

Validatie van farmacokinetiek assays voor de bepaling van nivolumab en pembrolizumab concentraties, en hun bezetting van de receptor Programmed death-1 (PD-1) op T cellen .

Gepubliceerd: 27-10-2016 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het hoofddoel van deze studie is om de ELISAs en Flow Cytometry assay verder te ontwikkelen en te valideren met patientbloed (groep A) en restmateriaal (groep B). Bovendien kunnen andere assays ontwikkeld en gevalideerd worden, bijvoorbeeld een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het ontwikkelen van assays voor anti-PD-1 monoklonale antilichamen

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde kanker, Solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker instituut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ELISA, Farmacokinetiek, Immunotherapie, PD-1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische toepasbaarheid van de farmacologische assays testen en zowel de vrije als gebonden concentratie van de anti PD-1 monoklonale antilichamen te testen.

Secundaire uitkomstmaten

Kruisvalidatie van de beschreven assays met andere assays, zoals bijvoorbeeld

LC-MS MS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Programmed cell death protein-1 (PD-1) is een transmembraan immuun checkpoint molecuul welke tot expressie wordt gebracht op T-cellen en pro-B cellen. PD-1 vervult verscheidene anti-inflammatoire functies, zoals de promotie van apoptose van antigeen-specifieke T-cellen en vermindering van activatie van T-cellen. PD-1 bindt twee liganden: PD-L1 en PD-L2. PD-L1 in het bijzonder komt vaak tot overexpressie op veel tumortypen. Anti-PD-1 monoklonale antilichamen zijn in staat om de binding van PD-1 met zijn liganden te verhinderen, en daardoor te voorkomen dat het immuunsysteem geïnhibeed wordt. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapie is op moment één van de meest effectieve immunotherapieën voor verscheidene soorten kanker, zoals niet-kleincellige longkanker, niercelcarcinoom en melanoom. Op moment wordt onderzocht naar voorspellende en prognostische biomarkers. Biomarkers in het perifere bloed welke gemeten worden tijdens routinetests, zoals het aantal lymfocyten, kunnen mogelijk helpen bij de bepaling of een patiënt baat kan hebben bij de behandeling, maar zijn niet specifiek genoeg. Eén biomarker welke veel aandacht

heeft gekregen is de immunologische biomarker PD-L1. PD-L1 expressie is geassocieerd met betere respons op PD-1/PD-L1 behandeling. Hoe voorspellend deze biomarker is, verschilt per tumortype. PD-L1 status heeft een betere voorspellende waarde voor melanoompatiënten dan patiënten met niet-kleincellige long carcinoom. Andere markers, zoals T-cel infiltratie, T-cel receptor clonaliteit, en somatische mutatielast worden op moment ook onderzocht als markers.

Geen enkele marker is in zijn eentje in staat om te voorspellen of patiënten baat hebben bij de PD-1/PD-L1 behandeling. Bijvoorbeeld: negatieve PD-L1 kleuring betekent niet dat patiënten niet op de behandeling reageren.

Combinaties van verscheidene markers zijn nodig om juist die patiënten te selecteren die reageren op de behandeling. Mogelijke individuele biomarkers zijn serum vrij en gebonden geneesmiddel concentraties. Na toediening bind een groot gedeelte van het monoklonale antilichaam aan de target receptoren op de T-cel. Deze bevinden zich voornamelijk in het perifere weefsel en daardoor zal een groot gedeelte van het anti-PD-1 antilichaam niet aan de tumor infiltrerende lymfocyten binden. Het is nog niet bekend of het juist die tumor infiltrerende lymfocyten zijn, of de T cellen in het perifere weefsel die het meest bijdragen aan tumorcel vernietiging. Deze kennis is gebrekkig doordat er geen goed beschreven en gevalideerde assays zijn om anti PD-1 antilichamen te meten, en omdat er gebrek is aan goed beschreven farmacokinetiek- en farmacokinetiek/farmacodynamiek modellen.

Om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van anti-pd-1 antilichamen beter te beschrijven, zijn gevalideerde assays nodig die in staat zijn om routinematig serum concentraties te meten. In ons lab zijn een enzym-linked immuno sorbent assay (ELISA) ontwikkeld om nivolumab en pembrolizumab te meten met commercieel verkrijgbare producten. Hiervoor worden platen eerst gecoat met PD-1, gevolgd door incubatie van de serum samples. Gedurende deze stap bind het antilichaam aan PD-1. Tijdens de wasstap worden alle andere antilichamen verwijderd van de plaat. Vervolgens worden de wells geïncubeerd met anti-humaan IgG4 antilichamen, welke geconjugeerd zijn aan horseradish peroxidase. Tijdens de laatste stap worden de wells geïncubeerd in* enhanced chemiluminescence reagent* welke luminol bevat. Horseradish peroxidase katalyseert de oxidatie van luminol in een product dat licht produceert. Dit signaal wordt gemeten met een ELISA plate reader. Door het sample te vergelijken met een standaard curve kan de concentratie van het antilichaam worden uitgerekend.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om de ELISAs en Flow Cytometry assay verder te ontwikkelen en te valideren met patientbloed (groep A) en restmateriaal (groep B). Bovendien kunnen andere assays ontwikkelt en gevalideerd worden, bijvoorbeeld een Liquid chromatography-mass spectrometry methode.

Onderzoeksopzet

Groep A: Patienten die behandeld worden met nivolumab of pembrolizumab, zullen worden gevraagd om bloed af te staan.

De patienten zullen worden gevraagd bloed af te staan gedurende maximaal 8 kuren. In overleg met patient wordt bepaald hoe vaak (max 128ml), pre dose en aan het einde van de toediening.

Groep B: patienten die vanwege een klinisch geïndiceerde procedure materiaal afstaan (zoals bijv ascites of pleuravocht), worden gevraagd een fractie van dit materiaal te doneren voor dit onderzoek. Tevens wordt er 8ml bloed afgenomen bij deze patienten.

Inschatting van belasting en risico

Groep A: Patienten die behandeld worden met nivolumab of pembrolizumab, zullen worden gevraagd om bloed af te staan tijdens de behandeling.

Hoeveel en wanneer wordt gedaan in overleg met de patient:

- Pre infuus wordt gedaan uit de toedieningsvenflon
- Einde infuus. Hiervoor dient de pt extra geprikt te worden.
- max 128 ml gedurende 8 kuren.

Groep B: Patienten die een procedure ondergaan waar biologisch materiaal wordt afgestaan (vb: ascites) wordt gevraagd een deel van dit restmateriaal te doneren voor dit onderzoek. hier zijn geen extra risico's aan verbonden. Wel wordt 1 extra bloedafname gevraagd (8ml).

Patienten hoeven niet langer te blijven of extra naar het ziekenhuis te komen voor deze studie. Risico is laag: er is kans op een blauwe plek op plaats waar bloedafname is gedaan.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

Patienten met solide tumoren die binnenkort zullen beginnen met nivolumab of pembrolizumab behandeling en bloed willen afstaan en/of restmateriaal willen doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die niet in staat geacht zijn om naar de vervolgspraken te komen.
Patienten die besmet zijn met infecties die niet onder controle zijn, of besmet zijn met HIV.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-06-2017
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL58857.031.16