

Een eerste humane studie van 89Zr-DFO-REGN5054 (anti-CD8) positronemissietomografie bij patiënten met solide maligniteiten die worden behandeld met cemiplimab

Gepubliceerd: 08-03-2022 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

De primaire doelstelling: Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 89Zr-DFO-REGN5054 alleen en in combinatie met cemiplimab. Secundaire doelstellingen Voor deel A: • Karakteriseren van het farmacokinetisch (PK) profiel van de radioactiviteit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53715

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

89ZR-DFO-REGN5054 PETscan onderzoek bij cemiplimab behandelde kankerpatiënt

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD8 PET tracer, beeldvorming van solide tumoren, cemiplimab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten zijn:

- Voor deel A is het primaire eindpunt de incidentie van ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (treatment-emergent adverse events, TEAE's).
- Voor deel A en B de incidentie en ernst van TEAE's.

Secundaire uitkomstmaten

Voor deel A:

- Klinische dosimetrie op basis van de geabsorbeerde stralingsdosis in weefsel en effectieve dosis berekend uit de gegevens verkregen uit de PET-scans en de activiteitsconcentratie van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 in bloed op dag 1, 5 en 8.
- Activiteitsconcentratie van het beeldvormingsmiddel in serum, uitgedrukt als gestandaardiseerde opnamewaarde (standardized uptake value, SUV), met berekening van het oppervlak onder de curve (area under the curve, AUC) tot en met dag 8 (AUC0-7)

Voor deel A en deel B:

- Opname van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 op het moment van beeldvorming, in CD8 tot expressie brengende normale weefsels en tumoren

- Opname van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 in de bloedpool, gevolgd door berekening van de tumor-bloed-ratio van de SUV op het moment van beeldvorming
- Verband tussen de intensiteitsdistributie van het autoradiografische signaal van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 en de expressie van CD8 in tumorweefsels bij baseline

Voor deel B:

- Verband tussen de opname van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 en de expressie van CD8 in tumorweefsels bij baseline
- Verband tussen de tumor-bloed-ratio van ⁸⁹Zr DFO REGN5054 en de expressie van CD8 in tumorweefsels bij baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 is een experimenteel traceermiddel (tracer), wat betekent dat het nog niet is goedgekeurd door een gezondheidsinstantie voor beeldvorming van tumoren. ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 wordt onderzocht als een middel voor beeldvorming van tumoren en zal worden toegediend door middel van een infuus (via een ader). ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 is een antilichaam dat is gelabeld met zeer kleine hoeveelheden van een radioactief atoom dat zirkonium -89 (⁸⁹Zr) heet. ⁸⁹Zr kan worden gedetecteerd vanaf buiten het lichaam met positronemissietomografiescans (PET-scans), met apparaten vergelijkbaar met CT-scanners. ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 bindt zich aan een stof in het lichaam die CD8 heet en die zich bevindt op immuuncellen die T-cellen worden genoemd. ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 kan een beeld vormen van CD8, dat aanwezig is op T-cellen in tumoren, en kan op deze manier mogelijk nuttige informatie bieden over welke tumoren waarschijnlijker zullen reageren op bepaalde nieuwe antikankertherapieën, waarbij de immuuncellen van het lichaam worden geactiveerd om tumorcellen te doden.

Cemiplimab is een PD-1-antilichaamimmuuncheckpointremmer, die in Europa is goedgekeurd door het EMA (Europees Geneesmiddelenbureau) voor de behandeling van een soort huidkanker die metastatisch (uitgezaaid) plaveiselcelcarcinoom van de huid (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) wordt genoemd of plaatselijk gevorderd CSCC voor patiënten die niet kunnen worden behandeld met een beoogde curatieve operatie of curatieve bestraling. Cemiplimab is niet goedgekeurd voor de behandeling van andere soorten kanker. Als u een ander soort kanker hebt dan CSCC wordt de behandeling met cemiplimab daarom nog

steeds als experimenteel beschouwd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling:

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ^{89}Zr *DFO*REGN5054 alleen en in combinatie met cemiplimab.

Secundaire doelstellingen

Voor deel A:

- Karakteriseren van het farmacokinetisch (PK) profiel van de radioactiviteit van ^{89}Zr DFO REGN5054
- Bepalen van een adequate massadosis en activiteitsdosis van ^{89}Zr -DFO-REGN5054 en optimale postinfuustijd voor beeldvorming

Voor deel A en B:

- Evalueren van het verband tussen CD8-expressie in weefselbiopten (via IHC) en ^{89}Zr *DFO*REGN5054-opname door de tumor in vivo (via PET) en ex vivo (via autoradiografie)
- Evalueren van de opname van ^{89}Zr *DFO*REGN5054 in tumoren, normale weefsels die CD8 tot expressie brengen, en bloed

De verkennende doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Evalueren van het verband tussen het ^{89}Zr -DFO-REGN5054-signaal bij baseline en tijdens de behandeling met de tumorrespons na cemiplimabbehandeling
- Evalueren van het verband tussen ^{18}F -fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) en ^{89}Zr DFO REGN5054-opname in tumorlaesies
- Karakteriseren van het verband tussen het ^{89}Zr -DFO-REGN5054-signaal bij baseline en tijdens de behandeling en het mRNA en de eiwitbiomarkers van de tumor infiltrerende lymfocytendichtheid en effectorfunctie
- Bepalen van de antitumoractiviteit van cemiplimab

Onderzoekopzet

Dit is een fase 1-, eerste onderzoek bij mensen (first-in human, FIH) ter evaluatie van ^{89}Zr -DFO-REGN5054 als beeldvormingsmiddel voor het evalueren van intratumorale expressie van CD8 op T-cellen bij baseline en in de context van cemiplimabtherapie.

Het onderzoek bestaat uit 2 delen, deel A en deel B. Deel A is een dosisbepalings- en veiligheidsonderzoek waarbij proefpersonen een enkele dosis ^{89}Zr -DFO-REGN5054 krijgen, gevolgd door seriële PET-/computertomografie (CT)-scans gedurende een periode van 7 dagen. In deel A wordt de dosimetrie geëvalueerd en worden een adequate massadosis ^{89}Zr DFO-REGN5054 en een optimale postinfuus beeldvormingstijd vastgesteld. In deel B krijgen proefpersonen 2 doses ^{89}Zr -DFO-REGN5054. Het CD8-immunopositronemissietomografie (iPET)-signaal wordt gemeten na ^{89}Zr DFO REGN5054-infusie met de vastgestelde massadosis en op

een postinfuus beeldvormingstijdstip (beide bepaald in deel A) bij baseline en na toediening van cemiplimab, voor vergelijking met CD8-IHC en de tumorrespons. Proefpersonen die deelnemen aan deel A komen niet in aanmerking voor deelname aan deel B van het onderzoek.

Proefpersonen in zowel deel A als deel B krijgen cemiplimabtherapie na de eerste ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-PET-/CT-scan tot bevestigde progressie of gedurende maximaal 102 weken (~2 jaar) gevolgd door een follow-upperiode van 90 dagen. De tumorlast zal worden beoordeeld volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1) en de 'immune-based Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (iRECIST) aan het eind van elke behandelingscyclus, tot en met cyclus 4 en vervolgens om de andere cyclus.

Deel A

Voor deel A zijn er 7 oplopende ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 massadosiscohorten gepland (2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg en 80 mg), met maximaal 6 proefpersonen per cohort. Proefpersonen krijgen ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 op dag 1, gevolgd door 3 PET-/CT-scans in de loop van 1 week (dag 1, 5 en 8). De eerste 2 proefpersonen in elk massadosiscohort worden in de medische instelling gemonitord gedurende tenminste 24 uur na het ⁸⁹Zr DFO REGN5054-infuus. Er zal minimaal 1 week nodig zijn tussen voltooiing van de eerste ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-toediening bij de eerste 2 proefpersonen op elk dosisniveau om evaluatie van de acute toxiciteit mogelijk te maken. Het evalueren van de veiligheid van ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 zal doorgaan gedurende ten minste 7 dagen na infusie van het beeldvormingsmiddel tot de PET-/CT-scan op dag 8, vóór de cemiplimabtherapie. De cemiplimabbehandeling wordt dan gestart bij een vaste dosis van 350 mg Q3W op enig moment tot 7 dagen na de laatste ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-PET-/CT-scan en/of de optionele biopsie.

Dosisescalatiestrategie

Voor elk massadosiscohort in deel A krijgen eerst 2 proefpersonen ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054 toegediend, met een interval van minimaal 1 week tussen de toediening aan elk van de proefpersonen.

Na voltooiing van de PET-scan op dag 8 bij de tweede proefpersoon op een gegeven massadosis vindt er een bijeenkomst plaats ter beoordeling van de dosisescalatie. Na het doornemen van alle beschikbare gegevens over beeldvorming, ⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-serum-activiteitsconcentratie, klinische dosimetrie en veiligheids met betrekking tot deze proefpersonen wordt er een beslissing genomen over het nemen van 1 van de volgende stappen:

- Uitbreiden van het cohort tot maximaal 6 proefpersonen, op basis van adequate veiligheid en adequate bloedpool-serum-⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-activiteit en opname in normale weefsels die CD8 tot expressie brengen (milt).
- Verhogen naar het volgende massadosiscohort, op basis van adequate veiligheid maar inadequate serum-⁸⁹Zr-DFO-REGN5054-activiteitsconcentratie en opname in normale weefsels die CD8 tot expressie brengen (milt) en/of opname in tumoren.
- Doorgaan met het volgende massadosiscohort met een lagere massadosis, gebaseerd op inadequate opname in normale weefsels die CD8 tot expressie brengen (milt, merg) en/of opname in tumoren, maar adequate

serum-89ZrDFOREGN5054-activiteitsconcentratie. Deze lagere massadosis zal het mogelijk maken om potentiële competitie van ongelabeld antilichaam te evalueren, wat leidt tot demping van het iPET-sigitaal bij hogere massadoses.

Na voltooiing van de toediening van elk cohort (tot 6 proefpersonen) vindt er een bijeenkomst plaats ter beoordeling van de dosisescalatie om alle beschikbare veiligheids- en beeldvormingsgegevens te beoordelen om te beslissen over één van de volgende stappen:

- Verhogen tot het volgende massadosiscohort,
- Deel A afsluiten en doorgaan met deel B, op basis van om het even welk gegeven cohort van maximaal 6 proefpersonen met adequate serum-89Zr-DFO-REGN5054 activiteitsconcentratie, opname in normale weefsels die CD8 tot expressie brengen, en/of opname in tumoren op het optimale tijdstip na infusie.

In het geval dat 1 of meer ongewenste voorvallen van speciaal belang ('adverse events of special interest, AESI's) optreden of ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's) die naar het inzicht van de uitvoerder verband houden met 89Zr*DFO*REGN5054, wordt het onderzoek opgeschort voor veiligheidsbeoordeling in een bijeenkomst ter beoordeling van de dosisescalatie, gevolgd door een beslissing om 1 van de volgende stappen te nemen:

- Het onderzoek hervatten zoals gepland indien door de verrichter is bepaald en door deze commissie is bevestigd dat het onwaarschijnlijk is dat de AESI's/SAE's van de index verband houden met 89Zr*DFO*REGN5054.
- Het huidige cohort uitbreiden tot maximaal 6 proefpersonen voor verdere veiligheidsevaluatie.
- Het onderzoek beëindigen.

Daarnaast zal het optreden van 1 of meer AESI's/SAE's, die naar het inzicht van de uitvoerder verband houden met 89Zr*DFO*REGN5054, een herziening in gang zetten van de veiligheidsgegevens door de Regeneron Safety Oversight Committee (RSOC)

Deel B

Proefpersonen in deel B zullen tweemaal beeldvorming ondergaan met gebruikmaking van de veilige en goed verdragen dosis 89Zr DFO-REGN5054 en de optimale postinfuus beeldvormingstijd die zijn bepaald in deel A. Proefpersonen krijgen een 89Zr-DFO-REGN5054-infuus op dag 1, gevolgd door een PET-/CT-scan op het optimale postinfuus beeldvormingstijdstip. Na de PET-/CT-scan en vóór het begin van de cemiplimabtherapie wordt er een verplichte tumorbiopsie uitgevoerd. Op enig moment tot 7 dagen na de eerste PET-/CT-scan wordt cemiplimab toegediend bij een vaste dosis van 350 mg Q3W. Ongeveer 4 weken (maximaal 8 weken) na de eerste dosis cemiplimab wordt er een tweede dosis 89Zr DFO REGN5054 toegediend en wordt er een volgende PET-/CT-scan uitgevoerd. Daarnaast kan er een biopsie van de tumor (optioneel) worden uitgevoerd na deze PET-/CT-scan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A wordt 89Zr-DFO-REGN5054 intraveneus (i.v.) toegediend bij een enkele massadosis van 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg of 80 mg. In deel B krijgen proefpersonen 89Zr-DFO-REGN5054 toegediend bij de vastgestelde massadosis die in deel A is bepaald. Cemiplimab wordt i.v. toegediend in een dosis van 350 mg om de 3 weken (Q3W)

Inschatting van belasting en risico

Rekening houdend met de in het protocol genomen maatregelen om de belangrijkste risico's voor proefpersonen tot een minimum te beperken en met het potentieel voor therapeutisch nut is de evaluatie van cemiplimab bij proefpersonen met gevorderde of metastatische solide CD8-tumoren gerechtvaardigd.

89Zr-DFO-REGN5054 is een radio-immunoconjugaat met positronemissie dat specifiek is voor humaan CD8 dat wordt ontwikkeld voor immuno-PET-beeldvorming. 89Zr-DFO-REGN5054 is nog niet aan mensen toegediend. Er zijn daarom nog geen risico's van klinisch gebruik vastgesteld. De potentiële risico's voor onderzoeksdeelnemers worden als minimaal beschouwd en er is adequate risicobeperking die in het protocol wordt beschreven. De bevindingen van niet-klinische onderzoeken tonen een adequate veiligheidsmarge aan voor het geplande massadosisbereik van 89Zr-DFO-REGN5054 bij mensen. De stralingsblootstelling zal naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van andere immuno-PET-tracers. Alles bij elkaar genomen rechtvaardigen deze gegevens het evalueren van 89Zr-DFO-REGN5054 als immuno-PET-middel bij mensen. Op basis van de momenteel beschikbare veiligheidsinformatie voor cemiplimab en andere anti-PD-1-/PD-L1-antilichamen, de geïdentificeerde risico's en beperkingsmaatregelen, en de waargenomen preliminaire activiteit van cemiplimab in solide maligniteiten (waaronder CSCC, NSCLC en cervixcarcinoom), wordt de baten-risicoverhouding als gunstig beschouwd voor voortgezette klinische onderzoeken bij deze en andere indicaties.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777

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. Gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die kunnen reageren op anti-geprogrammeerde celdood 1 (PD-1)-immunotherapie
2. Meetbare ziekte volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus ≤ 1
4. Adequate orgaan- en beenmergfunctie zoals gedefinieerd in het protocol
5. Bereid en in staat de ziekenhuisbezoeken af te leggen en onderzoeksgelateerde procedures te volgen (inclusief vereiste tumorbiopsie voor deel B)

OPMERKING: er zijn andere, in het protocol gedefinieerde inclusiecriteria van toepassing

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Krijgt momenteel andere kankerbehandeling of er is onvoldoende tijd sinds de laatste behandeling, zoals gedefinieerd in het protocol
2. Is nog niet hersteld van acute toxiciteiten van eerdere behandeling; uitzonderingen gedefinieerd in het protocol
3. Eerdere behandeling met remmer van de PD-1/geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1)-route
4. Krijgt momenteel chimerische antigeenreceptor (CAR-T)-celtherapie of heeft

deze gekregen

5. Symptomatische of niet-behandelde hersenmetastasen, leptomeningeale ziekte of ruggenmergcompressie

6. Bekende voorgeschiedenis of enig bewijs van interstitiële longziekte, actieve niet-infectieuze pneumonitis (in de afgelopen 5 jaar) of actieve tuberculose

OPMERKING: ER ZIJN AANVULLENDE EXCLUSIECRITERIA VAN TOEPASSING; DEZE WORDEN BESCHREVEN IN HET PROTOCOL

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 07-02-2023

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Libtayo

Generieke naam: Cemiplimab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: REGN5054

Generieke naam: REGN5054

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2024

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
EudraCT	EUCTR2019-001604-38-NL
CCMO	NL79826.042.22