

Een open-label fase IIB-onderzoek naar Zirkonium Zr 89 Crefmirlimab PET-CT-scan bij proefpersonen met bepaalde gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten waaronder melanoom, merkelcelcarcinoom, niercelcarcinoom en niet-kleincellige longkanker, die als standaardzorg immuuntherapie zullen krijgen als enkelvoudig middel of in combinatie, om de respons op de behandeling te voorspellen

Gepubliceerd: 19-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling: evaluatie hoe goed zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT werkt voor het voorspellen van de reactie van de patiënt op immuuntherapie. Secundaire doelstellingen:- evaluatie van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54060

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iPREDICT

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom (huidkanker), niercelcarcinoom (niercelkanker), niet-kleincellige longkanker(longkanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ImaginAb, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuuntherapie, Melanoom, Niercelcarcinoom, Niet-kleincellige longkanker, Zirkonium Zr 89 Crefmirlimab Berdoxam PET-CT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beste algehele respons (BOR) beoordeeld door conventionele beeldvormende CT en/of MRI met behulp van RECIST 1.1 van drie (of maximaal drie) opeenvolgende CTs en/of MRIs na aanvang van de immuuntherapie. De scans worden gemaakt in het kader van de standaard patiëntenzorg.

Voor iTOX:

- Analyse van zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam PET/CT van door irAE aangetaste organen
- Fenotypische en functionele karakterisering van mucosale en circulerende immuuncellen voor en tijdens irAE's

- Verschillen en veranderingen in relatieve overvloed van immuuncelpopulaties zoals bepaald door flowcytometrie
- Verschillen en veranderingen in cytokine-responspatronen van circulerende immuuncellen tegen verschillende microbiële stimulaties tussen patiënten met IOT-gerelateerde colitis en patiënten zonder colitis.
- RNA-expressie-analyse bepaald door RNAseq uit sigmoïdale biopsieën voor en na de behandeling.
- Multiplex immunohistochemische kleuring van sigmoïdaal biopsieweefsel.
- Samenstelling van het darmmicrobioom in fecale monsters en in situ in colonbiopsen.

Secundaire uitkomstmaten

Grootste gemeten verschil ten opzichte van baseline in de hoofdas van de laesie van drie (of maximaal drie) opeenvolgende CTs en/of MRIs na aanvang van immuuntherapie. De scans worden gemaakt in het kader van de standaard patiëntenzorg.

Beoordelingen:

- Incidentie en ernst van infusie- of injectiereacties die optreden tijdens of kort na infusie/injectie van het onderzoeksproduct.
- Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die waarschijnlijk of zeker verband houden met zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam, gecodeerd volgens CTCAE v5.0 TEAE's.
- Incidentie van terugtrekkingen uit het scanprotocol als gevolg van zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam gerelateerde bijwerkingen.

- Laboratoriumuitslagen en klinisch significante veranderingen in laboratoriumuitslagen tijdens de studie.
- Veranderingen in het 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) gerelateerd aan zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam.
- Antistoffen tegen geneesmiddelen (ADA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie therapie (IOT) heeft de behandelingsmogelijkheden veranderd voor patiënten met bepaalde solide tumoren en lymfoom.

Ondanks de enorme vooruitgang profiteren niet alle proefpersonen van dit soort therapie, en velen ontwikkelen immuungerelateerde toxiciteit. De aanwezigheid van CD8+ tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's) in de micro-omgeving van de tumor is van cruciaal belang voor het opzetten van een IOT-respons.

De huidige methoden voor het bepalen van CD8+ TIL's vereisen invasieve procedures waarbij, door heterogeniteit van de tumor, niet altijd het juiste stukje weefsel verkregen wordt.

Zirkonium Zr-89 crefmirlimab berdoxam is een veelbelovende nieuwe radiotracer die de CD8+-celdistributie in tumorlaesies en andere weefsels door middel van PET scans van het hele lichaam in beeld kan brengen.

Het is niet bekend of de CD8+ bepaling vóór de behandeling het meest klinisch relevant is, of juist de verandering van CD8+ van vóór de behandeling naar CD8+ tijdens de behandeling.

In het eerste geval zou een CD8+ bepaling gebruikt kunnen worden om patiënten te selecteren voor standaard IOT dan wel patiënten te identificeren die er mogelijk geen baat bij hebben. Die laatste groep kan dan bij voorkeur kunnen worden opgenomen in klinische onderzoeken.

In het tweede geval kan de beeldvorming gebruikt worden om inzicht te krijgen in het werkingsmechanisme van de IOT. Ook wordt onderzocht of het beter gebruikt kan worden voor beoordeling van respons of progressie op IOT dan de standaardbeoordeling.

In dit protocol zal ImaginAb evalueren hoe zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT vóór en tijdens behandeling kan worden in gezet voor het voorspellen van RECIST 1.1 responsie in proefpersonen met bepaalde solide maligniteiten die behandeld worden met IOT (enkelvoudige of combinatie IOT).

Voor iTOX:

Met deze studie willen we een van de verkennende doelstellingen van de iPREDICT-studie verder verkennen: het evalueren van de voorspellende waarde van de zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT-scans. De resultaten van de aanvullende analyses in de iTOX kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het begrijpen en voorspellen van toxiciteitsreacties na immunotherapie. Het karakteriseren van de immuuncellen tijdens door een immuun-checkpoint-remmer geïnduceerde toxiciteit kan bijdragen aan een vroege herkenning van deze bijwerkingen en aan het identificeren van patiënten die een grotere kans hebben op het ontwikkelen van toxiciteit. Het is ook een opstap naar toekomstige interventiestudies gericht op het onderliggende mechanisme van immuno-toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

evaluatie hoe goed zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT werkt voor het voorspellen van de reactie van de patiënt op immuuntherapie.

Secundaire doelstellingen:

- evaluatie van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT voor het voorspellen van laesie-respons op immuuntherapie.
- beoordelen van de veiligheid van de herhaalde toedieningen van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam.

Verkennde doelstellingen:

- evaluatie zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT als een discriminator van pseudo-progressie.
- evaluatie zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT in patiënten die klinische en / of radiografische progressie ontwikkelen om te onderzoeken hoe de mechanismen zijn die ervoor zorgen dat de behandeling niet aanslaat.
- evaluatie zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT als voorspeller of surrogaat voor door immuuntherapie veroorzaakte immuungerelateerde ongewenste bijwerkingen.
- correlatie zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-opname met CD8-expressie en PD-1 / PD-L1-expressie zoals bepaald door immunohistochemie
- evaluatie zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT als voorspeller van progressievrije overleving (PFS) en de duur van de response (DOR).

Voor iTOX:

- Om verkennend doel 3 van iPREDICT te verdiepen, namelijk het evalueren van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT als een voorspeller voor immuun-oncologietherapie (IOT) immuungerelateerde bijwerkingen (irAE's)
- De irAE zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT-resultaten begrijpen door integratie met aanvullende immunologische parameters. iTOX-specifieke eindpunten zullen worden gecorreleerd met het optreden van irAE's en

Onderzoeksopzet

Proefpersonen die aan de in- exclusie criteria voldoen zullen tot 3 PET-CT scans ondergaan met een infuus/injectie met zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam:

- de eerste scan binnen 14 dagen voor de start van de immuuntherapie
- de tweede scan 4 tot 6 weken na de start van immuuntherapie

De tweede scan met zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam infuus/injectie moet gedaan zijn voor de start van de 3e cyclus van de immuuntherapie. Proefpersonen waarbij de behandelend arts ziekte progressie (PD) onder immuuntherapie heeft vastgesteld kunnen optioneel een derde

zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT scan ondergaan indien de onderzoeker dat zinvol acht. Alle PET-CT scans zullen 24 ± 3 uur na ieder infuus/injectie met ^{89}Zr -Df-crefmirlimab gedaan worden.

Conventionele CT met IV contrast van thorax, abdomen, bekken (en indien van toepassing: inclusief nek, hersenen en extremiteiten) of MRI wordt binnen 30 dagen voor het eerste infuus/injectie met zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam. Een ^{18}F FDG-PET scan van het hele lichaam wordt binnen 30 dagen voor het eerste zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam infuus/injectie gedaan indien deze scans tot de standaard medische zorg horen. Deze scan is niet verplicht om patiënten te includeren of om geschiktheid te controleren.

Anti-drug antibody (ADA) bloed monsters zullen op de volgende momenten worden afgenomen:

- baseline, vóór ontvangst zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam infuus/injectie.
- tijdens bezoek 2, 5, en 7: de dagen waarop de PET-CT scan gemaakt wordt.

Einde studie bezoek: 48 weken na start van de immuuntherapie of, als dat eerder is, na bevestiging van progressieve ziekte en/of beëindiging van de immuuntherapie.

Beeldvorming wordt gedaan volgens de standaardzorg. Er wordt verwacht dat proefpersonen die iedere 2 of iedere 4 weken immuuntherapie ontvangen iedere 8 weken ± 3 dagen beeldvorming ondergaan. Van proefpersonen die iedere 3 weken immuuntherapie krijgen wordt verwacht dat ze iedere 9 weken ± 3 dagen beeldvorming ondergaan. Deze standaardzorg scans worden door ImaginAb opgevraagd tot 48 weken na de start van de immuuntherapie of, als date eerder is, tot bevestiging van ziekte progressie en/of beëindiging van de immuuntherapie.

Voor iTOX:

Patiënten zullen deelnemen aan de iPREDICT studie. Wanneer zich een immunotherapie-gerelateerde gebeurtenis voordoet, komen de patiënten voor een extra zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam PET-CT-scan. Er zijn dus 2 extra

bezoeken nodig, iTOX1 en iTOX2, één voor de toediening van het IP, één voor de PET-CT-scan. Deze bezoeken zijn vergelijkbaar met respectievelijk bezoek 1 en 2. Voor iTOX zullen enkele extra onderzoeken worden toegevoegd aan bezoek 1 en bezoek 4. Deze zijn ook onderdeel van bezoek iTOX-1: een bloedmonster, een ontlastingsmonster en een sigmoïdbiopsie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen als volgt 3 PET-CT scans krijgen met de tracer zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam (maximaal 1.0 mCi +/- 20% bij 1.5 mg API per scan, in totaal dus maximaal 3.0 mCi +/- 20% and 4.5 mg API): - de eerste scan binnen 14 dagen voor de start van de standaard zorg immuuntherapie - de tweede scan 4 tot 6 weken na de start van de standaard zorg immuuntherapie. Deze tweede scan moet voor de start van de derde cyclus immuuntherapie gemaakt worden. - proefpersonen bij wie door de behandelend arts ziekte progressie (PD) tijdens immuuntherapie wordt vastgesteld kunnen optioneel een derde zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT scan krijgen. Tumor biopsen zijn optioneel. Archief tumor weefsel of tumor biopsie materiaal verkregen tijdens de behandeling, zal worden onderzocht voor correlatie tussen immunohistochemie in CD8+ cellen en opname van zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam. Er worden maximaal 2 of 3 biopsen gedaan, waarvoor apart toestemming wordt gevraagd. Extra voor iTOX: Bij irAE's graad ≥ 2 krijgen proefpersonen een extra PET-CT-scan met zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam. iTOX-patiënten zullen een sigmoïdbiopsie ondergaan bij bezoek 1 en bezoek 4. De sigmoïdbiopsie op het moment van de irAE wordt al gedaan volgens de standaard zorg. Verder wordt bij deze bezoeken bloed afgenomen en ontlasting verzameld.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen voor dit onderzoek maximaal 8 keer het ziekenhuis bezoeken. Elk bezoek duurt 1-2 uur.

Eerst is er een screeningsbezoek met de volgende beoordelingen: een Informed Consent-procedure, medische geschiedenis, demografie, lichamelijk onderzoek inclusief ECOG, vitale functies, bloedonderzoek (voor veiligheid en voor bepaling anti-medicamenteuze antilichamen) en beoordeling van co-medicatie. CT/MRI scans zullen als standaardzorg worden uitgevoerd. Als FDG-PET-scan beschikbaar is, worden de resultaten gebruikt, maar de test is niet nodig voor inclusie.

Na de screening en inclusie komt de patiënt voor bezoek 1, met vitale functies, ECG, bloedafname voor de veiligheid, urinezwangerschapstest, beoordeling van bijwerkingen en co-medicatie. Tijdens dit bezoek wordt de IP zirkonium Zr 89 crefmirlimab berdoxam toegediend.

De volgende dag komen patiënten voor bezoek 2, met bloedafname voor de veiligheid, bloedmonster voor Anti Drug Antibody-analyses, een optionele tumorbiopsie en de zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam-PET-CT-scan.

Hierna zal hun standaard immunotherapie starten. Details van de toediening van immunotherapie zullen worden geregistreerd

Na 2 cycli van immunotherapie volgen bezoeken 3 en 4 hebben, die vergelijkbaar zijn met bezoeken 1 en 2.

De resultaten van de immunotherapie zullen worden gevolgd met standaard CT-beeldvorming. Na ziekteprogressie zijn er optioneel weer 2 bezoeken, bezoek 5 en 6, met dezelfde bepalingen en interventies.

48 weken na de start van de immunotherapie, of na bevestiging van progressieve ziekte en/of stopzetting van de behandeling, wat zich het eerst voordoet, zal een 'Einde Onderzoek' bezoek plaats vinden. Tijdens dit bezoek worden lichamelijk onderzoek inclusief ECOG, vitale functies, bloed afname voor de veiligheid, urine-zwangerschapstest, nakijken van bijwerkingen en co-medicatie gedaan.

De patiënten zelf zullen geen baat hebben bij de studie.

Voor iTOX:

Naast bovenstaande zullen de patiënten het ziekenhuis 2 keer extra bezoeken wanneer ze hun eerste irAE ervaren. Bij bezoek 1, bezoek 4 en één van deze iTOX-bezoeken wordt er een bloedmonster en een sigmoïdbiopt genomen en wat ontlasting verzameld. Per standaard zorg zullen patiënten ook het ziekenhuis bezoeken wanneer ze een irAE ervaren, en bij die gelegenheid wordt dan ook een sigmoïdbiopt genomen.

Contactpersonen

Publiek

ImaginAb, Inc.

423 Hindry Ave. Suite D
Inglewood CA 90301
US

Wetenschappelijk

ImaginAb, Inc.

423 Hindry Ave. Suite D
Inglewood CA 90301
US

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 moeten aan EEN van de criteria a, b of c hieronder voldoen:
 - a. Voor inschrijving bij cohort A: Proefpersonen met histologisch bevestigd gevorderd of gemetastaseerd niet-uveaal/niet-mucosaal melanoom of merkelcelcarcinoom (MCPyV-positief en -negatief) die niet operatief kunnen worden genezen en die in aanmerking komen voor het ontvangen van alleen enkelvoudige of gecombineerde IOT (met uitzondering van cytotoxische chemotherapie) als eerste- of tweedelijsbehandeling volgens het lokale etiket / de voorschrijfinformatie naar oordeel van de arts.
 - b. Voor inschrijving bij cohort B: Proefpersonen met histologisch bevestigd gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom of niercelcarcinoom met sarcomatoïde kenmerken (onafhankelijk van het subtype) zoals gedefinieerd bij pathologisch onderzoek door een component van heldere cellen of sarcomatoid, die niet operatief kunnen worden genezen en die in aanmerking komen voor het ontvangen van alleen enkelvoudige of gecombineerde IOT of IOT in combinatie met op VEGFR gerichte of tyrosinekinaseremmer (met uitzondering van cytotoxische chemotherapie) als eerste- of tweedelijsbehandeling volgens het lokale etiket / de voorschrijfinformatie naar oordeel van de arts.
 - c. Voor inschrijving bij cohort C: Proefpersonen met histologisch bevestigde gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker zonder niet-rokers/bestuurdersmutaties die niet operatief kunnen worden genezen en die in aanmerking komen voor het ontvangen van alleen enkelvoudige of gecombineerde IOT (met uitzondering van cytotoxische chemotherapie) als eerste- of tweedelijsbehandeling volgens het etiket / de voorschrijfinformatie naar oordeel van de arts.
 - i. Patiënten met drivermutaties die naar verwachting significant voordeel zullen hebben van eerstelijns checkpointremmerbehandeling (zoals KRAS G12C-mutaties) komen in aanmerking als aan alle andere in- en exclusie-criteria

wordt voldaan

2. Minimaal 1 RECIST 1.1-meetbare, niet-bestraalde, niet-osseuze (tenzij er een bijbehorende meetbare component van zacht weefsel is) laesie gedocumenteerd op intraveneuze (i.v.) contrastversterkte CT of MRI (volgens RECIST-criteria 1.1) voorafgaand aan de eerste toediening van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam.
3. Er is voldoende tijd verstreken tussen de eerdere behandeling/procedure en de eerste toediening van zirkonium-Zr-89-crefmirlimab-berdoxam.
4. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 en verwachte overleving van minstens 6 maanden.
5. Mannen of vrouwen in de leeftijd van ≥ 18 jaar.

Extra inclusie criterium voor iTOX:

1. Standaard behandeling moet bestaan uit een combinatie van ipilimumab en nivolumab.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen komen NIET in aanmerking voor inschrijving bij het onderzoek als ze aan EEN van de volgende criteria voldoen:

1. Botziekte zonder een meetbare component van zacht weefsel op conventionele beeldvorming (MRI, PET, CT).
2. Proefpersonen met alleen huidlaesies (cutane laesies) worden uitgesloten van de tumorbiopsiebeoordeling.
3. Ernstige niet-kwaadaardige ziekte of aandoeningen die naar de mening van de onderzoeker en/of ImaginAb de veiligheid van de proefpersoon of de doelstellingen van het protocol in gevaar kunnen brengen.
4. Proefpersonen met miltdisfunctie of met status post-splenectomie. Post-splenectomieproefpersonen die een bijmilt ontwikkelen met klinisch en radiografisch bewijs van miltdisfunctie worden toegelaten met voorafgaande toestemming van de sponsor.
5. Behandeling met corticosteroïden is verboden indien gebruikt voor de behandeling van inflammatoire of auto-immuunziekten. Patiënten met bijnierinsufficiëntie als gevolg van een eerdere operatie of immunotherapietoxiciteit kunnen standaard chronische vervangingsdosissen hydrocortison krijgen, waarvoor ook sporadisch gebruik van stressdosissen steroïden nodig is.
6. Zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven.

Er gelden aanvullende uitsluitingscriteria voor patiënten om in aanmerking te komen voor het iTOX-addendum:

1. Klinisch actieve auto-immuunziekte, actieve infectie of chronische ontstekingsziekte.
2. Antibioticakuur binnen 4 weken voorafgaand aan ICF-ondertekening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zirkonium Zr 89 Crefmirlimab Berdoxam
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2021-005610-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05013099
CCMO	NL79477.091.21