

In vitro testen van de werking van kandidaat geneesmiddelen voor oncologische en immuungerelateerde aandoeningen op humane bloedcellen

Gepubliceerd: 16-07-2015 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Primair doel: In vitro testen van de capaciteit van kandidaat geneesmiddelen om specifiek de signaaltransductie van het target te remmen in het milieu van volledig humaan bloed.

Secundair doel: In vitro testen of de kandidaat geneesmiddelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47365

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vitro testen van nieuwe kandidaat geneesmiddelen

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Auto-immuunziekten
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

auto-immuun ziekten, Kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Farmacologie

Overige ondersteuning: Acerta Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: humane bloed cellen, in vitro effectiviteit, kinase remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Volledig bloed en gezuiverde witte bloedcellen worden in vitro met of zonder aanwezigheid van de kandidaat geneesmiddelen gestimuleerd. Het percentage van de remming in aanwezigheid van de kandidaat geneesmiddel zal bepaald worden.

Remmers met een hoge effectiviteit en selectiviteit zullen geselecteerd worden voor verdere testen in diermodellen en uiteindelijk in klinische studies.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acerta Pharma ontwikkelt covalent bindende kinase remmers voor de behandeling van humane ziekten waaronder kanker en auto-immuunziekten. Ons target is de signaaltransductie van abnormale immuun cellen die de ziekte veroorzaken. Voor het succesvol ontwikkelen van dit type geneesmiddel is het cruciaal dat de kinase remmer specifiek, selectief en actief is voor zijn target. (Barf T et al. 2012)

De meest geschikte in vitro methode om te bepalen welke kandidaat geneesmiddelen verder te ontwikkelen, is bekijken wat voor effect deze hebben op humane bloedcellen in volledig bloed (Covey TM et al. 2010). Het is belangrijk om in volledig bloed te testen, omdat componenten van het bloed zoals plasma-eiwitten mogelijk niet-specifiek aan de kandidaat geneesmiddelen binden. Niet-specifiek binden kan de potentie en efficiëntie aanzienlijk

reduceren. Verder word door de aanwezigheid van alle typen bloed cellen ook rekening gehouden met een mogelijke effect door interactie tussen verschillende cellen. Om het effect van de componenten van het bloed te kunnen analyseren, testen wij de kinase remmers ook op gezuiverde witte bloedcellen en vergelijken met de resultaten in volledig bloed.

Wij hebben op deze manier al met succes een remmer voor de Bruton's tyrosine kinase (Btk) getest. Onze collega's in San Carlos (Californië) hebben aangetoond, dat er bij ons kandidaat geneesmiddel ACP-196 sprake is van minder effectiviteitsverlies door niet-specifiek binden, dan bij andere geneesmiddelen met dezelfde target (Covey TM et al. 2015). Dat betekent dat er een lagere dosis nodig is om het gewenste klinische effect te bereiken en daardoor word het risico van bijwerkingen door off-target effecten verlaagd. The test met volledig humaan bloed is een enorm waardevol werktuig voor selectie van stoffen en helpt dus de behoefte aan in vivo studies sterk te reduceren. Om deze reden willen wij de effectiviteit van onze nieuwe kandidaat geneesmiddelen verder optimaliseren en deze methode ook op locatie van Acerta Pharma in Oss/Nederland uitvoeren.

Wij kiezen voor gezonde vrijwilligers voor bloed donatie als deelnemers aan deze studie, omdat wij de kandidaat geneesmiddelen op normaal bloed willen testen.

Referenties:

Barf T and Kaptein A: Irreversible Protein Kinase Inhibitors: Balancing the Benefits and Risks. 2012 J Med Chem 55:6243-6262.

Covey TM, Putta S, Cesano A: Single cell network profiling (SCNP): mapping drug and target interactions. 2010 Assay Drug Dev Technol 8(3):321-343

Covey TM, Barf T, Gulrajani M, Krantz F, van Lith B, Bibikova E, van de Kar B, de Zwart E, Hamdy A, Izumi R, Kaptein A: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. 20 April 2015, Annual Meeting American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 259

Doel van het onderzoek

Primair doel: In vitro testen van de capaciteit van kandidaat geneesmiddelen om specifiek de signaaltransductie van het target te remmen in het milieu van volledig humaan bloed.

Secundair doel: In vitro testen of de kandidaat geneesmiddelen ongewenste effecten op andere eiwitten en humane bloedcellen hebben in het milieu van volledig humaan bloed.

Onderzoeksopzet

Maximaal 50 milliliter bloed zal worden afgenomen bij gezonde vrijwilligers. Er is geen verdere ingreep nodig. Het bloed zal naar het laboratorium van Acerta Pharma in Oss (Nederland) worden gestuurd en voor in vitro testen worden gebruikt, zodat de bovengenoemde doelstellingen kunnen worden bereikt.

Hoe vaak wij vers humaan bloed nodig hebben, is afhankelijk van het aantal kandidaat geneesmiddelen dat wij moeten testen. Alleen kandidaat geneesmiddelen die aan preselectie criteria zoals goede binding in biochemische testen en relevante cel lijnen voldoen, zullen op hun effecten in volledig bloed worden getest.

Wij verwachten 10-20 kandidaat geneesmiddelen per jaar te zullen testen. Daarom zullen tests en daarmee bloedafnames hooguit één keer per maand nodig zijn.

Stoffen zullen eerst in volledig bloed en gezuiverde witte bloedcellen van één donor getest worden. Remmers met een hoge effectiviteit en selectiviteit, die dus potentiële kandidaten voor klinische ontwikkeling zijn, zullen worden getest op bloed van tot aan vier verschillende extra donors.

Inschatting van belasting en risico

De testen in deze studie worden alleen in vitro uitgevoerd. Het enige risico dat de vrijwilligers lopen is gerelateerd aan de bloedafname en dus minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Industrielaan 63
Oss 5349AE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Industrielaan 63
Oss 5349AE
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)

Gezond

18 t/m 65 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet gezond

Gebruik van voorgeschreven medicijn 1 week voor bloodafname

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-09-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	NL53607.028.15