

Evalueren van de veiligheid van oncologische immuuntherapie bij versnelde infusietijden; een observationeel prospectief onderzoek

Gepubliceerd: 17-03-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518878-14-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het bepalen van de incidentie en classificatie van infusiegerelateerde/overgevoelighedsreacties die per...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51857

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MINUTE

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, longkanker, melanoom onder andere

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biologische geneesmiddelen, Immunotherapie, Versnelde infusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Patiëntparameters:

- Gewicht
- Hoogte
- Lichaamsoppervlak (m²)
- Geslacht
- leeftijd
- Stadium van ziekte
- Kankertype

Behandelingsparameters:

- Behandeling met

Nivolumab/ipilimumab/Durvalumab/Bevacizumab/Atezolizumab/Trastuzumab

- Dosering
- Infusiesnelheid
- Aantal infusies en behandelingscyclus
- Ontwikkeling van IRR
- Beheer van IRR
- Infusiecyclus waarbij IRR wordt waargenomen
- Graad van IRR

Secundaire uitkomstmaten

Standaard laboratoriumgegevens voor elk mAb volgens elk mAbs standaard protocol

Werkzaamheid van de behandelingsparameters (gemeten tot het einde van de studie):

- Aantal behandelingen nodig
- Overlijden
- remissie
- progressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

limmunotherapie-mAbs zijn zeer effectief, maar kunnen ook infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Het optreden van deze reacties varieert sterk tussen mAbs. Combinatietherapie met andere geneesmiddelen heeft wel invloed op de kans op een infusiereactie tijdens een cyclus. De meeste mAbs laten een afname zien in de incidentie van IRR's, maar sommige mAbs laten een toename zien in de incidentie van IRR's bij volgende toedieningen. Een hogere infusiesnelheid is geassocieerd met een grotere kans op een reactie. Infusiegerelateerde reacties worden gespecificeerd met behulp van de definitie van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-criteria voor: infusiegerelateerde reactie. Een infusiereactie begint gewoonlijk binnen 30 tot 120 minuten na aanvang van de toediening.

Het mechanisme van de infusiegerelateerde reacties is niet concentratieafhankelijk, maar wordt meestal veroorzaakt door cytokineafgifte, veroorzaakt door binding van het mAb aan de doelcel. op deze manier komen cytokinen vrij in de bloedsomloop en veroorzaken symptomen.

Er kunnen verschillende maatregelen worden genomen om de infusiegerelateerde reacties te beheersen, zoals een geleidelijke verhoging van de dosering in de loop van de behandeling, het afbouwen van de infusietijd (bijvoorbeeld 90-60-30 minuten), of het gebruik van een voorbehandeling met antihistaminica en corticosteroïden. Vanwege de mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties hebben

alle mAb's beperkingen op hun infusiesnelheid, meestal bepaald tijdens registratieonderzoeken. Uit eerder onderzoek is echter bekend en farmacologisch te verwachten dat de infusietijden kunnen worden verkort. Bijvoorbeeld bevacizumab in 10 minuten had gelijkwaardige incidentie in IRRs vergeleken met bevacizumab in 30 minuten

Op basis van deze informatie verwachten we dat mAbs in een kortere tijd kunnen worden toegediend (tot ongeveer 10 -15 minuten per mAb% van de huidige infusietijd). De voordelen zijn de kortere ziekenhuisbezoeken voor patiënten, kosteneffectieve thuisbehandeling en natuurlijk de tijdwinst voor patiënten en verpleegkundigen en tot slot grotere capaciteit op de dagopvang. In Gil et al.5 leidde een verkorting van de infusietijd tot 10 minuten voor alleen Bevacizumab voor slechts 73 patiënten tot $\approx 17.960,30$ verpleegkundige capaciteit per jaar. Ook de wachtlijst voor de afdeling Dagopvang Ziekenhuis Oncologie waar deze infusies werden uitgevoerd werd verlaagd. Hierom zou de capaciteit van dag verpleegkundige afdeling worden vergroot.

Er wordt gesuggereerd dat mAb's worden gedoseerd aan de bovenkant van hun dosis-responscurve-38. Dit zou verklaren waarom het moeilijk is om een ** PK-PD-relatie vast te stellen. Aangezien deze medicijnen structureel 'over' gedoseerd worden, zou het mogelijk zijn om verschillende strategieën aan te passen om de dosering te optimaliseren. De dosering van veel monoklonale antilichamen is momenteel gebaseerd op een vast doseringsschema, veelal gebaseerd op Body Surface Area (BSA). Geoptimaliseerde dosering kan mogelijk de hoeveelheid infusies met de monoklonale antilichamen verminderen, waardoor de (hoge!) kosten van de behandeling aanzienlijk dalen. Een ander punt is dat het rekken van de doseringsintervallen is. Omdat de verlenging van deze dosisintervallen zou kunnen leiden tot optimalisatie van de tijd die de patiënt in het ziekenhuis voor infusie doorbrengt, waardoor de kwaliteit van leven verbetert. Dit zou ook leiden tot een lastenverlichting voor de oncologische dagopvang in Isala

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518878-14-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het bepalen van de incidentie en classificatie van infusiegerelateerde/overgevoelighedsreacties die per geneesmiddel zijn gemeld met behulp van de definitie van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-criteria voor: infusiegerelateerde reactie tijdens versnelde infusie van mAbs, vergeleken met historische overeenkomende cohorten.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van de intra- en interindividuele variatie in plasmadalspiegels van de bestudeerde mAbs.

- Patiënt gerapporteerde ervaringen met de verkorte infusietijden.
- Gezondheidseconomische evaluatie van de interventie

Onderzoeksopzet

De studie omvat een observationele, verkennende, prospectieve studie om aan te tonen of het verkorten van de infusietijden voor patiënten die nivolumab, pembrolizumab, trastuzumab, ipilimumab, durvalumab, atezolizumab of rituximab gebruiken, geassocieerd blijft met een acceptabel veiligheidsprofiel.

De observationele prospectieve studieleanalyse van de medische dossiers van demografische gegevens, het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker, bijwerkingen en laboratoriumparameters worden verzameld tot het einde van de behandeling, overlijden of huidige tijd voor patiënten.

De studie is opgezet in twee delen. In deel A worden nivolumab, ipilimumab en pembrolizumab bestudeerd in drie geneesmiddelspecifieke cohorten. Elk geneesmiddelspecifiek cohort bestaat uit een inlooptgroep met 15 proefpersonen en een uitbreidingsgroep met nog eens 82 proefpersonen. Er worden 15 proefpersonen geïncludeerd, rekening houdend met uitval door bijvoorbeeld ziekte progressie waardoor behandeling wordt gestaakt. In elk geneesmiddelspecifiek cohort zullen in totaal 97 proefpersonen worden opgenomen.

Veiligheidsevaluaties zullen ten minste na voltooiing van elke inlooptgroep (n=15) worden uitgevoerd. De evaluaties zullen worden uitgevoerd door een onafhankelijke institutionele veiligheidsraad.

Elke uitbreidingsgroep mag pas starten na goedkeuring van de institutionele veiligheidsraad.

In deel B zullen 5 aanvullende geneesmiddelen worden bestudeerd in 5 geneesmiddelspecifieke cohorten, op voorwaarde dat er geen ernstige bijwerkingen zijn opgetreden in deel A, gedefinieerd als niet meer dan 2 proefpersonen die een infusiegerelateerde reactie van graad 2 of hoger ondervonden. De geselecteerde geneesmiddelen zijn bevacizumab, trastuzumab, durvalumab en atezolizumab, en rituximab.

Net als in deel A bestaat ook in deel B elk geneesmiddelspecifiek cohort uit een inlooptgroep van 10 proefpersonen (15 proefpersonen geïncludeerd, rekening houdend met uitval) en een uitbreidingsgroep van nog eens 82 proefpersonen. In elk geneesmiddelspecifiek cohort zullen in totaal 97 proefpersonen worden opgenomen.

Onderzoeksprocedure per patiënt

Patiënten beginnen met standaardzorg. Standaardzorg is 100% van de infusietijd zoals aanbevolen door de SMPC. Het doel van deze periode is patiënten te identificeren die IRR's ontwikkelen en te voorkomen dat ze doorgaan met de interventieprocedure. Patiënten kunnen doorgaan als tijdens de standaardbehandeling geen IRR van graad 2 of hoger is opgetreden. Voordat we doorgaan naar de interventieperiode van de studie, evalueren we de veiligheid,

aangezien tijdens de interventieperiode de infusietijden worden verkort volgens tabel 9.

Tijdens de interventieperiode worden de infusietijden verkort zoals vermeld in tabel 9. Tijdens elke cyclus wordt de SMPC-infusietijd met 50% verkort, tot een minimale infusietijd van 10 minuten. Als patiënten IRR ervaren tijdens het interventiegedeelte, worden ze per protocol behandeld voor de IRR en uitgesloten van het onderzoek.

Alle patiënten worden 30 minuten na voltooiing van de infusie gedurende het volledige verloop van het onderzoek geobserveerd.

Voor de beoordeling van de farmacokinetiek van de verschillende mAb's zullen bloedmonsters worden genomen tijdens cyclus 2 tot 4. Monsters zullen worden genomen vóór de start van de volgende infusie en tijdens 1 gift wordt er een topspiegel afgenomen na infusie.

Dit wordt gedaan om de C_{max}-waarden en de klaring van elk geneesmiddel te bepalen. Tijdens de andere cycli wordt geen extra bemonstering uitgevoerd. Bioanalyses zullen worden uitgevoerd met een gevalideerde methode in het laboratorium van de apotheek van het LUMC.

Inschatting van belasting en risico

De risico-batenanalyse:

De mogelijke risico's van deze studie zijn aanvullende bloedafname en infusiereacties die kunnen optreden als gevolg van versnelde immunotherapiecycli. De kans op overmatige schade is nihil, daarom wordt het beschouwd als een onderzoek met een laag risico, aangezien de IRR bij normale therapie laag is en patiënten die vatbaar zijn voor IRR niet in de studie worden opgenomen. De bloedmonsters die voorafgaand aan de infusie worden genomen, mogen geen overmatige belasting zijn, aangezien er geen extra aderpunctie nodig is. Voor het extra bloedmonster worden afgenomen om de C_{max}-waarden en de klaring van elk geneesmiddel te bepalen. Voor het verkrijgen van deze bloedmonsters is een extra venapunctie nodig. Deze zijn geen buitensporige last.

Groepsverwantschap:

De groep patiënten die oncologische immunotherapie krijgt, is verwant aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dr. van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dr. van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Start behandeling, of al reeds behandeld met, nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab, durvalumab, atezolizumab, trastuzumab en of bevacizumab.
- 18 jaar of ouder
- Geen historie met verhoogde ziektegevoeligheid voor immunologische reacties
- Patient is in staat en bereid om het informed consent form te ondertekenen voor start van de screening evaluatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Andere onderzoeksmedicatie binnen 4 weken van start onderzoek
Inclusie in ander onderzoek
Patienten die doseringen ontvangen die ander zijn dan standaard protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2023

Aantal proefpersonen: 0

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: HERCEPTIN

Generieke naam: Trastuzumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: KEYTRUDA

Generieke naam: Pembrolizumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: OPDIVO

Generieke naam: Nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TECENTRIQ
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	YERVOY
Generieke naam:	Ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2024-518878-14-01
EudraCT	EUCTR2022-003669-39-NL
CCMO	NL83071.075.22