ondersteuning: The Research was funded by the European Commission under the

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ILT-101, rhIL-2, type I diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1/ Evalueren van de doeltreffendheid van ILT-101 voor het behoud van de functie van residuele pancreatisch β -cellen.
- 2/ Secteren van het optimale toedieningschema van ILT-101.

Secundaire uitkomstmaten

Evalueren:

- 1/ De expansie van T-regulerende lymfocyten na een inductieperiode en tijdens de onderhoudsperiode;
- 2/ De onschadelijkheid van een lage dosis rhIL-2 tijdens de behandelingsperiode (1 jaar) en 1 jaar na onderbreking;
- 3/ De relatie tussen de expansie van regulerende T-lymfocyten en het behoud van de residuele pancreatische β -cellen;
- 4/ De klinische en biologische respons volgens (i) de groepen gedefinieerd door de fase van de pubertijd, (ii) de tijd tussen de diagnose en het begin van de behandeling, (iii) de respons van de biomarkers.

Immunomonitoring :

- 5/ Minutieuze monitoring van de effecten van een lage dosis rhIL-2 op de immuunresponsen die specifiek zijn voor de aandoening;

6/ Identificatie van de immunologische biomarkers waarmee de onschadelijkheid en de doeltreffendheid van de behandeling op basis van een lage dosis rhIL-2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het voornaamste doel van de opdrachtgever is om mechanistische inzichten te verkrijgen in de effecten van een lage dosis rhIL-2 op ziektespecifieke immuunresponsen en om immuunbiomarkers te identificeren voor het voorspellen/monitoren van de veiligheid en de werkzaamheid van een behandeling met een lage dosis rhIL-2.

In de eerste klinische test (VASCU-IL2) van de opdrachtgever, waarbij fenotypische, proteomische en transcriptoom studies werden gecombineerd, toonde de opdrachtgever voor het eerst aan dat een lage dosis rhIL-2 een klinisch voordeel oplevert in auto-immuunziekten doordat het leidt tot expansie/activatie van Tregs en tot een algemeen anti-inflammatoir effect (Saadoun, 2011).

Bovendien heeft de opdrachtgever in de DF-IL2-test ook laten zien dat rhIL-2 een dosisafhankelijke toename in Tregs-aantallen en -proporties teweegbracht die correleert met een afname van de proporties van B-cellen. Een expansie van NK-cellen werd alleen waargenomen bij de hoogste dosis, d.w.z. 3 MIU/dag (Hartemann, 2013). Door Tregs namen de niveaus van de activeringsmarkers en van basale pSTAT5 toe. Plasmaniveaus van regulerende cytokinen namen toe op een dosisafhankelijke wijze, terwijl cytokinen gekoppeld aan Teff- en inflammatoire TH17-cellen veelal onveranderd bleven bij een dosis van tot 1 MIU/dag. Bovenal werd deze Tregs-expansie gekoppeld aan een significante dosisafhankelijke afzwakking van IFN- γ -secretie Teff-responsen tegen β -celantigenen (M in voorbereiding).

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

- 1/ Evalueren van de doeltreffendheid van ILT-101 voor het behoud van de functie van residuele pancreatisch β -cellen.
- 2/ Selectie van het optimale toedieningschema van ILT-101.

Evalueren:

- 1/ De expansie van T-regulerende lymfocyten na een inductieperiode en tijdens de onderhoudsperiode;
- 2/ De onschadelijkheid van een lage dosis rhIL-2 tijdens de behandelingsperiode (1 jaar) en 1 jaar na onderbreking;
- 3/ De relatie tussen de expansie van regulerende T-lymfocyten en het behoud van

de residuele pancreatische β -cellen;

4/ De klinische en biologische respons volgens (i) de groepen gedefinieerd door de fase van de pubertijd, (ii) de tijd tussen de diagnose en het begin van de behandeling, (iii) de respons van de biomarkers.

Immunomonitoring :

5/ Minutieuze monitoring van de effecten van een lage dosis rhIL-2 op de immuunresponsen die specifiek zijn voor de aandoening;

6/ Identificatie van de immunologische biomarkers waarmee de onschadelijkheid en de doeltreffendheid van de behandeling op basis van een lage dosis rhIL-2.

Onderzoeksopzet

Europees multicentrisch, sequentiële groep, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek voor het evalueren van ILT-101 in vergelijking met placebo

Onderzoeksproduct en/of interventie

N/A

Inschatting van belasting en risico

Risico: ILT-101 is een lagedosisformulering van IL2. Aangezien ILT-101 een lagedosisformulering is van IL2 vergelijkbaar met PROLEUKIN®, en aangezien PROLEUKIN® (hogedosis-rhIL-2) al goedkeuring heeft ontvangen voor andere indicaties, moeten risico's met betrekking tot PROLEUKIN® in aanmerking worden genomen voor het vaststellen van het risico met betrekking tot ILT-101. De bijwerkingen van PROLEUKIN® zijn echter gebaseerd op behandelingschema's voor volwassenen bij gebruikelijke doses van 18 tot 36 miljoen IU/dag (10 tot 20 MIU/m²) met diverse routes van toediening (doorlopend IV, bolus IV, subcutaan, transnasaal, intratumoraal, enz.), die aanbevolen worden voor behandelingen waarvoor het product op de markt is gebracht (Whittington, 1993 en Jeal, 1997). Deze dagelijkse doses zijn 20 tot 40 keer hoger dan de maximale dosis die wij van plan zijn te gebruiken (0,5 miljoen IU/m²).

Risico: Risico op verslechtering van diabetes

Onlangs werd een open, ongecontroleerde studie gepubliceerd waarin IL-2 werd gebruikt in combinatie met rapamycin (Long, 2012). De subcutane rhIL-2-dosis was 3 keer per week 4,5 MIU gedurende 1 maand. Van rapamycin werd dagelijks 2 mg toegediend gedurende 3 maanden. De studie toonde in maand 3 een tijdelijke afname aan van C-peptide in alle patiënten (n = 9 volwassenen). De afwezigheid van controlegroepen in dit onderzoek (bijv. uitsluitend rapamycin, uitsluitend rhIL-2 of een placebo) bemoeilijkt de interpretatie van deze bevinding.

Niettemin is er nu een duidelijke verklaring voor deze observatie: (i) er is vastgesteld dat rapamycin een specifieke toxiciteit heeft (die omkeerbaar is) voor pancreatische β -cellen (Lamming, 2012, Tanemura, 2012 en Yang, 2011), (ii)

er is aangetoond dat rapamycin de tolerantie neutraliseert die geïnduceerd wordt door een anti-CD3-behandeling in muizen (Valle, 2009), (iii) dat rapamycin de tolerantie neutraliseert die geïnduceerd wordt door een IL2-behandeling in muizen. Deze effecten van rapamycin verklaren waarschijnlijk de tijdelijke verslechtering van diabetes die in dit onderzoek is waargenomen. In ons onderzoek zal rapamycin worden opgenomen in de lijst van verboden behandelingen.

In een studie met toenemende doses waarbij de immunomodulerende effecten en toxiciteit van lagedosis-IL2 in patiënten met kanker werd bepaald (Meropol, 1996), ontwikkelde 1 van de 38 volwassen patiënten hyperglykemie na 13 dagen IL2 bij 1,5 MIU/m²/dag subcutaan (Soni, 1996). Na staking van IL2 zakte het glucoseniveau, maar nam opnieuw toe toen IL2 werd geherintroduceerd, waardoor een insulinebehandeling nodig was. Er werd geen risicofactor geïdentificeerd.

Contactpersonen

Publiek

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Avenue Claude Vellefaux N/A
Paris 75010
FR

Wetenschappelijk

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Avenue Claude Vellefaux N/A
Paris 75010
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 6-35 jaar oud
- Man of vrouw, zowel met behulp van effectieve methoden van anticonceptie beschouwd als zeer effectief tijdens de behandeling als seksueel actief;
Specifiek: Vrouwen (als zij seksueel actief zijn) van vruchtbare leeftijd dienen contraceptie methoden, die beschouwd worden als zeer effectief (pearl index <1), te gebruiken. De volgende methoden zijn aanvaardbaar: orale, injecteerbare, of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemiddelen (met uitzondering van orale minipillen dwz lage dosis gestagenen (lynestrenol en norestisteron) zijn niet voldoende), spiraaltje, intra-uterien systeem (bijvoorbeeld toit die progesttine vrijgeven).
- Beta HCG negatief bij inclusie
- Bij type-1 diabetes:
Nieuw gediagnosticeerde (ADA-criteria) ten hoogste drie maanden tussen insuline initiatie en de verwachte start van de experimentele behandeling
Positief voor één of meer van de autoantilichamen doorgaans geassocieerd met T1D
Met een detecteerbare piek C-peptide concentratie gedurende een gestandaardiseerde MMTT ($\geq 0.2\text{pmol} / \text{ml}$)
patiënten met een stabiele bloedsuikerspiegel en seric glycemie tussen de 60 mg / dl en 250 mg / dL geverifieerd MMTT bezoek
- Afwezigheid van klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden (buiten de normaal waarden en geassocieerd met klinische symptomen of indicaties) in hematologie, biochemie, schildklier-, lever- en nierfunctie;
- Normale hartfunctie: geen gedocumenteerde familiegeschiedenis van hartproblemen en geen familiegeschiedenis van sudden death, normaal EKG specifiek QTc waarden binnen de normale waarden ($<480\text{ms}$).
- Vrijwillige, geïnformeerde en schriftelijke toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Kinderen jonger dan 6 jaar kunnen niet worden geïncludeerd.
- patiënten die, voor inclusie, behandeld zijn met andere antidiabetische medicatie dan insuline voor meer dan 3 consecutieve maanden.
- Bekende chronische bijnierinsufficiëntie of ACTH op de nuchtere maag van $\geq 2,5$ keer de normale bovengrens bij inclusie, na controle

- Anti-TPO aanwezig bij inclusie en abnormale TSH en T4.
- Positieve anti-transglutaminase bij inclusie
- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of een van de hulpstoffen.
- Elk ernstig gezondheidsprobleem, met name elke ernstige of evoluerende auto-immuun/auto-inflammatoire ziekte (buiten type 1 diabetes) aanwezig bij inclusie, elke belangrijke ademhalingsziekte (zoals gematigde of ernstige COPD of astma) enkel wanneer een chronische behandeling met corticosteroïden (in ongeacht welke toedieningsvorm) nodig is, en ernstige aandoeningen aan het spijsverteringsstelsel
- Patient met een gekende kanker of een geschiedenis van kanker.
- Ernstige psychosociale instabiliteit met een risico op niet-naleving van de behandeling met insuline, psychiatrische pathologie van de patiënt of de ouders, of ernstige problemen in de gezinsdynamiek
- Teken van actieve infectie
- Patient met obesitas gedefinieerd als een BMI ≥ 35
- Bestaan van een ernstig disfunctioneren van een vitaal orgaan
- Antecedent van allotransplantatie van orgaan
- Gebruik van in het onderhavige onderzoek niet toegestane behandelingen
- Vaccinatie met levend afgezwakt virus in de 4 weken voor de eerste injectie van de inductie periode en tijdens de onderhoudsperiode.
- Zwangere vrouw (bevestigd door laboratoriumtest) of vrouw die borstvoeding geeft.
- Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de afgelopen 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-02-2018
Aantal proefpersonen:	20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: INTERLEUKIN-2
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-002522-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02411253
CCMO	NL50014.078.14