

Anti-Biological Immunisatie: voorspellen en analyseren van klinische relevantie om het risico op immunisatie in reumatoïde artritis patienten te verminderen

Gepubliceerd: 12-12-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

PRIMAIRE DOEL • het vinden van vroege biomarkers binnen 3 maanden na start van therapie met een biological, waarmee immunisatie, binnen 1 jaar, tegen het biological voorspeld kan worden. SECONDAIRE DOELEN • Het analyseren van de correlatie tussen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41266

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABI-RA-P01

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative (IMI)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-stoffen tegen biologicals, biologicals, biomarker, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: Bepaling van antistoffen tegen biological na 1 jaar.

Onderzoeksvariabelen: Diverse variabelen zullen worden geevalueerd; deels worden deze technieken nog ontwikkeld. Het gaat om serologische, cellulaire, immunologische en genetische markers.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

1. secundaire non-response
2. geneesmiddel-gerelateerde potentieel immunologisch gemedieerde bijwerkingen.

Onderzoeksvariabelen: Diverse variabelen zullen worden geevalueerd; deels worden deze technieken nog ontwikkeld. Het gaat om serologische, cellulaire, immunologische en genetische markers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De introductie van biologicals heeft geleid tot een grote vooruitgang in de

zorg voor RA. Inmiddels is er een licentie voor 9 biologicals voor de behandeling van RA. Desondanks, falen patienten frequent op een biological en is minder dan 50% van de patienten is nog op het medicijn na 5 jaar. Het falen kan zowel een primaire als secundaire oorzaak hebben. Het feit bestaat dat het lage level van respons niet overeenkomt met de verwachtingen vooraf. Een van de oorzaken van het falen op een biological is de ontwikkeling van anti-drug antilichamen (ADAb) in sommige patienten. ADAb kunnen zorgen dat de effectiviteit van biologicals vermindert door het neutraliseren van het biological of het veranderen van de klaring. Tevens lijken ze geassocieerd met biological-specifieke hypersensitiviteits reacties. Het voorspellen en voorkomen van anti-drug (AD) immunisatie is belangrijk voor goede patientenzorg, maar is ook belangrijk in de ontwikkeling van biologicals. Daarnaast spelen verscheidene factoren (patient, ziekte of product gerelateerd) waarschijnlijk een rol bij het risico op biological immunogeniciteit. Daarom kan de immunogenetische component alleen bestudeerd worden in humane studies. Daarnaast is de nadruk geplaatst op het optimaliseren van assays die ADAb response detecteren.

Deze prospectieve studie zal de aanwezigheid van ADAb bepalen, door middel van gestandariseerde en gevalideerde assays en cellulaire, genetische en moleculaire parameters in RA patienten die behandeld zijn met adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab of tocilizumab om zo het mechanisme van de immunogeniciteit te bekijken. Patient-gerelateerde factoren die mogelijk een patient predisponeren tot een immuunrespons zullen meegenomen worden: onderliggende ziekte, genetische achtergrond, immuunstatus (inclusief immuungemedieerde therapie en dosisschema).

Nieuwe benaderingen om anti-drug lymfocytenrespons te karakteriseren zullen worden getest in patientenmateriaal (DNA, RNA, serum, PBMC).

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOEL

- het vinden van vroege biomarkers binnen 3 maanden na start van therapie met een biological, waarmee immunisatie, binnen 1 jaar, tegen het biological voorspeld kan worden.

SECONDAIRE DOELEN

- Het analyseren van de correlatie tussen immunisatie tegen een biological en hypersensitiviteits reacties en verlies van respons
- Het analyseren van de correlatie tussen immunisatie tegen een biological en bloedspiegel van het biological
- Het analyseren van de correlatie tussen biological spiegels en hypersensitiviteits reacties en verlies van respons
- Het identificeren van moleculaire en cellulaire biomarkers geassocieerd met de ontwikkeling van ADAb
- Het vinden van een voorspellende biomarker die immunisatie tegen een biological voorspelt voordat behandeling met een biological gestart wordt

- Het vinden van een immunologisch marker bij patienten voor ADAb ontwikkeling

Onderzoeksopzet

Dit is een explorerende multicenter studie in een prospectief cohort van RA patienten. Er zullen 4 landen met in totaal ongeveer 25 tot 50 centra deelnemen. Er vinden 6 geplande studievisites plaats. De visites zullen worden vericht volgens standaard klinische bezoeken met additionele bloedafnames.

Duur studie per patient

- Screening: van 1 tot 4 weken vooraf
- Sampling periode(s) : hetzelfde voor alle vier de biologicals
 - M-5 to D0 (Screening)
 - M0/W0/D0 (Baseline)
 - M1/W4 $\pm$ 2W
 - M3/W12 $\pm$ 2W
 - M6/W26 $\pm$ 2W
 - M12/W52 $\pm$ 4W
- End-of-study: Op W52 na alle geplande studie procedures (e.g. bloedafname) en na overeenstemming van de investigator of sub-investigator
- Totale studieduur: 52 weken

Inschatting van belasting en risico

Gezien het feit dat de biologicals voorgeschreven worden door de behandelend arts is deze studie geen interventie trial. Daarom zullen de pre-screening voor start van biological therapie en vervolgafspraken mbt de veiligheid van de biological gedaan worden volgens nationale richtlijnen voor biologicals. De behandelend arts is hier verantwoordelijk voor.

De procedures van deze studie:

1. klinische data verzamelen
2. bloedafname voor verdere studie analyses

Bloedafname heeft een relatief laag risico op adverse reactions. Aangezien deze studie een klein risico heeft op adverse reactions verwachten wij niet dat er tijdens deze studie serious adverse reactions op zullen treden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

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)

- Mannelijke en vrouwelijke patienten ouder dan 18 jaar gediagnostiseerd met reumatoide artritis volgens de 2010 ACR/EULAR criteria
- Patienten bij wie de behandelend arts besloten heeft om te starten met (volgens de normale gang van zaken mbt de marketing autorisatie en onafhankelijkheid van toegang tot deze studie):
 - Adalimumab, etanercept, infliximab, infliximab biosimilar, rituximab OF tocilizumab gegeven in de eerste lijn of na falen op een andere biological. Indien de patient eerder rituximab behandeling ontvangen heeft, is inclusie mogelijk als het laatste rituximab infuus minstens 12 maanden geleden heeft plaatsgevonden of,
 - De subcutane vorm van tocilizumab, zowel als eerste lijn of na switch van tocilizumab intraveneus, is toegestaan.
- Geschreven informed consent voor aanvang van de studie-gerelateerde procedures.
- Pt dient verzekerd te zijn en/of volgens de aanbevelingen van de nationale wetgeving mbt biomedische wetenschap.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onder elke vorm van administratieve of legale supervisie.
- Patienten die voorafgaand behandeld waren met rituximab in de afgelopen 12 maanden.
- Aandoeningen/Situatie zoals:
 - Patienten met een aandoening/bijkomende ziekte waardoor zij niet te beoordelen zijn voor het primaire eindpunt
 - Patienten die bijkomend medicatie dienen te gebruiken welke invloed heeft op het primaire eindpunt
 - Patienten waarbij het niet mogelijk is om protocol-specifieke interventies te ondergaan (bloedafname)
 - Patient is de Investigator of sub-investigator, onderzoeks assistent, apotheker, studie coordinator, ander staflid of familielid en derhalve direct betrokken bij het onderzoek
 - Niet cooperatieve patient of een aandoening/situatie waardoor de patient mogelijk non-compliant wordt voor studie gerelateerde procedures
- Zwangerschap of vrouwen die borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-06-2014

Aantal proefpersonen: 250

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2015
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
CCMO	NL45802.018.13