

Programmed death ligand 1 (PD-L1) PET-beeldvormingsonderzoek in patiënten met (Diffuus) grootcellig B-cellymfoom die behandeld worden met CD19-gerichte CAR T-celtherapie: een pilot study.

Gepubliceerd: 09-03-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518422-32-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: De eerste primaire doelstelling van dit onderzoek is het bestuderen van de expressie van PD-L1 in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56151

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PD-L1 PET-beeldvormingsonderzoek tijdens CAR T-celtherapie

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Grootcellig B-cellymfoom, lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: PUSH call 2020; Cancer research fund UMCG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (Diffuus) grootcellig B-cellymfoom, CAR T-celtherapie, PD-L1, PET-beeldvormingsonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Bepalen van de expressie van PD-L1 in normaal weefsel en lymfoomlaesies vóór CD19-gerichte CAR T-celtherapie bij LBCL-patiënten door middel van ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT beeldvorming en bepalen van de correlatie tussen de opname van ⁸⁹Zr-atezolizumab vóór de behandeling en de respons op CD19-gerichte CAR T-celtherapie en daarmee klinisch relevante PD-L1-expressie te identificeren. De heterogeniteit van de opname van ⁸⁹Zr-atezolizumab zal worden geëvalueerd door het bepalen van de gestandaardiseerde opnamewaarde (SUV) op de ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT-scan.
- Bepalen of de opname van ⁸⁹Zr-atezolizumab, bepaald door de intensiteit van ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT-beeldvorming (SUV), kan worden gebruikt om onderscheid te maken tussen lymfoomactiviteit en behandelingsgerelateerde inflammatoire reactie (histiocytair/sarcoïd-like reactie) bij patiënten met een ¹⁸F-FDG-positief PET/CT-sigitaal na CAR T-celtherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Om de distributie van ⁸⁹Zr-atezolizumab vóór de behandeling te correleren met

CAR-T-cel piekexpansie en persistentie.

- Om de opname van ⁸⁹Zr-atezolizumab vóór de behandeling te correleren met CAR-T-celtherapie-gerelateerde bijwerkingen van graad 1-5 (cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)).
- Om tumor ⁸⁹Zr-atezolizumab opname te correleren met tumor en immuuncel PD-L1 expressie zoals bepaald door immunohistochemie op een vers gelijktijdige tumorbiopsie.
- Om de distributie van ⁸⁹Zr-atezolizumab te vergelijken in bestraalde versus niet-bestraalde lymfoomlaesies bij patiënten die radiotherapie krijgen als bridging strategie voorafgaand aan CAR T-celinfusie. Indien mogelijk zullen deze resultaten worden vergeleken met PD-L1-expressie van tumor- en tumor infiltrerende cellen, bepaald door immunohistochemie op een vers tumorbiopsie van een bestraalde lymfoomlaesie.
- Om de incidentie te bepalen van een behandelingsgerelateerde inflammatoire signaal op ¹⁸F-FDG-PET/CT-scan (histiocytair/sarcoïd-like reactie) na CAR T-celtherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling van anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR)-T celtherapie heeft een grote impact op de behandelmogelijkheden van patiënten met (diffuus) grootcellig B-cellymfoom (LBCL) en andere vormen van non-hodgkinlymfoom (NHL). Patiënten met LBCL die niet reageren op eerstelijns therapie, een recidief hebben binnen 6 maanden (primaire refractair), of na tweedelijns therapie, inclusief hoge dosis chemotherapie en autologe stamcetransplantatie, hebben een

slechte prognose en slechts 6% van deze patiënten hebben een langetermijnoverleving.

De recente resultaten van drie onderzoeken met drie 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-celtherapie en is hun prognose buitengewoon slecht.

Mogelijke mechanismen van een non-response zijn onder meer verlies van CD19-expressie op de tumorcellen, verhoogde expressie van immuuncheckpoint-eiwitten zoals Programmed death ligand 1 (PD-L1, CD274) of verminderde T-celfunctie als gevolg van een immunosuppressieve micro-omgeving. De rol die elk van deze mechanismen speelt in het geval van een verminderde of non-respons op CAR T-celtherapie is echter nog niet gedefinieerd.

Het is bekend dat betrokkenheid van de PD-1/PD-L1-as resulteert in de verminderde T-cel activatie, proliferatie en overleving. Bovendien kan de PD-L1-expressie veranderen onder invloed van radiotherapie, die wordt gebruikt als overbruggingstherapie bij CAR T-celtherapie. Op basis van bovenstaand wordt gesuggereerd dat patiënten met een verhoogde expressie van PD-L1-expressie een grotere kans hebben op een non-respons op CAR T-celtherapie en deze patiënten kunnen baat hebben bij aanvullende PD-1/PDL-1-blokkerende therapie. De exacte rol van PD-L1-expressie in CAR T-celtherapie is echter nog niet gedefinieerd.

Momenteel is het bepalen van tumor PD-L1-expressie niet optimaal.

Standaardprocedure voor deze bepaling is het afnemen van tumorbiopsen, welke een kans geven op sampling-error en in verscheidene gevallen niet mogelijk is door tumorlokalisatie. Onlangs bleek positron-emissie tomografie computertopografie (PET/CT) beeldvorming met ⁸⁹Zr-atezolizumab (ook bekend als ⁸⁹Zr-MPDL3280A), een PET-gelabeld antilichaam tegen PD-L1, beter te correleren met de respons op remming van PD-L1 dan immunohistochemie - of op RNA-sequencing gebaseerde voorspellende biomarkers in verschillende solide tumoren. Door voorafgaand aan CD19-gerichte CAR T-celtherapie een ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET/CT-scan uit te voeren, kon PD-L1-expressie op een niet-invasieve manier worden gedefinieerd.

Bovendien kan een herhaalde ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET/CT-scan in het geval van een vermoedelijke terugval of non-respons onderscheid maken tussen lymfoomactiviteit en een behandelingsgerelateerde inflammatoire reactie zonder dat invasieve biopsieën nodig zijn. Fluor-18-deoxyglucose (¹⁸F-FDG)-PET/CT-scans worden momenteel gebruikt voor de diagnose, stadiëring en evaluatie van de respons bij patiënten met NHL. De beoordeling van de respons met ¹⁸F-FDG-PET/CT kan echter regelmatig vals-positief zijn als gevolg van pseudo-progressie of lokale immuunactivatie (histiocytische of sarcoïdachtige reacties). Meestal worden deze reacties gemedieerd door macrofagen/histiocyten waarvan bekend is dat ze PD-L1 hoog tot expressie brengen in vergelijking met de lage expressie van tumorcellen. Daarom zou een ⁸⁹Zr-atezolizumab kunnen worden gebruikt om onderscheid te maken tussen een terugval/non-respons of een behandelingsgerelateerde ontstekingsreactie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518422-32-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

De eerste primaire doelstelling van dit onderzoek is het bestuderen van de expressie van PD-L1 in normaal weefsel en lymfoomlaesies voorafgaand aan CAR T-celtherapie bij LBCL-patiënten door middel van 89Zr-atezolizumab PET/CT-beeldvorming en het correleren van de 89Zr-atezolizumab-distributie voorafgaand aan de behandeling aan de respons op CD19-gerichte CAR T-celtherapie, waardoor klinisch relevante PD-L1-expressie kan worden geïdentificeerd.

Het tweede primaire doel is om te onderzoeken of de opname van 89Zr-atezolizumab, bepaald door de intensiteit van 89Zr-atezolizumab PET/CT-beeldvorming (SUV), gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen lymfoomactiviteit en een behandelingsgerelateerde inflammatoire reactie (histiocyttaire/ sarcoïd-like reactie) bij patiënten met een 18F-FDG-positief PET/CT-sigitaal na CAR T-celtherapie.

Secundaire doelstellingen:

- a) Om de distributie van 89Zr-atezolizumab vóór de behandeling te correleren met de piekexpansie en persistentie van CAR T-cellen na infusie.
- b) Om de opname van 89Zr-atezolizumab vóór de behandeling te correleren met CAR-T-celtherapie-gerelateerde bijwerkingen van graad 1-5 (cytokine-release-syndroom (CRS) en immune effector cell associated neurotoxicity (ICANS)).
- c) Om tumor-89Zr-atezolizumab-opname te correleren met PD-L1-expressie van tumor- en tumor infiltrerende cel, bepaald door middel van immunohistochemie op een vers tumorbiopsie.
- d) Om de distributie van 89Zr-atezolizumab te vergelijken in bestraalde versus niet-bestraalde lymfoomlaesies bij patiënten die radiotherapie krijgen als bridging strategie voorafgaand aan CAR T-celinfusie. Indien mogelijk zullen deze resultaten worden vergeleken met PD-L1-expressie van tumor- en tumor infiltrerende cel, bepaald door middel van immunohistochemie op een verse tumorbiopsie van een bestraalde lymfoomlaesie.
- e) Het bepalen van de incidentie van een behandelingsgerelateerde inflammatoire reactie op 18F-FDG-PET/CT-scan (histiocyttaire/sarcoïd-like reactie) na CAR T-celtherapie.

Onderzoekopzet

Het betreft een single-center, single-arm pilot studie om de expressie van PD-L1 in patiënten met LBCL en zijn rol in het onvoldoende of niet responderen op CAR T-celtherapie op een niet-invasieve manier te onderzoeken. Daarnaast wordt het gebruik van PD-L1 PET/CT-imaging om onderscheid te kunnen maken tussen lymfoomactiviteit en een behandelingsgerelateerd inflammatoire reactie

(histiocytair/sarcoid-like reactie) in het geval van een verdenking op een terugkeer van ziekte of niet-responsieve ziekte na CAR T-celtherapie onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij patiënten die deelnemen aan deze studie zal voorafgaand aan CAR T-celtherapie een ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT scan verricht worden om zo inzicht te krijgen in de PD-L1 expressie van deze patiënten en deze te onderzoeken of er een correlatie is met respons op CAR T-celtherapie. Indien er na behandeling sprake is van refractaire ziekte of een non-respons zal deze scan herhaald worden om te onderzoeken of op basis van de scan onderscheid gemaakt kan worden tussen lymfoomactiviteit en een behandelingsgerelateerde inflammatoire reactie. Patiënten met R/R LBCL zullen verder behandeld worden met CAR T-celtherapie volgens standaard procedure.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit beeldvormend onderzoek zijn maximaal 6 extra bezoeken aan de kliniek nodig voor screening, ⁸⁹Zr-atezolizumab-injectie, een PET/CT-scan en indien veilig een biopsie binnen 7 dagen na de PET-scan. Bij een positief ¹⁸F-FDG PET/CT-sigitaal aan het einde van de behandeling zijn daarnaast nog twee extra bezoeken nodig voor de tweede ⁸⁹Zr-atezolizumab-injectie en de PET/CT-scan. De biopsie die daarna wordt genomen, maakt deel uit van de standaardprocedure van zorg.

Bij overbrugging met radiotherapie en afhankelijk van de toegankelijkheid van de tumorlaesies, wordt aan patiënten gevraagd of ze een extra biopsie willen ondergaan. In de praktijk zullen de meeste procedures worden gecombineerd met bezoeken aan het ziekenhuis in het kader van standaard klinische zorg, om zo de patiëntbelasting te minimaliseren.

De intraveneuze tracer-injectie ⁸⁹Zr-atezolizumab vindt plaats tussen dag -19 en dag -10 van de CAR T-celinfusie (afhankelijk van de tijd die nodig is voor de overbruggingsstrategie). Alle patiënten zullen gedurende ten minste 30 minuten na injectie van ⁸⁹Zr-atezolizumab worden geobserveerd om te controleren op mogelijke acute infusie-gerelateerde bijwerkingen. De daaropvolgende ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT scan vindt 7 dagen later plaats (dag -15 tot dag -6). De PET/CT scan wordt binnen 7 dagen gevolgd door een biopsie indien dit medisch wenselijk en haalbaar wordt geacht. Het afnemen van het biopt zal altijd vóór dag -5 plaatsvinden. Het optimale tijdstip voor de ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT scan zal bij de eerste 3 patiënten worden bepaald. Zij zullen zowel op dag 4 als 7 een ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT scan zullen krijgen.

In geval van een ¹⁸F-FDG-positief PET/CT signaal aan het einde van de behandeling zal nog een ⁸⁹Zr-atezolizumab-injectie worden gegeven, gevolgd door een ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT-beeldvorming en een biopsie binnen 7 dagen indien dit medisch wenselijk en haalbaar wordt geacht.

De stralingsbelasting na toediening van 37 MBq ⁸⁹Zr-atezolizumab is 18.1 mSv. De tegelijkertijd uitgevoerde low-dose CT-scan heeft een stralingsbelasting van

1,0 mSv. Patiënten krijgen dus 37 of 74 MBq doses ⁸⁹Zr-atezolizumab en ondergaan 1 of 2 CT-scans met een lage dosis. De stralingsblootstelling zal 19.1 mSv per beeldronde zijn. Naast PET/CT-beeldvorming zullen patiënten worden gevraagd om 12 bloedmonsters (108 ml) af te staan, die worden afgenomen tegelijk met standaard klinische en poliklinische zorg. Een tumorlaesie zal binnen 7 dagen na de ⁸⁹Zr-atezolizumab PET/CT-scans worden gebiopteerd indien dit medisch veilig en haalbaar wordt geacht. Op basis van eerder uitgevoerd literatuuronderzoek wordt het risico gepaard met tumorbipten als laag beschouwd, gezien het kleine risico op significante of ernstige complicaties of overlijden. Het risico van ⁸⁹Zr-atezolizumab wordt als acceptabel beschouwd op basis van uitgebreide preklinische tests van de afzonderlijke componenten (⁸⁹Zr-tracer en atezolizumab) en klinische veiligheidsgegevens van de eerste ⁸⁹Zr-atezolizumab-studie bij mensen, waarbij slechts één laaggradige bijwerking (pruritus, graad 1) is opgetreden. Hoewel deelnemende patiënten zelf 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 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 9713MS
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713MS
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. Histologisch bevestigde LBCL en bijbehorende subtypes, gedefinieerd door WHO 2016-classificatie
2. Geschiktheid beoordeeld en goedgekeurd door de Nationale Tumorboard.
3. Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door de Lugano criteria.
4. Ondertekend informed consent
5. Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van ondertekening van informed consent
6. Welwillendheid om zich aan het protocol te houden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tekenend of symptomen van actieve infectie binnen 2 weken voorafgaand aan ⁸⁹Zr-atezolizumab-injectie, tenzij behandeld tot genezing.
2. Geschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten.
3. Elke andere ziekte, metabole disfunctie, bevinding van lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die een redelijk vermoeden van een ziekte of aandoening geven die een contra-indicatie vormen voor het gebruik van ⁸⁹Zr-atezolizumab of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of de patiënt een verhoogd risico op complicaties geven.

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:	18-05-2022
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	18F-FDG
Generieke naam:	18F-FDG
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	89Zr-atezolizumab
Generieke naam:	89Zr-MPDL3280A
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MPDL3280A
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yescarta
Generieke naam:	axicabtagene ciloleucel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-518422-32-01
EudraCT	EUCTR2021-005192-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05404048
CCMO	NL79465.042.21