

# Een open label pilotstudie van [18F]AIF-RESCA-IL2 (Interleukine-2 PET-tracer) voor positronemissietomografie beeldvorming bij patiënten behandeld met immuun checkpointremmers

Gepubliceerd: 30-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelen: • Om de veiligheid van herhaalde doses [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren. • Om de tumor uptake van [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren in kankerpatiënten. • Evaluatie van de verdeling van [18F]AIF-RESCA-IL2 over het hele lichaam bij...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                   |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53936

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IL-2 PET beeldvorming bij gevorderde solide tumoren

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

cutaan plaveiselcelcarcinoom, hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom, niercelcarcinoom, niet-kleincellige longcarcinoom, urotheelcelcarcinoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** IMI Tristan

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** [18F]AIF-RESCA-IL2, immuun checkpoint inhibitors, PET-beeldvorming

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Veiligheidsevaluatie door middel van samenvattingen van bijwerkingen volgens NCI CTCAE v5.0-criteria, veranderingen in laboratoriumtestresultaten en veranderingen in vitale functies na blootstelling aan [18F]AIF-RESCA-IL2
- Evaluatie van de tumor opname van [18F]AIF-RESCA-IL2 door gestandaardiseerde opnamewaarden in tumor laesies te meten.
- Evaluatie van de biodistributie van [18F]AIF-RESCA-IL2 bij kankerpatiënten op de PET-beelden door het meten van gestandaardiseerde opnamewaarden in tumoren, gezonde weefsels en organen.

### Secundaire uitkomstmaten

- Correlatie van [18F]AIF-RESCA-IL2 opname in tumoren, met T-cell infiltratie in tumor biopsie samples, zoals vastgesteld door immunohistochemie.
- Correlatie van [18F]AIF-RESCA-IL2 PET metingen met radiologische respons op behandeling, op basis van (i)RECIST v1.1 criteria.
- Evaluatie van veranderingen in opname in tumor en in normale organen na 2 weken behandeling, uitgedrukt in gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV).

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De snel evoluerende gebieden van tumorimmunologie en kankerimmunotherapie hebben geresulteerd in verschillende door de Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurde immuuncontrolepuntremmers (ICI) voor verschillende tumortypes. Niet alle patiënten reageren echter op deze medicijnen. Bovendien vereisen immunotherapeutische geneesmiddelen een zorgvuldige behandeling van mogelijke bijwerkingen. Daarom zou het van groot belang zijn om te weten of een specifieke behandeling een immuunrespons induceert.

De dynamische micro-omgeving van tumoren en de heterogeniteit van de tumor hebben aanzienlijke belangstelling gewekt voor het objectiveren van de status van de micro-omgeving. Toch is het vermogen om veranderingen in de immuunstatus van uitgezaaide kankers te volgen beperkt. 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 leiden tot veranderingen in het hele lichaam in aantallen immuuncellen en lokalisatie. Moleculaire beeldvorming kan op niet-invasieve wijze systemische en intratumorale veranderingen in het hele lichaam volgen. Het beoordelen van 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.

IL-2 is een cytokine van 15 kDa dat een belangrijke rol speelt in de cellulaire immuunrespons. Zijn primaire functie omvat het stimuleren van groei, proliferatie, activering en differentiatie van T-cellen. IL-2 induceert de effecten ervan door te binden aan transmembraan IL-2-receptoren (IL-2R's). De IL-2R met hoge affiniteit, bestaande uit alle drie de subeenheden (CD25, CD122 en CD132), is voornamelijk aanwezig op geactiveerde effector-T-cellen en regulerende T-cellen (Treg). Terwijl IL-2R met lage affiniteit, bestaande uit twee subeenheden (CD122 en CD132), over het algemeen wordt aangetroffen op naïeve T-cellen en natuurlijke killerzellen.

De migratie van geactiveerde T-cellen werd gevisualiseerd met behulp van [18F]FB-IL2-PET in muis-xenotransplantaatmodellen. Verder is een klinische PET-studie uitgevoerd met de tracer [18F]FB-IL2 bij patiënten met gemetastaseerd melanoom voor en tijdens therapie met immuuncheckpointremmers. Ook is eerder een foton-emissie computertomografie (SPECT) beeldvorming van de IL-2R uitgevoerd bij drie patiënten met gemetastaseerd melanoom.

PET-beeldvorming biedt echter een betere ruimtelijke resolutie en zorgt voor een nauwkeurigere kwantificering van de traceropname in tumorlaesies en andere weefsels.

[18F]AIF-RESCA-IL2 is een verbeterde versie van de PET-tracer [18F]FB-IL2, met betere beeldkenmerken. Het doel van deze pilotstudie is om de veiligheid en

beeldvormingsprestaties van [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelen:

- Om de veiligheid van herhaalde doses [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren.
- Om de tumor uptake van [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren in kankerpatiënten.
- Evaluatie van de verdeling van [18F]AIF-RESCA-IL2 over het hele lichaam bij kankerpatiënten.

Secundaire doelstellingen:

- Om veranderingen in tumor- en normale orgaanopname te beoordelen na 2 weken behandeling met immuuncheckpointremmers.
- Om te bepalen of veranderingen in visuele en semi-kwantitatieve [18F]AIF-RESCA-IL2 PET-metingen correleren met RECIST v1.1. radiologische reacties.
- Om de opname van de tracer te correleren met de infiltratie van immuuncellen in de tumor, zoals beoordeeld door middel van immunohistochemie.

## **Onderzoeksopzet**

Een door een onderzoeker geïnitieerd, open-label klinisch onderzoek ontworpen om de veiligheid en in vivo biodistributie van de PET-tracer [18F]AIF-RESCA-IL2 te evalueren.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voor dit onderzoek moeten patiënten maximaal 4 extra bezoeken aan de kliniek voor screening, 2 PET-scanbezoeken en één biopsie voordat met de behandeling wordt begonnen. In de praktijk zullen de meeste procedures gecombineerd worden met bezoeken aan het ziekenhuis in het kader van klinische zorg om de belasting te minimaliseren.

[18F]AIF-RESCA-IL2 is een radioactieve verbinding en veroorzaakt daarom stralingsbelasting voor de patiënt. Het effectieve dosisequivalent van [18F]-tracers werd geschat op ongeveer 0,02 mSv/MBq (8). Voor een diagnostische dosis van [18F]AIF-RESCA-IL2 gelijk aan 200 MBq, zal de geabsorbeerde stralingsdosis ongeveer 4 mSv zijn. Elke PET-scan wordt gemaakt met een lage dosis dempingscorrectie CT-scan, die een effectieve dosis van 1,5 mSv heeft. De stralingsblootstelling zal ongeveer  $(2 \times 4) + (2 \times 1,5) = 11$  mSv zijn.

Naast PET-beeldvorming, zullen patiënten worden gevraagd om in totaal 5 bloedmonsters (38 ml) te verstrekken.

Een tumorlaesie zal worden gebiopteerd. Op basis van een literatuuronderzoek wordt het risico op tumorbiopsen als laag beschouwd, met een klein risico op significante of ernstige complicaties of overlijden. Om dit risico zo laag mogelijk te houden, zullen alleen patiënten met veilig toegankelijke tumorlaesies in het onderzoek worden opgenomen.

Het risico van [18F]AIF-RESCA-IL2 wordt op basis van preklinische tests als zeer laag beschouwd. De tracer zal intraveneus worden geïnjecteerd als een enkele dosis die niet hoger zal zijn dan 50 microgram eiwit, wat aanzienlijk lager is dan de dosis interleukine-2 (Proleukin) die klinisch wordt toegepast. Hoewel patiënten niet direct baat hebben bij deze studie, zullen de resultaten van deze studie waardevol zijn voor ons begrip van de tumorimmuunrespons en zullen ze richtinggevend zijn voor verder prospectief onderzoek en hopelijk behandelbeslissingen.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713 GZ  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713 GZ  
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. Leeftijd  $\geq$  18 jaar op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Patiënten met een histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide kanker, die in aanmerking komen voor ICI-therapie als onderdeel van de routinezorg.
3. Ten minste 1 laesie die toegankelijk is per beoordeling door de onderzoeker en in aanmerking komt voor biopsie volgens standaard klinische zorgprocedures.
4. Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door standaard RECIST v1.1. Eerder bestraalde laesies mogen niet worden geteld als doellaesies, behalve laesies die zijn gevorderd na radiotherapie.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1.
6. Levensverwachting  $\geq$  12 weken.
7. Ondertekende geïnformeerde toestemming.
8. Bereidheid en vermogen om te voldoen aan alle protocol vereiste procedures.
9. Voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannelijke patiënten met partners in de vruchtbare leeftijd, overeenstemming (door patiënt en/of partner) om een \*\*zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken (d.w.z. een vorm die resulteert in een laag percentage mislukkingen ( $< 1\%$  per jaar) bij consequent en correct gebruik).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Behandeling met een ander onderzoeksmiddel of deelname aan een ander klinisch onderzoek met therapeutische bedoeling binnen 28 dagen voorafgaand aan [18F]AIF-RESCA-IL2-injectie.
2. Bewijs van een actieve infectie die systemische antibiotica vereist binnen 2 weken voorafgaand aan [18F]AIF-RESCA-IL2-injectie.
3. Actieve HIV, Hepatitis-B of Hepatitis-C infectie.
4. Elke andere ziekte, metabole disfunctie, bevinding van lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die een redelijk vermoeden van een ziekte of aandoening geven die het gebruik van [18F]AIF-RESCA-IL2 contra-indiceert of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of de patiënt met een hoog risico op complicaties.
5. Veranderde mentale toestand, of een psychiatrische aandoening die het begrijpen of geven van geïnformeerde toestemming zou verbieden.
6. Sponsor werknemer/lid van het klinische onderzoeksteam en/of zijn of haar directe familie
7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
8. Gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroïden  $> 10$  mg

prednison-equivalent per dag.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2023

Aantal proefpersonen: 14

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [18F]AIF-RESCA-IL2

Generieke naam: [18F]AIF-RESCA-IL2

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:              | 21-05-2023                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-07-2023                                              |
| 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            | EUCTR2022-000040-30-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT05471271            |
| CCMO               | NL81955.042.22         |