

Een fase 2 immunoPET-beeldvormingsonderzoek met ZED88082A / CED88004S bij patiënten met grootcellig B-cellymfoom voor en na CD19-gerichte CAR T-celtherapie

Gepubliceerd: 29-03-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstellingen: Het doel is om de distributie van CD8 + T-cellen voor en na CAR T-celtherapie bij de patiënt te bestuderen door middel van ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvorming. We zullen de CD8 + T-cel distributie van voorbehandeling en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51886

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CD8 PET-beeldvormingsonderzoek voor en na CAR T-celtherapie

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Grootcellig B-Cell lymfoom, lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Genentech Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beeldvorming, CAR T, CD8, grootcellig B-cellymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:- Bepalen van de biologische verdeling van de ZED88082A-tracer over het hele lichaam in normale weefsels en tumorlaesies voor en na CAR T-celtherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Beoordeel de veiligheid en dosimetrie ZED88082A / CED88004S opname in de setting van CD19-gerichte CAR T-celtherapie
- Correlatieve expressieanalyse tussen ZED88082A tracer standaard opnamevolume (SUV) -parameters in de tumor, CD8-expressie in tumorbiopsie en respons op CAR T-celtherapie.
- Om correlatieve expressieanalyse uit te voeren tussen SUV-parameters van ZED88082A-tracer in de tumor, CD8-expressie in tumorbiopsie, en SUV-parameters in de tumor en het hele lichaam en CAR T-cel persistentie, piekniveau en CAR T-celfenotype zoals gemeten in het perifere bloed.
- Correlatieve expressieanalyse tussen ZED88082A tracer SUV-parameters in de tumor en graad 1-5 bijwerkingen van CAR T-celtherapie, inclusief cytokine-release-syndroom en neurotoxiciteit.

- Correlatieve expressieanalyse tussen ZED88082A-traceropname in bestraalde versus niet-bestraalde lymfoomlaesies bij patiënten die radiotherapie nodig hebben als overbruggingsstrategie voorafgaand aan CAR T-cel-infusie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) -T-celtherapie heeft het behandellandschap van patiënten met (diffuus) grootcellig B-cellymfoom (LBCL) en andere typen non-hodgkinlymfoom (NHL) veranderd. Patiënten met LBCL die niet reageren op eerstelijnsbehandeling, hebben een terugval binnen 6 maanden (primaïr refractair) of na tweedelijns therapie, hebben een slechte prognose en slechts 6% van deze patiënten hebben een langdurige overleving. De recente resultaten van 3 cruciale onderzoeken met 3 verschillende anti-CD19 CAR T-celproducten die werden toegediend aan patiënten met recidiverende / refractaire (R / R) LBCL, resulteerden in hoge responspercentages en langdurige remissies bij bijna de helft van de patiënten. Helaas reageren sommige patiënten niet op CAR T-cel. Bovendien kan CAR T-celtherapie ernstige bijwerkingen veroorzaken. Daarom zou het van groot belang zijn om te weten of CAR T-celtherapie een immuunrespons opwekt bij een specifieke patiënt. De dynamische lymfoom-micro-omgeving en tumorheterogeniteit hebben daarom aanzienlijke belangstelling gewekt voor het objectiveren van de status van de micro-omgeving in de setting van CAR T-celtherapie, maar het vermogen om veranderingen in de immuunstatus van lymfoom en CAR T-celtherapie te volgen is zeer schaars. De huidige methoden om lymfocyten uit volbloed of biopsieën van heterogene tumoren te volgen, weerspiegelen niet noodzakelijk de dynamische en ruimtelijke informatie die nodig is om immuunresponsen op therapeutische interventie te volgen. Bovendien kunnen deze reacties veranderingen in het hele lichaam veroorzaken in het aantal immuuncellen en de lokalisatie. Moleculaire beeldvorming kan systemische en intratumorale veranderingen van het hele lichaam op niet-invasieve wijze volgen. Het beoordelen van de overvloed en lokalisatie van immuuncellen voor en tijdens de therapie zou het begrip van de dynamiek van immunotherapeutische mechanismen vergroten, met het potentieel om vertaalbare methoden te bieden voor het voorspellen en / of beoordelen van reacties en bijwerkingen. Voor-infusie van CAR-product T-celsubsets met een definieerbaar polyfunctioneel profiel is in verband gebracht met een gunstig resultaat van CAR T-celtherapie bij NHL. Bovendien toonden biopsieën van lymfoomlaesies aan dat de beste responsen na CD19-gerichte CAR T-celtherapie werden opgemerkt bij patiënten bij wie de CAR T-cellen de tumor konden infiltreren en bij patiënten die een hogere expansie van CD3 + / CD8 + CAR T-cellen in perifeer bloed. Het is daarom van groot belang om de verdeling van

CD8 + T-cellen binnen de tumor en elders in het lichaam te bepalen, voor en na CAR T-celtherapie. Niet-invasieve seriële monitoring van het hele lichaam van de lymfoom-immuunrespons op CAR T-celtherapie met behulp van beeldvormende CD8 + cytotoxische T-cellen zou dus belangrijke inzichten kunnen opleveren. RED88822 is een eenarmig anti-CD8-antilichaam, dat CED88004S wordt genoemd wanneer het DFO-geconjugerd is en ZED88082A wanneer het ⁸⁹Zr-gelabeld-DFO-geconjugerd is, dat is ontworpen om PET-beeldvorming van het hele lichaam van CD8 + T-cellen mogelijk te maken. Door ZED88082A / CED88004S-PET-scans uit te voeren voorafgaand aan de behandeling met CAR T-cellen, kan de opname van radioactiviteit in lymfoomlaesies en de normale orgaandistributie worden geëvalueerd en kan ZED88082A / CED88004S-PET in de toekomst dienen als een mogelijk complementair instrument voor de selectie van patiënten en behandelingen. Een tweede ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvorming na CAR T-celbehandeling geeft informatie over systemische en intratumorale veranderingen als reactie op CAR T-celtherapie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Het doel is om de distributie van CD8 + T-cellen voor en na CAR T-celtherapie bij de patiënt te bestuderen door middel van ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvorming. We zullen de CD8 + T-cel distributie van voorbehandeling en CD8 + CAR T-cel tumorinvasie correleren, zoals gemeten door de intensiteit van ZED88082A / CED88004S-PET beeldvorming van positieve laesies.

Secundaire doelstellingen:

- a) Beoordeling van veiligheid en dosimetrie ZED88082A / CED88004S opname in de setting van CD19-gerichte CAR T-celtherapie
- b) De heterogeniteit van ZED88082A / CED88004S tumoropname beoordelen
- c) Om de opname van normaal orgaan ZED88082A / CED88004S te correleren met (ernstige) bijwerkingen (mogelijk) gerelateerd aan CAR T-celbehandeling
- d) Om de opname van tumor ZED88082A / CED88004S te correleren met CD8-expressie van tumor en immuuncel, zoals beoordeeld door een nieuwe gelijktijdige tumorbiopsie
- e) Om de opname van ZED88082A / CED88004S in bestraalde versus niet-bestraalde lymfoomlaesies te correleren bij patiënten die een overbrugging met radiotherapie nodig hebben voorafgaand aan CAR T-cel-infusie.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, single-arm trial ontworpen om de distributie van endogene CD8 + T-cellen bij patiënten met LBCL voorafgaand aan CAR T-celtherapie en na CD19-gerichte CAR T-celtherapie te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze beeldvormingsstudie is het doel om de haalbaarheid van anti-CD8 PET-beeldvorming

te onderzoeken om inzicht te krijgen in de biodistributie van CD8 + T-cellen voor en na CD19-gerichte CAR T-celtherapie in R / R LBCL. Patiënten met R / R LBCL na 2 eerdere therapielijnen zullen standaard zorg CD19-gerichte CAR T-celtherapie krijgen volgens de geschiktheidscriteria zoals opgesteld door de Dutch Immune Effector Cell tumor board.

Inschatting van belasting en risico

Voor deze beeldvormingsstudie moeten patiënten maximaal 4 extra bezoeken aan de kliniek brengen voor screening, om een ZED88082A / CED88004S-injectie te krijgen, om 1 PET-scanbezoek te hebben (1 PET zal worden uitgevoerd tijdens ziekenhuisopname na de CAR T-cel-infusie), en de biopsieën die zijn genomen voor en / of na het starten van de behandeling met CAR T-celtherapie. In de praktijk zullen de meeste ingrepen gecombineerd worden met ziekenhuisbezoeken in het kader van klinische zorg, om de belasting te minimaliseren. De eerste intraveneuze tracerinjectie ZED88082A / CED88004S vindt plaats op dag -27 (+/- 2 dagen) van de CAR T-cel-infusie (of op dag -15 (+/- 2 dagen) van de CAR T-cel in geval van bestralingstherapie. is gepland als overbrugging naar CAR T-celinfusie). Alle patiënten zullen gedurende ten minste 30 minuten na de injectie met ZED88082A / CED88002S worden geobserveerd om te controleren op mogelijke acute infusiegerelateerde bijwerkingen. De daaropvolgende ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvormingsscan wordt 48 uur later gevolgd door een biopsie. De tweede intraveneuze tracer-injectie ZED88082A / CED88004S vindt plaats op dag van CAR T-cel-infusie. De tweede ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvormingsscan en biopsie wordt dan gepland op dag +2. Op dag +4 wordt nogmaals een ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvormingsscan gedaan en bij meetbare lesies op dag 4 nogmaals op dag +7. Tijdens de tweede tracerinjectie en ZED88082A / CED88004S-PET-beeldvormingen worden de patiënten in het ziekenhuis opgenomen als onderdeel van de CAR T-celobservatie. De stralingsbelasting na toediening van 37 MBq ZED88082A / CED88004S is ongeveer 18 mSv, naast 1,5 mSv per CT-scan met lage dosis verzwakkingscorrectie. Patiënten krijgen dus twee doses van 37 MBq ZED88082A / CED88004S en ondergaan 3 à 4 lage-dosis CT-scans. De totale stralingsblootstelling zal ongeveer $(2 \times 18) + (4 \times 1.5) = 42$ mSv bedragen. Naast PET-beeldvorming zullen patiënten worden gevraagd om 8 bloedmonsters (160 ml) te verstrekken. De gemakkelijkste en veiligste toegankelijke tumorlaesie zal op dezelfde tijdstippen worden gebiopteerd als de anti-CD8 PET-scans. Op basis van literatuuronderzoek wordt het risico op tumorbiopsieën als laag beschouwd met een klein risico op significante of ernstige complicaties of overlijden. Het risico verbonden aan de ZED88082A / CED88004S wordt aanvaardbaar geacht op basis van uitgebreide preklinische tests, die geen tekenen van T-celactivering of -remming vertoonden, en klinische veiligheidsgegevens van de lopende CD8 PET-beeldvormingsstudie, waarbij geen infusiegerelateerde bijwerkingen van ZED88082A / CED88004S zijn tot op heden gerapporteerd (zie IMPD). Hoewel patiënten niet direct baat hebben bij deze studie, zullen de resultaten van deze studie waardevol zijn voor ons begrip van de immuunrespons van de tumor en als leidraad voor verder prospectief onderzoek en hopelijk behandelingsbeslissingen. Na deelname aan de beeldvormingsstudie zullen in aanmerking komende patiënten doorgaan met CD19-gerichte CAR T-celbehandeling,

op voorwaarde dat ze blijven voldoen aan de geschiktheidscriteria om CD19-gerichte CAR T-cellen te ontvangen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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. Proefpersonen met histologisch bevestigde LBCL en subtypen volgens de WHO 2016-criteria
2. Tumorlaesie (s) waarvan veilig een histologische biopsie kan worden

verkregen volgens standaard klinische zorgprocedures.

3. Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door de criteria van Lugano.
4. Ondertekende geïnformeerde toestemming.
5. Leeftijd ≥ 18 op het moment van ondertekening van geïnformeerde toestemming.
6. Levensverwachting ≥ 12 weken.
7. Prestatiestatus Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1
8. Vermogen om het protocol na te leven.
9. Voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannelijke patiënten met partners in de vruchtbare leeftijd, de afspraak (door de patiënt en / of partner) om een zeer effectieve vorm (en) van anticonceptie te gebruiken (dwz een die resulteert in een laag percentage mislukkingen [$<1\%$ per jaar] bij consistent en correct gebruik).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Teken en/of symptomen van infectie binnen 2 weken voorafgaand aan de injectie met ZED88082A / CED88004S.
2. Eerder bi-specifiek antilichaam van immuuncontrolepuntremmer, inclusief maar niet beperkt tot therapeutische antilichamen tegen PD1 en tegen PD-L1.
3. Geschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoelighedsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten.
4. Elke andere ziekte, metabole disfunctie, bevinding van lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die een redelijk vermoeden geven van een ziekte of aandoening die een contra-indicatie vormt voor het gebruik van ZED88082A / CED88004S, of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of de patiënt in gevaar brengen van complicaties.
5. Zwangere of zogende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 11-06-2021
Aantal proefpersonen: 23
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: 89Zr-CED88084S
Generieke naam: ZED88082A
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CED88084S
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2020-004749-35-NL
CCMO	NL75607.042.20
Ander register	NL9034