

Een prospectieve pilot interventie studie Fluorescentie endoscopie om de werking van vedolizumab te begrijpen en de response te kunnen voorspellen in patienten met inflammatoire darmziekten met behulp van gelabeld vedolizumab-800CW.

Gepubliceerd: 04-06-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om met behulp van fluorescentie moleculaire endoscopie meer inzicht te verkrijgen in de werking en dus de cellen waar vedolizumab op aangrijpt in de ontstoken darm. Daarnaast willen we met deze studie meer te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54932

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIR-FME met vedolizumab-800CW in IBD.
VISION studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ontstekingziekte van de darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endoscopie, Fluorescentie, Inflammatoire darmziekten, Vedolizumab-800CW

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Quantificatie van het fluorescente signaal en de distributie na het toedienen van de microdosis vedolizumab-800CW in zowel ontstoken als niet ontstoken darm weefsel.
- De correlatie tussen het fluorescente signaal en de klinische response en remissie op vedolizumab therapie bij patienten met IBD.
- De correlatie tussen remissie, response op vedolizumab behandeling en de compositie van immuun cellen in het darmweefsel.
- De correlatie tussen remissie, response op vedolizumab behandeling en de compositie van immuun cellen in het bloed.
- De veiligheid van vedolizumab-800CW dmv. monitoring van vitale parameters tijdens en tot een uur na de injectie en door middel van het documenteren van bijwerkingen van de tracer (SAE/AEs).

Secundaire uitkomstmaten

- De correlatie tussen gemeten fluorescentie en de mate van ontsteking die met HD-WL endoscopie wordt gezien en de immunohistochemie van de bipten.
- Identificatie van vedolizumab target cellen in zowel ontstoken als niet

ontstoken weefsel.

- Inzicht verkrijgen in de verzadiging van de targets tijdens de behandeling van vedolizumab na ten minste 14 weken behandeling.
- Onderzoek doen naar autofluorescentie door patienten te includeren zonder tracer toediening.

Respons op de behandeling:

- Klinische response van vedolizumab behandeling gemeten met wereldwijd geaccepteerde scoring methoden (SCCAI voor colitis ulcerosa en HBI voor de ziekte van Crohn). De klinische response is gedefinieerd wanneer patienten een halvering van hun score hebben op week 14 t.o.v. week 0.
- Biochemische response op vedolizumab behandeling gedefinieerd als patienten waarbij het CRP en leukocyten normaliseert dankzij vedolizumab.
- Endoscopische response, gedefinieerd als een afname van endoscopische ziekte activiteit gemeten aan de hand van wereldwijd geaccepteerde endoscopische scoringsmethoden namelijk de MAYO voor Colitis Ulcerosa en de SES-CD voor de ziekte van Crohn.
- De correlatie tussen responders en patienten die niet responderen en de fluorescentie intensiteit van vedolizumab-800CW zodat we response kunnen voorspellen.
- Uitzoeken wat de verschillen zijn van medicatie distributie tussen de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa zijn chronische idiopathische inflammatoire darmziekten. De symptomen bestaan uit (bloederige) diarree, buik en anale pijn. De huidige medicatie is maar voor een gedeelte van de patiënten effectief en heeft beperkingen. Immuuncellen beschikken over $\alpha 4\beta 7$ receptoren en binden vervolgens aan MAdCAM-1 op het endotheel van de darm. Deze binding is noodzakelijk voor de migratie van T-cellen om naar de darm te migreren en hier inflammatie te veroorzaken. Vedolizumab is gehumaniseerd monoclonaal antilichaam wat aangrijpt op de $\alpha 4\beta 7$ receptoren van immuun cellen en hiermee de migratie van onder andere T-cellen kan voorkomen. Vedolizumab is minder kosteneffectief dan bijvoorbeeld infliximab (anti-TNF- α remmer) en daarom alleen in Nederland geaccepteerd als een 2e lijns biological na een eerdere behandeling met anti-TNF medicatie. De producenten van vedolizumab promoten dat vedolizumab darm specifiek werkt maar de volledige werking van vedolizumab in de ontstoken darm is nog niet achterhaald. Het Universitair medisch centrum Groningen (UMCG) heeft een fluorescente tracer ontwikkeld om vedolizumab te kunnen labelen. Met deze studie willen we het werkingsmechanisme van vedolizumab beter leren begrijpen en meer inzicht krijgen in distributie en concentratie van vedolizumab. Middels deze studie willen we vedolizumab doelcellen ontdekken in de ontstoken darm met fluorescentie endoscopie. Door meer inzicht in de werking van vedolizumab te verkrijgen, de distributie en de doelcellen van vedolizumab verwachten we ook de kans op response in individuele patiënten te kunnen voorspellen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om met behulp van fluorescentie moleculaire endoscopie meer inzicht te verkrijgen in de werking en dus de cellen waar vedolizumab op aangrijpt in de ontstoken darm. Daarnaast willen we met deze studie meer te weten komen over het werkingsmechanisme van vedolizumab en tot slot hopen wij response op vedolizumab te kunnen voorspellen in individuele IBD patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, gecentraliseerde fase 1 interventie. Patienten gediagnosticeerd met de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa die in aanmerking komen voor een behandeling met vedolizumab zullen worden geïncludeerd. De geïncludeerde patiënten krijgen onze fluorescente tracer vedolizumab-800CW IV toegediend 2 tot 4 dagen voorafgaand aan de endoscopische procedure. Patienten krijgen een Microdosis (4.5mg/30 nmol van de fluorescentie). Tijdens de endoscopische procedure (colonoscopie) zullen

we fluorescentie endoscopie, spectroscopie en confocal laser endomicroscopie verrichten. De materialen, zoals de fibers die we daarvoor zullen gebruiken passen door het werkkanaal van de endoscoop. Na het beoordelen van de hoeveelheid en gebieden waar we fluorescentie zien en meten zullen er bipten genomen worden van zowel ontstoken als niet ontstoken darmmucosa, ook zullen er voor deze studie extra bipten genomen worden van de mucosa die fluorescentie vertonen. Ex vivo analyses zullen worden verricht om de celspecifieke binding van vedolizumab verder te achterhalen. Na 5 patienten zullen wij de eerste resultaten evalueren alvorens eventueel de studie verder voor te zetten. Indien we tijdens de eerste interim analyse onvoldoende fluorescent signaal zien zullen we de dosis verhogen en/of ongelabeled vedolizumab toedienen om te onderzoeken wat de ideale dosis is van de de tracer. Dit zal gebeuren in verschillende onderzoeksarmen waarbij de groepsgroote gelijk zal zijn. Tijdens de interimanalyse zal ook de veiligheid worden onderzocht, alleen indien het product als veilig wordt bestempeld zal de dosisescalatie gestart worden. Na de eerste procedure worden patienten behandeld met vedolizumab met het normale schema volgens de standaard zorg van het UMCG.

Negatieve controle:

Vijf patienten zullen voorafgaand aan de fluorescentie endoscopie geen vedolizumab-800CW toegediend krijgen. Deze patienten worden geincludeerd om te onderzoeken of er sprake is van autofluorescentie in de darm.

Studieprocedure tijdens de behandeling:

Wanneer de optimale dosis gevonden is en wanneer blijkt dat tijdens de interim analyse de procedure veilig is zullen patienten benaderd worden om deel ten nemen aan de studie tijdens de behandeling met vedolizumab. Dit kunnen patienten zijn die voorafgaand aan hun behandeling hebben mee gedaan aan de studie als patienten die nog niet hebben mee gedaan aan de studie. Het is van belang dat deze patienten minimaal 14 weken zijn behandeld met vedolizumab. Uiteraard moet tijdens de interim analyse de tracer toediening als veilig worden beschouwd.

Tijdens de behandeling met vedolizumab worden patienten volgens de standaard klinische zorg tussen week 10 en week 30 opnieuw gepland voor een endoscopisch onderzoek om het effect van de therapie in de darm te onderzoeken. Patienten zullen 2-4 dagen voor de fluorescentie endoscopie het ziekenhuis te bezoeken voor toediening van 15mg vedolizumab-800CW.

De planning is dus alleen gebaseerd op de klinische indicatie en wens van de patient. Er hoeft voor studie technische redenen geen extra scopie te worden ingepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen 2 tot 4 dagen voorafgaand aan de endoscopische procedure (colonoscopie) de tracer vedolizumab-800 CW intraveneus toegediend. Daarna vind fluorescentie endoscopie, MDSFR/SFF spectroscopie en confocale laser endomicroscopie plaats. Ook worden er extra bipten genomen voor onderzoek doeleinden. De procedure vindt plaats

onder sedatie volgens de standaard richtlijnen van het UMCG.

Inschatting van belasting en risico

Voor de patienten die mee doen met deze studie is er geen direct voordeel. Mogelijk is de data en uitkomsten uit deze studie van belang voor de toekomst in de behandeling van IBD. De risico's van de intraveneuze toediening van vedolizumab-800CW zijn minimaal bevonden en staan beschreven in de IMPD (versie 2.0 june 2020). De risico's van fluorescentie endoscopie zijn vergelijkbaar met een standaard klinische endoscopie. De (extra) bipten die genomen worden kunnen soms een bloeding veroorzaken. De meeste bloedingen stoppen van zelf, indien dit niet het geval is kan de gastro-enteroloog de bloeding coaguleren met verschillende technieken. Tevens duurt de scopie 15 minuten langer waardoor de patient langer gesedeerd moet worden. Indien de patient de colonoscopie onder narcose zal ondergaan duurt de narcose langer, de veiligheid wordt uiteraard gewaarborgd door een anesthesiologie team.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Gediagnosticeerde patienten met de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa.
- Ernstig aangedaan door de ziekte waardoor ze in aanmerking komen voor de behandeling met vedolizumab of al reeds behandeld worden met vedolizumab.
- Leeftijd: ouder dan 18 jaar
- Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten jonger dan 18.
- Eerdere behandeling met vedolizumab
- Zwangerschap of borstvoeding

*Voor patienten binnen de therapie arm is vedolizumab behandeling geen exclusie criterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-02-2020
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Een klinisch therapeutische endoscoop;een fiberbundel voor het uitvoeren van fluorescentie endoscopi
Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NVT
Generieke naam: Vedolizumab-800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2019-002228-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04112212
CCMO	NL69572.042.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-03-2023
Totaal aantal deelnemers: 38