

Vroege fase ontwikkeling van anti-stoffen tegen biologicals in reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 21-04-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair doel: Identificeren van het cellulaire mechanisme achter vroege ADA productie gerelateerd aan humorale responsen tijdens de eerste 3 maanden van biological behandeling. Secundaire doel:- Identificeren van het affiniteitsmatuëringsproces in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43545

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

vroege ADA

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ABIRISK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antistoffen, Biologicals, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: immunisatie van anti-drug specifieke B-cellen tegen de biological gedefinieerd door de aanwezigheid van ADAb tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met een biological.

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

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat:

- B-cel receptor (BCR) repertoire analyses van anti-drug specifieke B-cellen
- Fingerprints van anti-drug specifieke B-cel klonen en clonale evolutie over tijd
- Karakterisatie van anti-drug specifieke B-cel klonen (fenotype en receptor karakteristieken)
- Kwantificatie van ADAb at W0, W1, W2, M1, M3, M6 en M12
- Drug levels

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

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 10 biologicals voor de behandeling van RA. Desondanks, falen patiënten frequent op een biological en is minder dan 50% van de patiënten 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 patiënten. ADAbs 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.

Humorale responses tegen antigenen beginnen met korte-termijn intensieve antilichaam productie en wordt gecontinueerd door de ontwikkeling van lange-termijn geheugen immunogeniciteit. Antilichaam-producerende plasmablasten kunnen gedetecteerd worden in het perifere bloed voor enkele dagen (5 tot 10) na blootstelling aan een antigeen. Ze circuleren naar het beenmerg waar ze zich ontwikkelen tot langlevende geheugen B-cellen. Dankzij het proces van affiniteitsmaturing zijn geheugen B-cellen specifiek en efficiënter in het herkennen van een antigeen in vergelijking met plasmablasten. Met als gevolg dat tijdens als ze een tweede keer in aanraking komen met het antigeen de antilichaam respons gedreven door geheugen B-cellen sneller, sterker en specifiek is.

Het is aangetoond dat geheugen B-cellen gericht op een antigeen klonaal gerelateerd kunnen zijn met plasmablasten die aanwezig zijn in het perifere bloed enkele dagen na blootstelling aan het antigeen, gebaseerd op de B-cel receptor (BCR) sequentie. Door het analyseren van de mutaties die optreden in de plasmablast BCR sequentie in vergelijking met de BCR sequentie van de geheugen B-cel is het mogelijk om het proces van affiniteitsmaturing te volgen. Hetzelfde is andersom aangetoond: plasmablasten die gegenereerd worden tijdens de secundaire humorale respons kunnen klonaal gerelateerd zijn aan geheugen B-cellen die al voorafgaand aan de tweede blootstelling aanwezig waren.

Om een (vroeg) predictiemodel voor immunogeniciteit te ontwikkelen is het noodzakelijk om te weten welke vroege markers van immunogeniciteit aanwezig zijn en hoe de immunogeniciteit zich ontwikkelt. Door het sequencen van de BCR

van de anti-drug specifieke plasmablasten en geheugen B-cellen die gevormd worden na biological toediening kunnen we overeenkomende eigenschappen die de biological immunogeniciteit karakteriseren identificeren. Gebaseerd op deze overlappende immunogeniciteiteigenschappen hopen we uiteindelijk te kunnen voorspellen welke patienten zullen responderen voordat gestart wordt met therapie of op zijn minst nadat de eerste toediening plaats heeft gevonden.

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 een biological 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

Primair doel: Identificeren van het cellulaire mechanisme achter vroege ADAb productie gerelateerd aan humorale responsen tijdens de eerste 3 maanden van biological behandeling.

Secundaire doel:

- Identificeren van het affiniteitsmaturingproces in ADAb specifieke plasmablasten en geheugen B-cellen
- Identificeren van cellulaire biomarkers geassocieerd met de ontwikkeling van ADAb op elk willekeurig moment in de behandeling

Onderzoeksopzet

Prospectief cohort in patiënten met reumatoïde arthritis (RA).

De totale duur van de studie is 4 jaar, inclusief 36 maanden inclusieperiode en 12 maanden voor studiedeelname

Duur studie per patiënt

Sampling periodes zullen hetzelfde zijn voor alle biologicals

1. M0/W0/D0 (Baseline)

2. W1 ± 1D

3. W2 ± 1D

4. M1/W4 ± 2D

5. M3/W12 ± 2W

6. M6/W26 ± 2W

7. M12/W52 ± 4W

- End-of-study : op W48-W56 na alle geplande studieprocedures (bloedafname) en na overeenstemming van de investigator of sub-investigator

- Totale studie duur: 48 tot 56 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)

- Manlijke en vrouwelijke patiënten, ouder dan 18 jaar, gediagnosticeerd met reumatoïde artritis volgens de 2010 ACR/EULAR criteria
- Patiënten bij wie de behandelend arts besloten heeft om te starten met een biological (volgens de normale gang van zaken mbt de marketing autorisatie en onafhankelijkheid van toegang tot deze studie).
- Geschreven informed consent voor aanvang van de studie-gerelateerde procedures.
- De patiënt 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)

- Behandeling met dezelfde biological (eerder gebruik van andere biologicals is toegestaan).
- Geincludeerd in een ander studieprotocol.
- Onder elke vorm van administratieve of legale supervisie.
- Aandoeningen/Situaties zoals:
 - Patiënten met een aandoening/bijkomende ziekte waardoor zij niet te beoordelen zijn voor het primaire eindpunt
 - Patiënten waarbij het niet mogelijk is om protocol-specifieke interventies te ondergaan (bloedafname)
 - Patiënt is de Investigator of Sub-investigator, onderzoeks-assistent, apotheker, studie-coördinator, ander staflid of familielid en derhalve direct betrokken bij het onderzoek.
 - Niet coöperatieve patiënt of een aandoening/situatie waardoor de patiënt mogelijk non-compliant wordt voor studie-gerelateerde procedures.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-09-2016
Aantal proefpersonen:	280
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Eerste indiening
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	NL55822.018.15