

Een fase II, open label, multicenter onderzoek van 89Zr-DF-Crefmirlimab voor CD8-positron emissie tomografie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren

Gepubliceerd: 21-02-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515885-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoelstellingen:- Evalueren van de distributie over het hele lichaam van 89Zr-Df-crefmirlimab bij kankerpatiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasma's, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56589

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CD8 PET imaging met gemetastaseerde solide tumoren

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasma's, benigne

Synoniemen aandoening

lokaal geavanceerd of gemetastaseerde solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: IMI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 89Zr-DF-Crefmirlimab, PET imaging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van de biodistributie en PK van 89Zr-Df-crefmirlimab antilichaam, door meting van de gestandaardiseerde opnamewaarde (SUV) op 89Zr-Df-crefmirlimab PET-scans bij patiënten met histologisch of cytologisch gedocumenteerde lokaal gevorderde of metastatische vaste tumoren. Correlatie van tumortraceropname met tumor- en immuuncel-CD8-expressie, zoals beoordeeld door immunohistochemie. Veranderingen in tumorvolumetrie, mpMRI-parameters en op MRI gebaseerde textuurmetrieën tijdens de behandeling met immuuncheckpointinhibitoren zullen ook worden gemeten.

Secundaire uitkomstmaten

- Lokale en systemische tekenen en symptomen van infusiereacties, incidentie van bijwerkingen volgens NCI CTCAE v5.0-criteria, veranderingen in laboratoriumtestresultaten, vitale functies en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) bevindingen.
- mpMRI-parameters zoals Ktrans afgeleid van DCE-MRI; f, D afgeleid van IVIM-DWI en DDKI en K afgeleid van DK-MRI met tumor- en immuuncel-CD8-expressie evenals T-celinfiltratie.
- 89Zr-Df-crefmirlimab PET-metingen (uitgedrukt als gestandaardiseerde

opnamewaarden) met radiologische respons op behandeling, volgens (i)RECIST v1.1-criteria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De snel evoluerende gebieden van tumorimmunologie en kankerimmunotherapie hebben geleid tot verschillende door de Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurde immuuncheckpointremmers voor verschillende tumortypes. Deze op monoklonale antilichamen gebaseerde therapieën werken door remming van ligand-receptorinteracties van immuuncheckpoints, zoals cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4), geprogrammeerd celdood proteïne 1 (PD-1)-receptor of het ligand daarvan (PD-L1). Niet alle patiënten reageren echter op deze geneesmiddelen. Bovendien kunnen immunotherapeutische geneesmiddelen ernstige bijwerkingen veroorzaken. Daarom zou het van groot belang zijn te weten of een specifieke behandeling een immuunrespons opwekt.

De dynamische tumormicro-omgeving en de tumorheterogeniteit hebben veel belangstelling gewekt voor het ophelderen van de status van de micro-omgeving, maar de mogelijkheid om veranderingen in de immuunstatus van gemetastaseerde kankers te monitoren is beperkt. De huidige methoden om lymfocyten uit volbloed of bipten van heterogene tumoren te monitoren geven niet noodzakelijkerwijs de dynamische en ruimtelijke informatie weer die nodig is om immuunreacties op therapeutische interventie te monitoren. Bovendien kunnen deze reacties leiden tot veranderingen in de accumulatie en lokalisatie van immuuncellen in het hele lichaam. Moleculaire beeldvorming en functionele MRI-technieken kunnen systemische en intratumorale veranderingen in het hele lichaam niet-invasief controleren. Het beoordelen van veranderingen in overvloed en lokalisatie van immuuncellen 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.

Voor dit doel heeft ImaginAb 89Zr-Df-crefmirlimab ontwikkeld, een minibody (Mb) van 80 kDa met een hoge affiniteit voor het CD8-glycoproteïne. Het minibody is geconjugeerd met deferoxamine (Df) en radioactief gelabeld met de positronemitterende radionuclide Zirconium-89 (89Zr). 89Zr-Df-crefmirlimab is ontworpen om PET-beeldvorming van CD8+-cellen over het gehele lichaam mogelijk te maken.

Niet-invasieve seriële monitoring van het hele lichaam van de tumorimmuunrespons op therapie door middel van beeldvorming van immuuncellen zou belangrijke inzichten kunnen opleveren. Door 89Zr-Df-crefmirlimab PET-scans uit te voeren voorafgaand aan en tijdens de behandeling met een anti-PD-1 antilichaam, nivolumab of cetrelimab (JNJ-63723283), kan de

radioactiviteitsopname in primaire en metastatische tumorlaesies en de normale orgaanverdeling worden geëvalueerd. 89Zr-Df-crefmirlimab PET kan in de toekomst dienen als een potentieel aanvullend instrument voor de selectie van patiënten en behandelingen en kan mogelijk leiden tot vroegtijdige beslissingen over de behandeling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515885-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoelstellingen:

- Evalueren van de distributie over het hele lichaam van 89Zr-Df-crefmirlimab bij kankerpatiënten voorafgaand aan en tijdens de behandeling met een anti-PD-1 antilichaam.
- Evaluatie van de farmacokinetiek (PK) van 89Zr-Df-crefmirlimab bij patiënten vóór en tijdens de behandeling met een anti-PD-1 antilichaam.
- De tumortraceropname correleren met de CD8-expressie van immuuncellen zoals beoordeeld door middel van immunohistochemie.
- Evaluatie van veranderingen in tumorvolumetrie, mpMRI-parameters en op MRI gebaseerde textuurmetingen tijdens de behandeling met een anti-PD-1 antilichaam.

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid van herhaalde doses 89Zr-Df-crefmirlimab.
- correleren van mpMRI-parameters zoals Ktrans afgeleid van DCE-MRI; f, D afgeleid van IVIM-DWI en DDKI en K afgeleid van DK-MRI met tumor- en immuuncel CD8-expressie en T-celinfiltratie.
- Het correleren van respons op behandeling met nivolumab of cetrelimab, volgens de RECIST v1.1 en iRECIST criteria met 89Zr-Df-crefmirlimab opname in tumorlaesies.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, single-arm onderzoek ontworpen om de veiligheid en beeldvormingskenmerken van 89Zr-Df-crefmirlimab te evalueren bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische vaste tumoren voorafgaand aan en tijdens PD-1 antilichaam therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

89Zr-Df-crefmirlimab zal worden toegediend, gevolgd door een PET-scan 24 uur later. Alle patiënten zullen een 89Zr-Df-crefmirlimab PET scan ondergaan op de basislijn en na 4 weken behandeling met het PD-1 antilichaam. Alle patiënten die deelnemen aan deze beeldvormingsstudie zullen ten minste één tumorbiopsie ondergaan. De biopsieprocedure(s) zullen worden uitgevoerd na de 89Zr-Df-crefmirlimab PET-scan bij baseline en/of na de 89Zr-Df-crefmirlimab PET tijdens de behandeling. Na de eerste PET-scan en de tumorbiopsie zullen

de patiënten beginnen met de behandeling met het PD-1 antilichaam nivolumab 360 mg of cetrelimab 900mg oplaaddosis met nadien 600mg.

Inschatting van belasting en risico

Voor deze studie wordt van de patiënten verwacht dat zij maximaal 9 extra bezoeken aan de kliniek brengen voor screening, voor de infusie met ⁸⁹Zr-Df-crefmirlimab, voor 2 PET-scanbezoeken, en voor de bipten die worden genomen voor en/of na het begin van de behandeling met PD-1 antilichaam. In de praktijk zullen de meeste procedures worden gecombineerd met bezoeken aan het ziekenhuis in het kader van de klinische zorg, om de belasting tot een minimum te beperken.

⁸⁹Zr-Df-crefmirlimab is een radioactieve verbinding en zal daarom stralingsbelasting voor de patiënt veroorzaken. De verwachte effectieve dosis na ontvangst van 37 MBq ⁸⁹Zr-Df-crefmirlimab bedraagt ongeveer 23,7 mSv. Voor patiënten die gescand worden met PET/CT-scanners zal een CT-scan met lage dosis attenuatiecorrectie worden uitgevoerd, die een effectieve dosis van 1,5 mSv heeft. Patiënten die 2 PET/CT-scans ondergaan, ontvangen dus een blootstelling van ongeveer $(2 \times 23,7) + (2 \times 1,5) = 50,4$ mSv. De verzwakkingscorrectie CT zal niet worden uitgevoerd voor patiënten die een PET/MR scan ondergaan, waardoor de totale effectieve dosis voor deze patiënten 47,4 mSv bedraagt.

Naast PET-beeldvorming zal de patiënten worden gevraagd om maximaal 12 bloedmonsters (60 mL in totaal) te nemen. Bij tumorlaesies zal een biopsie worden verricht. Op basis van een literatuuronderzoek wordt het risico van een tumorbiopsie 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 bereikbare tumorlaesies in het onderzoek worden opgenomen.

Het risico van herhaalde ⁸⁹Zr-Df-crefmirlimab PET-beeldvorming wordt als matig beschouwd. Patiënten die een standaardbehandeling hebben uitgeput en volgens de mening van de onderzoeker, gebaseerd op beschikbare klinische gegevens, baat kunnen hebben bij anti-PD1-therapie (nivolumab of cetrelimab) door deelname aan deze studie. Hoewel patiënten die een standaard behandelingsoptie van ICI-therapie hebben, niet rechtstreeks baat hebben bij deze studie, zullen de resultaten van deze studie waardevol zijn voor ons begrip van de tumorimmuunrespons en als leidraad dienen voor verder prospectief onderzoek en hopelijk ook voor behandelingsbeslissingen. Er zal nauwlettend toezicht worden gehouden op de uitvoering van de studie via vergaderingen van het veiligheidsteam. Bovendien zullen irAE's tijdens de studie worden gecontroleerd en zullen de onderzoekers passende richtsnoeren krijgen voor de beoordeling en het beheer ervan.

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 kankertypes die, volgens de mening van de hoofdonderzoeker, op basis van beschikbare klinische gegevens, baat kunnen hebben bij anti-PD1-antilichaamtherapie. 3. Ziekteprogressie na eerstelijns therapie of een volgende behandelingslijn of geen superieure standaardtherapielijn beschikbaar. 4. Ten minste 1 laesie die toegankelijk is per beoordeling door de onderzoeker en in aanmerking komt voor biopsie volgens standaard klinische zorgprocedures. 5. 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 die ten minste 3 maanden eerder is toegediend. 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1. 7.

Levensverwachting ≥ 12 weken. 8. Adequate orgaan- en beenmergfunctie zoals hieronder gedefinieerd: a. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dL b. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/L$ c. Absoluut aantal lymfocyten $\geq 0,75 \times 10^9/L$ d. Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$ e. Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m². Een 24-uurs urine-creatinineverzameling kan de berekende creatinineklaring vervangen om aan de geschiktheidscriteria te voldoen. f. Adequate leverfunctie: i. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN ($\leq 3 \times$ ULN bij betrokkenheid van een levertumor); Patiënten met het syndroom van Gilbert hoeven niet te voldoen aan de totale bilirubine-eisen, op voorwaarde dat hun totale bilirubine ongewijzigd blijft ten opzichte van hun baseline. Het syndroom van Gilbert moet op passende wijze worden gedocumenteerd als medische geschiedenis uit het verleden. ii. Aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN bij betrokkenheid van een levertumor) iii. Alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN bij betrokkenheid van een levertumor) iv. Alkalische fosfatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN als lever- of bottumor betrokken is) 9. Ondertekende geïnformeerde toestemming. 10. Bereidheid en bekwaamheid om te voldoen aan alle protocol vereiste procedures. 11. 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 goedgekeurde antikankertherapie, onderzoeksmiddel of deelname aan een ander klinisch onderzoek met therapeutische bedoeling binnen 28 dagen voorafgaand aan de 89Zr-Df-crefmirlimab-infusie en behandeling met nivolumab of cetrelimab.
2. Symptomatische, onbehandelde hersenmetastase, leptomeningeale ziekte of compressie van het ruggenmerg. Patiënten komen in aanmerking als metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) adequaat worden behandeld en neurologisch stabiel zijn gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan inschrijving.
3. Voorafgaande ICI-behandeling, inclusief maar niet beperkt tot anti-PD1, anti-PD-L1 en anti-CTLA4 therapeutische antilichamen.
4. Grote chirurgische ingreep anders dan voor diagnose binnen 28 dagen voorafgaand aan de infusie van 89Zr-Df-crefmirlimab of anticipatie op de noodzaak van een grote chirurgische ingreep in de loop van het onderzoek.
5. Geschiedenis van auto-immuunziekte, inclusief maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, auto-immuunhepatitis, systemische lupus erythemateuze, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, vasculaire trombose geassocieerd met antifosfolipidensyndroom, Wegener-granulomatose, Sjögren-syndroom, Guillain-Barré-syndroom, multiple sclerose, vasculitis of glomerulonefritis.
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyreoïdie die een stabiele dosis schildkliervervangend hormoon krijgen, komen mogelijk in

aanmerking voor zijn onderzoek.

- Patiënten met gecontroleerde diabetes mellitus type I die een stabiele dosis insuline krijgen, komen mogelijk in aanmerking voor dit onderzoek.

6. Behandeling met systemische immunosuppressiva (inclusief maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en antitumornecrosefactormiddelen) binnen 4 weken voorafgaand aan de infusie van 89Zr-Df-crefmirlimab.

- Patiënten die acute, laaggedoseerde, systemische immunosuppressieve medicatie hebben gekregen (bijv. eenmalig dexamethason voor misselijkheid) kunnen na overleg met en goedkeuring door de sponsor in het onderzoek worden opgenomen.

- Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden voor chronische obstructieve longziekte, mineralocorticoïden (bijv. fludrocortison) voor patiënten met orthostatische hypotensie en laaggedoseerde aanvullende corticosteroïden voor bijnierschorsinsufficiëntie zijn toegestaan.

7. Voorafgaande allogene beenmergtransplantatie of solide orgaantransplantatie.

8. Actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B, hepatitis C of tuberculose-infectie; of diagnose van immunodeficiëntie.

- Bij de screening worden patiënten getest op hepatitis C-virus (HCV) en hepatitis B-virus (HBV).

- Patiënten met een bekende hiv-infectie die een gecontroleerde infectie hebben (niet-detecteerbare virale belasting (hiv-ribonucleïnezuur (RNA)-polymerasekettingreactie (PCR)) en een CD4-telling van meer dan 350, hetzij spontaan, hetzij met een stabiel antiviraal regime, zijn toegestaan.

Voor patiënten met een gecontroleerde hiv-infectie, zal monitoring worden uitgevoerd volgens lokale normen.

- Patiënten met hepatitis B die een gecontroleerde infectie hebben (serum HBV deoxyribonucleïnezuur (DNA) PCR die onder de detectielimiet ligt EN die antivirale therapie krijgen voor hepatitis B) zijn toegestaan. Patiënten met gecontroleerde infecties moeten periodieke controle van HBV-DNA ondergaan. Patiënten moeten gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op antivirale therapie blijven.

- Patiënten die HCV-antilichaampositief zijn en een gecontroleerde infectie hebben (niet-detecteerbaar HCV-RNA door PCR, hetzij spontaan, hetzij als reactie op een succesvolle voorafgaande kuur van anti-HCV-therapie) zijn toegestaan.

- Patiënten die positief zijn voor HCV-antilichamen komen alleen in aanmerking als PCR negatief is voor HCV-RNA.

9. Ontvangst van een levend vaccin (inclusief verzwakt) binnen 30 dagen na de geplande start van de onderzoeksmedicatie.

10. Bewijs van een actieve infectie die systemische antibiotica vereist binnen 2 weken voorafgaand aan de infusie van 89Zr-Df-crefmirlimab.

11. Bewijs van een actieve COVID 19-infectie. Deze infectie moet worden gedocumenteerd worden in het casusformulier. Indien minimaal 2 weken hersteld van COVID 19, dan is dit geen exclusie criterium meer.

12. 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 89Zr-Df-crefmirlimab

contra-indiceert, of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of de patiënt hoog risico op complicaties.

13. Veranderde mentale toestand, of een psychiatrische aandoening die het begrijpen of geven van geïnformeerde toestemming zou verbieden.

14. Sponsor werknemer/lid van het klinische onderzoeksteam en/of zijn of haar directe familie

15. Vrouwen met een positieve serum choriongonadotrofine HCG zwangerschapstest bij de screening/baseline bezoek. Vrouwen die borstvoeding geven zijn ook uitgesloten.

16. Vrouwen die zwanger kunnen worden* en seksueel actieve mannen die niet bereid zijn zeer effectieve anticonceptie te gebruiken vóór de eerste dosis van de onderzoekstherapie, tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Zeer effectieve anticonceptiemaatregelen zijn onder meer:

- stabiel gebruik van gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie (oraal, intravaginaal, transdermaal) of alleen progestageen hormonale anticonceptie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar) geassocieerd met remming van de ovulatie gestart 2 of meer menstruatiecycli voorafgaand aan screening
- spiraaltje (IUD); intra-uterien hormoon-releasing systeem (IUS)
- bilaterale afbinding van de eileiders
- partner die een vasectomie heeft ondergaan (op voorwaarde dat de mannelijke partner die een vasectomie heeft ondergaan de enige seksuele partner is van de deelnemers aan het onderzoek naar vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) en dat de partner die een vasectomie heeft ondergaan een medische beoordeling heeft gekregen van het chirurgische succes van de procedure)
- en/of seksuele onthouding.

17. Contra-indicaties voor MRI-scan

18. Patiënten met miltaandoeningen of met splenectomie die de protocoldoelstellingen in gevaar kunnen brengen

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: 01-11-2024
Aantal proefpersonen: 16
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: 89Zr-DF-Crefmirlimab
Generieke naam: 89Zr-DF-Crefmirlimab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cetrelimab
Generieke naam: Cetrelimab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nivolumab
Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2024
Soort: Eerste indiening
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	CTIS2024-515885-15-00
EudraCT	EUCTR2022-002689-34-NL
CCMO	NL82656.042.23
Ander register	volgt