

De effecten van rituximab en obinutuzumab op lymfocyt subsets en lymfklieren in SLE patiënten

Gepubliceerd: 16-03-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518965-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoeken van mogelijke verschillen tussen RTX en OBI op de samenstelling van lymfklieren en andere door SLE aangedane...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56559

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rituximab en obinutuzumab in SLE

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Systemische Lupus Erythematosus; SLE

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Roche (Investigator Initiated Study)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lymfklier, Obinutuzumab, Rituximab, SLE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage patiënten met depletie van totaal CD19+ en andere B cellen in het perifere bloed (kwantitatief met behulp van ImmunoSeqanalyse) en lymfeklieren, gedefinieerd als een afname van >2 punten op een 4-punts semi-kwantitatieve schaal. Dit zullen afzonderlijke coprimaire eindpunten zijn. We zullen het verschil in het aantal patiënten met depletie en de mate van depletie volgens deze criteria statistisch testen bij met RTX versus OBI behandelde patiënten

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie tussen depletie van CD19+-lymfocyten (en andere B cellen) in perifeer bloed/weefsel en klinische respons. Depletie (gedefinieerd als een afname van >2 punten op een 4-punts semi-kwantitatieve schaal van CD19+-cellen in de lymfeklier) zal gerelateerd worden aan de klinische respons (gedefinieerd als een >4 punt verbetering in cSLEDAI of enige verbetering in BILAG-2004 score) in een 2x2 chikwadraattoets voor alle 20 patiënten. Verdere secundaire en exploratieve uitkomsten zijn veranderingen in B cellen en geassocieerde (pathogene) T-cel subsets in lymfeklieren en huid van SLE-patiënten in vergelijking met de veranderingen in het perifere bloedcompartiment, analyses om te onderzoeken of verandering in B-cellen en geassocieerde (pathogene) T-cel subsets in weefsels geassocieerd is met klinische uitkomsten en/of bekende serologische biomarkers zoals anti-dsDNA en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een immuungemedieerde ontstekingsziekte (IMID) waarvan de onderliggende cellulaire en moleculaire veranderingen van het immuunsysteem nog niet volledig opgehelderd zijn.

Het blijft dan ook moeilijk om het beloop van de ziekte bij een individuele patiënt te voorspellen. Ook de respons van de patiënt op de behandeling is heterogeen en moeilijk te voorspellen, ondanks de ontwikkeling van een verscheidenheid aan nieuwe en krachtige geneesmiddelen (waaronder de zogenaamde biologicals). Daarom is er een duidelijke behoefte aan de identificatie en validatie van cellulaire en moleculaire biomarkers die nuttige klinische informatie kunnen verschaffen mbt diagnose, classificatie, prognose en behandeling, evenals de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. Biomarkers kunnen worden bestudeerd in verschillende lichaamscompartimenten, waarvan het perifere bloed het meest toegankelijk is. Echter, eerdere studies in RA en andere IMIDs hebben aangetoond dat adaptieve immuunresponsen in andere weefsels zoals de lymfklieren ook een belangrijke rol spelen. Onderzoek naar biomarkers in andere compartimenten van het lichaam, zoals de lymfklieren, zou nieuwe inzichten kunnen opleveren. In 2008 is onze afdeling begonnen met het bestuderen van de vroege pathogenese van inflammatoire artritis in lymfklieren. Sindsdien hebben wij meer dan 100 lymfklierbiopsie procedures uitgevoerd. De procedure wordt goed verdragen en behalve een klein hematoom dat in de meeste gevallen geen behandeling vereist, werden er geen complicaties gezien. In de huidige studie, willen we de effecten van rituximab en obinutuzumab (beiden anti-CD20 therapie) in SLE onderzoeken door de mate van B cel depletie en andere veranderingen van het immuunsysteem die plaatsvinden in de lymfklieren te bestuderen in vergelijking met perifere bloed. Op deze manier kunnen de effecten van rituximab en obinutuzumab op de mate van inflammatie en de veranderingen in het immuunsysteem met elkaar vergeleken worden en tussen lymfeklieren (immuunsysteemorgaan) en het perifere bloed (systemisch).

Hypothese:

- OBI verwijdert CD20+-cellen effectiever uit de weefsels dan RTX
- Klinische behandelingsresultaten bij SLE zijn gerelateerd aan depletie van CD20+-cellen uit de weefsels
- Anti-CD20 therapie resulteert in significante veranderingen in B cellen en geassocieerde (pathogene) T-celsubsets in het weefsel van SLE-patiënten, die kunnen verschillen van de veranderingen die worden waargenomen in het perifere

bloed

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518965-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het onderzoeken van mogelijke verschillen tussen RTX en OBI op de samenstelling van lymfklieren en andere door SLE aangedane organen (huid en/of nieren) en (subsets van) immuuncellen in het bloed. In deze studie willen wij materiaal verzamelen van SLE patiënten voor en na start van behandeling. Bij deze patiënten wordt bloed en een biopsie uit een lymfeklier in de lies afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek. Als er ook sprake van SLE activiteit in de huid of de nier is, dan willen wij deze weefsels ook onderzoeken. Deze laatste 2 weefsels zijn echter optioneel en het nierbiopsie wordt alleen gedaan als dat klinisch geïndiceerd is (eenmalig). Wij hopen door het in kaart brengen van de eventuele verschillen tussen RTX en OBI behandeling op de samenstelling van lymfeklieren en bloed meer inzicht te krijgen in het ziekteproces bij SLE en het effect van deze behandelingen. Deze informatie kan helpen een betere inschatting van de prognose te geven, het effect van de behandeling mogelijk beter voorspellen, en kan uiteindelijk ook leiden tot de ontwikkeling van nieuwe of betere medicijnen voor patiënten met SLE.

Onderzoeksofzet

Patiënten zullen RTX 2x1000 mg + 100mg methylprednisolon of OBI 2x1000 mg + 100 mg methylprednisolon met een twee weken interval krijgen in een niet-geblindeerde klinische studie. Onderzoekers in het laboratorium die patiëntensamples hanteren en analyses uitvoeren, worden geblindeerd voor de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RTX 2x1000 mg versus OBI 2x1000 mg + 100 mg methylprednisolon; twee weken interval

Inschatting van belasting en risico

De patiënt zal 2x een infuus met RTX of OBI krijgen (met een tussenpoze van 2wk). Daarnaast wordt er 2x een naaldbiopsie van lymfeklier in de lies afgenomen en zal er in totaal 4x bloed worden afgenomen (max 94ml). Als er ook sprake is van SLE activiteit in de huid of de nier, dan willen wij deze weefsels ook onderzoeken. Deze laatste 2 weefsels zijn echter optioneel en het nierbiopsie wordt alleen gedaan als dat klinisch geïndiceerd is (eenmalig). Het onderzoek zal het inzicht vergroten in de pathogenetische processen die een rol spelen bij het ontstaan en het voortduren van SLE en het effect van anti-CD20 therapie

hierop. Dit inzicht kan mogelijk leiden tot de identificatie en validatie van nieuwe biomarkers waarmee "personalized medicine" in SLE een stap dichterbij komt. Daarnaast kunnen nieuwe inzichten in de pathogenese leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën of therapeutische strategieën. In dit onderzoek worden obinutuzumab en rituximab vergeleken om te zien of een van beide betere B cel depletie geeft in de weefsels. Gezien het relatief kleine risico op complicaties achten wij dit onderzoek gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

SLE patiënten die:

1. voldoen aan de ACR 1997 en/of SLICC en/of ACR/ EULAR 2019 criteria,
2. een SLEDAI-2K score ≥ 6 hebben
3. tussen 18-75 jaar oud zijn
4. een klinisch dusdanige ziekte-ernst en refractaire ziekte hebben die het starten van off-label anti-CD20 therapie ondersteunt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen om informed consent te geven

Zwangerschap

Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1.73m²)

Eerdere of actieve behandeling met cel-depleterende therapieën, inclusief anti-B-cell therapie, belimumab of andere therapieën in onderzoeksverband in de laatste 3 jaar

Intraveneus cyclofosfamide 90 dagen voorafgaand aan de anti-CD20 therapie

Enig ander niet-biologisch geneesmiddel in onderzoeksverband 30 dagen voorafgaand aan anti-CD20 therapie (of 5 halfwaarde-tijden, welke groter is)

Levend vaccins binnen 30 days voorafgaand aan baseline of gelijktijdig met belimumab

Aanwezigheid van andere ziekte die chronisch of intermitterend immuunsuppressieve behandeling vraagt (bijv. prednisolon bij COPD)

Infecties:

- Gebruik van enige onderdrukkende therapie voor een chronische infectie (zoals tuberculose, pneumocystis, cytomegalovirus, herpes simplex virus, herpes zoster en atypische mycobacteriën)
- Ziekenhuisopname vóór de behandeling van een infectie minder dan 60 dagen voor Dag 0
- Het gebruik van parenterale (IV or IM) antibiotic (anti-bacteriele, antivirale, anti-fungale, of anti-parasitaire middelen) minder dan 60 dagen voor Dag 0

Maligniteit in de laatste 5 jaar, behalve basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid behandeld met locale resectie of carcinoma in situ van de cervix lokaal behandeld zonder aanwijzingen voor metastasen na 3 jaar

Enige andere medische or psychiatrische ziekte waardoor de onderzoeker oordeelt dat de kandidaat niet geschikt is voor het

onderzoek, inclusief aanwijzing voor verhoogd risico op suicide zoals eerder tentamen suicide of suicidaal gedrag in de laatste 6 maanden en/of suicidale gedachten in de laatste 2 maanden danwel waarbij de onderzoeker inschat dat er een reëel suicide risico is

Primaire immunodeficientie, inclusief significante IgG deficiëntie (IgG level < 400 mg/dL) of IgA deficiëntie (IgA level < 10 mg/dL)

Drug of alcohol abusus/afhankelijkheid, huidig of in het laatste jaar

Eerdere positieve HIV test of positieve test bij screening voor HIV

- Hepatitis status:

- Serologisch bewijs voor actieve of doorgemaakte Hepatitis B (HB)

infectie gebaseerd op de resultaten van HBsAg en HBcAb testen:

patienten met positieve HBsAg of HBcAb worden geëxcludeerd

- Positieve test voor Hepatitis C antilichamen

Doorgemaakte anafylactische reactie op parenterale toediening van contrastmiddelen, humane or murine eiwitten or monoclonale antilichamen

Enige andere klinisch relevante abnormale laboratoriumbepaling naar mening van de onderzoeker

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gazyva
Generieke naam:	Obinutuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2024
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

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2024-518965-85-00

EUCTR2022-004335-12-NL

NL83820.018.23