

Een verkennende studie om in vivo, ex vivo en klinische overgevoeligheidsreacties te evalueren na een eerste behandeling met complement-reactogene infusies

Gepubliceerd: 30-08-2024 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstellingen- In vivo complementactivatie evalueren na een eerste behandeling met paclitaxel, liposomaal doxorubicine (Caelyx) of andere complementreactogene verbindingen.- Ex vivo complementactivatie evalueren na incubatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In vivo en ex vivo complementactivatie

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

CARPA, overgevoeligheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complementactivatie, klinische overgevoelighedsreacties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bevat mogelijk, maar niet beperkt tot:

- Complementactiveringsproducten in plasma: C3a, C3d, sC5b9. Zal worden geëvalueerd ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Complementniveaus in serum na ex vivo incubatie: sC5b9

Secundaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen (AE's)
- Bijwerkingen van speciale interesse (AESI's): symptomen van infusie-gemedieerde reacties waaronder:
 - o Blozen
 - o Jeuk
 - o Veranderingen in hartslag en/of bloeddruk
 - o Ademhalingssymptomen (waaronder dyspneu, ongemak op de borst, piepende ademhaling)
 - o Rug- of buikpijn
 - o Maagdarmklachten
 - o Huidreacties (waaronder urticaria)
 - o Angio-oedeem

- o Temperatuurveranderingen
- o Dysgeusia (metaalachtige smaak)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Complementactiveringsgerelateerde pseudoallergie (CARPA) is een type infusiegerelateerde reactie (IRR) waarbij onbedoelde overactivering van het complementsysteem leidt tot symptomen van overgevoeligheid. CARPA wordt vermoedelijk voornamelijk veroorzaakt door de productie van anafylatoxines C3a en C5a, die leiden tot niet-IgE-gemedieerde huidreacties, veranderingen in hartslag en bloeddruk en risico op cardiogene shock.

In vitro onderzoek door Szebeni et al. heeft aangetoond dat CARPA-reacties kunnen worden opgewekt door een verscheidenheid aan verbindingen. Structureel complexe formuleringen zoals liposomen en polyethyleenglycol(PEG)-gelatineerde eiwitstructuren werden echter in het bijzonder in verband gebracht met de inductie van CARPA in vitro. Van paclitaxel, een op oppervlakteactieve stoffen gebaseerd taxaan, is aangetoond dat het CARPA in vitro induceert, wat eerder een effect kan zijn van het oppervlakteactieve excipiëns dan van het werkzame bestanddeel. Daarom is albuminegebonden paclitaxel (Abraxane) ontwikkeld om deze overgevoelighedsreacties te verminderen. Een soortgelijke reactie is beschreven voor Amibosome, de liposomale formulering van amfotericine B. Verder is beschreven dat de gepegyleerde liposomale formulering van doxorubicine (Caelyx) zowel in vitro als in vivo complement activeert. Chanan-Khan et al hebben aangetoond dat een eerste blootstelling aan liposomaal doxorubicine (Caelyx) leidt tot verhoogde niveaus van complement sC5b-9 in vivo, wat werd geassocieerd met het optreden van IRRs. De aanwezigheid van verhoogde spiegels van anafylatoxines C3a en C5a, waarvan gedacht wordt dat ze de CARPA-symptomen veroorzaken, blijft onbekend. De bijdrage van andere complementeiwitten aan de ontwikkeling van klinische symptomen moet ook worden opgehelderd.

De eerste stappen in het ontrafelen van de rol van complement bij infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn gezet. Echter, IRR's in het algemeen, en meer specifiek menselijke in vivo CARPA-reacties, worden nog steeds onvoldoende gerapporteerd en bestudeerd, terwijl de impact van CARPA op deelnemers aan klinisch onderzoek, personeel van klinische locaties en het algemene ontwikkelingsproces van geneesmiddelen aanzienlijk is. Bovendien verstoren infusiereacties de routinezorg ernstig en belasten ze zowel de patiënt als het klinische team. Daarom heeft het Centrum voor Humaan Geneesmiddelenonderzoek zich ingespannen om CARPA-inductie te herkennen en beter te begrijpen. We hebben in vitro challenge-experimenten uitgevoerd,

waarbij serum of plasma wordt geïncubeerd met mogelijk CARPA-reagerende verbindingen in lijn met de aanpak die is voorgesteld door Szebeni et al. Deze ex vivo experimenten kunnen worden gebruikt om potentiële complementactivatie door onderzoeksgeneesmiddelen te evalueren. Bovendien kunnen deze testen ons helpen om een beter inzicht te krijgen in in vivo CARPA reacties door de rol van individuele complementproteïnen in de ontwikkeling van klinische tekenen en symptomen in kaart te brengen. Ten slotte kunnen deze challenge-experimenten verder worden ontwikkeld en gestandaardiseerd met als doel de individuele CARPA-gevoeligheid te beoordelen, met als uiteindelijk doel het risico op CARPA-inductie bij een individu vast te stellen voorafgaand aan in vivo dosering. Of en hoe de ex vivo challenge experimenten zich vertalen naar in vivo inductie van CARPA moet nog worden opgehelderd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- In vivo complementactivatie evalueren na een eerste behandeling met paclitaxel, liposomaal doxorubicine (Caelyx) of andere complementreactogene verbindingen.
- Ex vivo complementactivatie evalueren na incubatie van predosismonsters met paclitaxel of liposomaal doxorubicine

Secundaire doelstellingen

- Het optreden van klinische CARPA-symptomen in relatie tot in vivo complementspiegels evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratief, observationeel onderzoek in meerdere centra om in vivo en ex vivo complementactivatie te evalueren na een eerste behandeling met therapeutische middelen, waaronder liposomaal doxorubicine en paclitaxel. Er zullen maximaal 60 patiënten geïncubeerd worden die voor het eerst behandeld worden met paclitaxel of liposomaal doxorubicine. 60 patiënten zou een relevante steekproefgrootte zijn voor een verkennende studie, aangezien op basis van de beschreven incidentie van klinisch CARPA van 5-10% in de populatie met pre-medicatie, een minimum van 3 klinische voorvallen wordt verwacht. De incidentie van subklinische voorvallen zal naar verwachting ten minste vergelijkbaar zijn, maar waarschijnlijk hoger, aangezien de beperkte hoeveelheid beschikbare literatuur verhoogde complementniveaus beschrijft in afwezigheid van klinische symptomen.

Na elke 15 patiënten zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd, die zal bestaan uit een beoordeling van de volgende relevante voorvallen:

1. Waarneming van klinische CARPA-signalen na de eerste behandeling met complementreactogene middelen, waaronder: Blozen, Jeuk, Veranderingen in hartslag en bloeddruk, Ademhalingssymptomen, Rug- of buikpijn,

Maagdarmsymptomen, Huidreacties, Angio-oedeem, Temperatuurveranderingen, Dysgeusie (metaalsmaak).

2. Waarneming van subklinische tekenen van complementactivering na de eerste behandeling met complementreactogene agentia: na de dosis verhoogde niveaus van complementactiveringsproducten waaronder C3a, C3d en/of sC5b9 in vivo, geëvalueerd ten opzichte van de uitgangswaarde.

Als ≥ 1 voorval optreedt, wordt de studie voortgezet en worden nog eens 15 patiënten geïnccludeerd. In het geval van afwezigheid van een relevant signaal en/of opkomende CARPA-signalen met andere therapeutische verbindingen binnen de studiepopulatie, kunnen extra proefpersonen worden geïnccludeerd. Alle patiënten zullen worden behandeld volgens de lokale behandelingsprotocollen, inclusief eventuele pre-medicatie. Er worden geen wijzigingen aangebracht in de behandelingsstrategie. Patiënten zullen op observationele wijze worden geëvalueerd op symptomen van IRRs. Serum- en plasmamonsters zullen worden verzameld vóór de infusie en op 10 min, 30 min en 1 uur na de start van de infusie. Aanvullende monsters kunnen worden verzameld bij tekenen van IRR buiten de gedefinieerde tijdstippen. Er kunnen ook extra monsters worden verzameld als de duur van de eerste behandeling wordt verlengd (bijvoorbeeld als gevolg van een cold cap-behandeling). De totale duur van de onderzoeksperiode komt overeen met de duur van de behandeling volgens lokale protocollen.

Inschatting van belasting en risico

Het algemene doel van deze studie is om complementactivatie en CARPA-symptomen te bestuderen bij patiënten die worden behandeld met complementreactogene verbindingen om een beter inzicht te krijgen in de mechanismen die betrokken zijn bij humane, in vivo CARPA-inductie. Daarnaast willen we op een verkennende manier de relatie onderzoeken tussen ex vivo complementactivatie in de test en in vivo optreden van CARPA-symptomen. Er kan geen medisch voordeel worden verwacht van deze studie voor de deelnemende proefpersonen.

Er zullen geen wijzigingen worden aangebracht in de behandelingsprotocollen of -strategieën van de geïnccludeerde patiënten. Patiënten zullen tijdens de behandelingsperiode op observationele wijze worden geëvalueerd op tekenen van IRR en zullen een extra intraveneuze canule krijgen om bloed af te nemen voor het doel van deze studie. Er zal ongeveer 110 ml bloed worden afgenomen, wat kan leiden tot een klein ongemak of een blauwe plek, maar naar verwachting geen verdere negatieve gevolgen zal hebben voor de patiënt. Patiënten met een slechte veneuze toegang die flebotomie beperkt of andere aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt mogelijk in gevaar brengen, worden uitgesloten.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

1. Patiënten die een indicatie hebben voor het ontvangen van mogelijk complement reactogene behandelingen (bijv. paclitaxel of liposomaal doxorubicine (Caelyx)) volgens hun klinische behandelprotocol zoals voorgeschreven door hun behandelend medisch specialist. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname kunnen zijn, maar zijn niet beperkt tot, patiënten met borstkanker of eierstokkanker.
2. In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de beperkingen van het onderzoek.

3. In staat zijn om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse of Engelse taal en bereid zijn om te voldoen aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met dezelfde complementreactieve behandeling (bijv. paclitaxel of liposomaal doxorubicine (Caelyx) (bijv. bij herintroductie)
2. Proefpersonen met slechte veneuze toegang die flebotomie beperken.
3. Patiënten met bekende complementdeficiënties.
4. Patiënten die binnen een week na de eerste infusiedag plasma-infusies hebben ontvangen.
5. Elke aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen of een succesvolle voltooiing van de klinische studie door de patiënt zou kunnen verhinderen.
6. Patiënten die chemotherapeutische combinatietherapie krijgen tijdens de onderzoeksperiode (eerste behandelingsdag).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 15-11-2024

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2024

Soort: Eerste indiening

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
CCMO	NL87241.056.24