

Immuun-gerelateerde reumatologische adverse events.

Data verzameling van patiënten met kanker om reumatische adverse events te evalueren in patiënten behandeld met immuuncheckpoint inhibitors.

Gepubliceerd: 27-12-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516631-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De evaluatie van reumatologische adverse events na ICI therapie, specifiek incidentie, behandeling, response op behandeling,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54205

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IRRAE-studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Reumatologische bijwerkingen bij therapie

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: CCA funding a.i.o. 50%, EU COFUND 50% a.i.o., Het onderzoek wordt heden voorgefinancierd door de Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum. Echter, tijdens de looptijd van de studie zullen aanvullende sponsors worden geworven via "grant proposals". Zodra deze wervingsactie succesvol is, zal dit worden aangegeven. Uitvoering van onderzoek blijft hierbij haalbaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuun checkpoint inhibitors, Immuun gerelateerde reumatologische adverse events, IRRAE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het samenstellen van een volledige dataset van R-irAE en immuun-gerelateerde artritis, inclusief incidentie (uitgedrukt als odds-ratio(OR), relatief risico (RR) en progressie vrije overleving (PFS)), (tijd tot) diagnose, behandeling van genoemde R-irAE's inclusief type, duur, intensiteit en uitkomsten van zowel de adverse event en functionele resultaten. Aanvullende data aangaande ziekte specifieke serologische markers en algemene inflammatoire serologie zal ook worden geïnccludeerd, net als kwaliteit van leven evaluaties middels gestandaardiseerde vragenlijsten.

Secundaire uitkomstmaten

Immunohistologische fenotype (bepaald in bloed, synoviale vloeistof en synoviaal weefsel) van patiënten die artritis irAE hebben, vergeleken met patiënten welke klassieke reumatoïde artritis hebben ontwikkeld en patiënten die geen irAE's hebben ontwikkeld tijdens of na behandeling met ICI-therapie. Daarnaast kwalitatieve (en eventueel semi-kwantitatieve) evaluatie en

vergelijking van 18F-FDG PET-CT beeldvorming in R-irAE artritis en de novo RA patiënten om de aanwezigheid en biodistributie van inflammatoire activiteit in gewrichten en andere weefsels.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voortgang in systemische antikanker therapie, gebruikmakend van het eigen immuunsysteem door immunotherapie is de gouden standaard geworden in een toenemend aantal oncologische indicaties. Door het blokkeren van immuun checkpoints (PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3) kan T-cel activiteit worden vergroot, waardoor een toegenomen immuun respons. Een belangrijke bijwerking van deze behandeling is een toenemend aantal van immuun-gerelateerde adverse events (irAE's), waarvan sommigen (10-43%) veel overeenkomen met bekende reumatologische ziekten. These adverse events resulteren in pijn en functionele beperkingen in de korte termijn en kunnen potentieel leiden tot permanente schade van specifieke weefsel in het geval van langdurige/reactiverende ontstekingsactiviteit met significante afname van kwaliteit van leven (QoL). Wegens de relatief recente toename van klinisch gebruik van deze behandeling ontbreken huidige diagnostisch en klinisch onderzoek met resulterende richtlijnen. Deze studie zal daarom proberen een brede variatie aan diagnostische, klinische en behandelingsdata.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516631-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De evaluatie van reumatologische adverse events na ICI therapie, specifiek incidentie, behandeling, response op behandeling, baseline en daarop volgende serologie (algemeen en symptoom specifiek), in combinatie met kwaliteit van leven beoordeling en symptoom specifieke vragenlijsten in een prospectieve cohort studie in een multicentrum setting.

Onderzoeksopzet

The hoofdstudie bestaat uit 3 cohorten, waarin prospectieve klinische data zal worden verzameld in een multicenter setting, met een substudie bestaande uit nogmaals 3 cohorten (2 subgroepen van de hoofdstudie cohorten en 1 vergelijkende cohort) welke aanvullende evaluatie zullen ondergaan. Specifieke informatie (klinisch, serologisch, beeldvorming, oncologisch en

behandeling-gerelateerd) zal worden verzameld van patiënten welke een reumatologisch immuun-gerelateerd adverse event (R-irAE) ontwikkelen tijdens of na immuun checkpoint inhibitor therapie in een periode van 1 jaar na start van behandeling. Patiënten met en zonder een preexistente reumatologische ziekte zullen verdeeld worden tussen specifieke cohorten. Een gecombineerde database zal worden gecreëerd voor de verzamelde informatie ter voorbereiding van de analyses. Gelijkgestelde data verzameling wordt uitgevoerd bij alle participerende centra met een uitgebreidere dataset welke enkel verzameld zal worden op het hoofdcentrum, Amsterdam UMC (AUMC). Overige aanvullende data aangaande klinische status, beeldvorming, weefsel biopsie en serologie verzameld tijdens klinische zorg zal ook worden geïncludeerd waar beschikbaar. Daarnaast zal een substudie worden uitgevoerd om een specifieke histologische en beeldvormende data in patiënten met artritis als R-irAE te verkrijgen. Deze zullen worden vergeleken met data verzameld bij patiënten met de novo reumatoïde artritis (RA), als vergelijkende cohort. In deze substudie, de immunologische fenotype karakterisering van R-irAE artritis zal verder worden onderzocht middels serologische en histologische evaluatie van synoviaal weefsel samen met 18F-FDG PET-CT beeldvorming. Deze substudie zal enkel patiënten includeren op het AUMC, lokaal of middels verwijzingen van andere deelnemende centra.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen gevraagd worden om vragenlijsten in te vullen of vragen van onderzoekers te beantwoorden, naast een lichamelijk onderzoek en serologische evaluatie. Deze bloedafnames worden gepland om samen te vallen met behandeling-gerelateerde afnames voor en tijdens behandeling. Hierdoor zal er geen aanvullende belasting zijn los van afgifte van maximaal 280ml bloed over de duur van de studie. In de subgroep S2.1 en 3.1 zullen in totaal 15 patiënten een 18F-FDG PET-CT en synoviale biopsie ondergaan. Deze zal waar mogelijk worden gecombineerd met de eerste studiebezoeken of binnen 1 week hiervan. De totale stralingslast per patiënt zal rond 5.4mSv zijn, wat binnen de risico categorie IIb van de IRCP 62 richtlijn valt. Acquisitie van kennis is gericht in het voorkomen of genezen van ziekte. Bijkomende risico's van synoviale biopsie zijn bloeding, langdurige pijn, bloeditstorting en/of zwelling van gewricht (allen <1,5%) na synoviale biopsie. Het verzamelen van deze gegevens (biologisch en immunologisch) over de aart van R-irAE's en specifiek artritis zijn zwaarderweger dan het beschreven lage risico van de PET-CT beeldvorming en synoviale biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Hoofd/subgroep cohort M1/S1:

- ≥ 18 jaar.
- Gediagnosticeerd met oncologische ziekte
- Start immuun checkpoint inhibitor therapie (ICI-therapie) (ICI-therapie gedefinieerd als behandeling met anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA-4 of anti-Lag3, zowel mono- als combinatietherapie)

Hoofd cohort M2:

- ≥ 18 jaar.
- Gediagnosticeerd met oncologische ziekte
- Huidige of recent (< 3 maanden) afgesloten ICI-therapie (zie M1)
- Ontwikkeling van reumatologische adverse event (R-irAE) gediagnosticeerd

door arts door middel van bestaande CTCAE criteria

Hoofd studie cohort M3:

- ≥ 18 jaar.
- Preexistente reumatologische ziekte gediagnosticeerd door reumatoloog.
- Gediagnosticeerd met oncologische ziekte
- Start met ICI-therapie (zie M1)

Subgroep S2:

- Deelname M1 cohort
- Specifiek R-irAE artritis in tenminste 1 gewricht
- Subgroep S2.1:
- Synoviale biopsie technisch mogelijk in aangedaan gewricht

Subgroep S3:

- ≥ 18 jaar
- De novo reumatoïde artritis volgens ACR/EULAR criteria 2010

Subgroep S3.1:

- Synoviale biopsie technisch mogelijk in aangedaan gewricht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdstudie cohort M1:

- Preexistente reumatologische ziekte gediagnosticeerd door reumatoloog
- Eerdere behandeling met ICI-therapie

Hoofd/substudie cohorten M2/S2/S3

- Andere aanwijsbare oorzaak van R-irAE of artritis, niet zijnde ICI-therapie
- Eerdere behandeling met ICI-therapie

Hoofd studie cohort M3:

- Geen cohort-specifieke exclusie criteria
- Eerdere behandeling met ICI-therapie

Subgroep S1:

- Preexistente reumatologische ziekte gediagnosticeerd door reumatoloog
- Ontwikkeling R-irAE (in deze gevallen mogelijk switch naar M2/S2 cohort)

Subgroup S2:

- Geen cohort specifieke exclusie criteria buiten M1 criteria
- PET-groep: Research gerelateerde stralingsbelasting (cumulatief ≥ 5 mSv) in het jaar voorafgaand aan inclusie.

- PET-groep: Zwangerschap of borstvoeding (in vrouwelijke participanten van vruchtbare leeftijd)

Subgroep 2.1

- Eerdere lokale injectie, artroscopie, operatie of andere interventies van geselecteerde artritische gewricht in voorgaande 1 jaar
- Voorgeschiedenis van prothese plaatsing van voor synoviale biopsie gekozen gewricht

Subgroep S3:

- Preexistente reumatologische ziekte
- Voorgaand of huidig gebruik van prednison, DMARD's, of biological behandeling (NSAID/paracetamol toegestaan)

Subgroep S3.1:

- Research gerelateerde stralingsbelasting (cumulatief ≥ 5 mSv) in het jaar voorafgaand aan inclusie.
- Zwangerschap of borstvoeding (in vrouwelijke participanten van vruchtbare leeftijd)
- Eerdere lokale injectie, artroscopie, operatie of andere interventies van geselecteerde artritische gewricht in voorgaande 1 jaar
- Voorgeschiedenis van prothese plaatsing van voor synoviale biopsie gekozen gewricht

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-04-2023
Aantal proefpersonen:	495

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bavencio
Generieke naam:	Avelumab
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:	Libtrayo
Generieke naam:	Cemiplimab
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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2024
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
CTIS	CTIS2024-516631-27-00
EudraCT	EUCTR2021-005613-14-NL
CCMO	NL79290.029.21