

Immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij patiënten met B-cel NHL

Gepubliceerd: 19-04-2021 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

De biobank *Immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL* heeft als wetenschappelijke doelstelling inzicht te verkrijgen in de factoren welke bijdragen aan de anti-tumor T-cel respons van CAR T-cellen bij NHL en het zo mogelijk...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56841

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anti-CD19 CAR T-cell therapy monitoring study

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

B-cel NHL, B-cel non-Hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-CD19 CAR T-cel therapie, B-cel NHL, hematologie, Immuun monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Welke eigenschappen van zowel tumorweefsel en stroma, als effector T-cel van belang zijn voor een effectieve anti-tumor T-cel respons
- Welke van deze eigenschappen bijdragen aan anti-tumor T-cel evasie
- Welke van deze eigenschappen bijdragen aan ernstige toxiciteit.

De laboratorium-methoden maken een snelle ontwikkeling door vanwege de vorderingen van het wetenschappelijk onderzoek. Door deze vooruitgang zullen in volgende jaren nieuwe (nu nog onbekende) meet-methoden beschikbaar komen.

De Biobank *Immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL* is een garantie voor de gestandaardiseerde grootschalige verzameling van klinische gegevens en lichaamsmateriaal,

Secundaire uitkomstmaten

geen secundaire onderzoeksvariabelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks dat de responspercentages van deze therapievorm indrukwekkend zijn zal meer dan de helft van de patiënten geen respons hebben of recidiveren. Ondanks dat er verschillende mechanismen van anti CAR T-cel evasie bekend zijn, zoals bijvoorbeeld het verlies van CD19 op de B-cel, onvoldoende persistentie van de CAR T-cellen of opregulatie van immune checkpoints, zijn overige mechanismen nog niet volledig opgehelderd. (Shah et al, Nature reviews; 2019) Studies bij solide tumoren laten zien dat determinanten van T-cel evasie globaal onder te verdelen zijn in; defecte antigeen presentatie, de aan- of afwezigheid van immuun effector cellen, de aan- of afwezigheid van suppressor cellen, de aanwezigheid van co-stimulatoire of -inhiberende moleculen, metabole

veranderingen in T-cellen, oncogene signaaltransductie mechanismen en autofagie. (Charoentong, Cell press; 2017)

Welke van deze factoren dominant zijn bij anti CAR T-cel evasie is nog niet volledig duidelijk.

Deze determinanten van T-cel evasie zijn op verschillende manieren te meten in tumorweefsel en in perifeer bloed.

Dit protocol beschrijft de werkwijze waarop gepoogd zal worden door middel van onderzoek inzicht te verkrijgen in de anti-tumor T-cel respons van CAR T-cellen bij B-NHL.

Doel van het onderzoek

De biobank *Immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL* heeft als wetenschappelijke doelstelling inzicht te verkrijgen in de factoren welke bijdragen aan de anti-tumor T-cel respons van CAR T-cellen bij NHL en het zo mogelijk vroegtijdig herkennen van patiënten die wel of niet een langdurige respons zullen hebben op de behandeling. Daarnaast is het van belang inzicht te krijgen in parameters welke toxiciteit voorspellen.

De organisatie structuur van dit protocol faciliteert de gestandaardiseerde verzameling van klinische gegevens en lichaamsmateriaal in Nederland en heeft de intentie om de factoren die bijdragen aan effectieve CAR T-cel therapie en de factoren welke resistentie bepalen beter te begrijpen teneinde de behandeling in de toekomst te verbeteren en die patiënten te identificeren welke gebaat zijn bij deze dure en soms zeer toxische vorm van therapie.

Onderzoeksopzet

De patiënt wordt door zijn/haar arts geselecteerd voor deelname (zie hoofdstuk 5. *Patiënten*) en zowel schriftelijk als mondeling geïnformeerd over de biobank *Immuun monitoring na anti CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL*. Als de patiënt begrijpt wat er van hem/haar gevraagd wordt en instemt met het verzamelen van materiaal en gegevens, tekent hij/zij het informed consent (zie bijlage 1. Informatiebrief + Toestemmingsformulier/Intrekkingsformulier), volgens GCP richtlijnen. Indien een patiënt niet in staat is om te schrijven, kan toestemming worden verkregen in aanwezigheid van tenminste één door de patiënt aangewezen getuige.

4.2. Verzameling Klinische gegevens

De klinische gegevens die van de patiënt worden verzameld en ingevoerd in het elektronisch patiënten dossier door de arts/verpleegkundige, staan beschreven in de minimale dataset van het zogenaamde Reglement *immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL*. Zie bijlage 2. *Minimale dataset immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel maligniteiten*. Hiermee wordt een gestandaardiseerde verzameling van klinische gegevens gegarandeerd. De gegevens van de patiënt worden verzameld op het moment van de diagnose en op de tijdstippen genoemd in tabel 1. Data met betrekking tot respons, toxiciteit, overleving en progressie worden via versleutelde patiënt

identificatienummers via datamanagers verkregen op de tijdstippen genoemd in tabel 1.

4.3. Verzameling Lichaamsmateriaal

Op het moment van PBMC aferese wordt er een sample van het aferese materiaal afgenomen in combinatie met een perifeer afgenomen bloedsample. Indien er voorafgaand aan CAR T-cel infusie *bridging* - therapie wordt gegeven zal nogmaals een perifeer bloedsample worden afgenomen voor start lymfodepleterende chemotherapie (tabel 1; -28 tot -6 dagen voor infusie)

Tijdens het reguliere zorgproces wordt er bij de patiënt gedurende het eerste jaar na CAR T-cel infusie tijdens 9 standaard bloedafnames maximaal 50 ml extra bloed afgenomen, met een maximum van 12 afnames (door de arts/verpleegkundige), wat zal worden opgeslagen in de Biobank.

Tijdens het tweede jaar na CAR T-cel infusie wordt elke drie maanden tijdens standaard bloedafnames maximaal 50 ml extra bloed afgenomen of extra ten tijde van progressieve ziekte met een maximum van vier extra afnames.

Gestreefd wordt om daarnaast ten tijde van inclusie (voorafgaand aan eventuele *bridging* therapie en infusie), en optioneel, zie hoofdstuk 7, op dag 14 na infusie van CAR T-cellen en ten tijde van progressieve ziekte een tumor biopt af te nemen.

Indien er voldoende gearchiveerd weefsel aanwezig is bij aanvang zal dit als start materiaal kunnen worden gebruikt. Indien tumoren gelokaliseerd zijn op plaatsen waarvan wordt geacht dat het nemen van een biopt onevenredige risico's op complicaties voor de patiënt met zich meebrengt zal hiervan af worden gezien.

Bij patiënten bij wie het zogenaamde *immune effector cell (IEC)- associated neurotoxicity syndrome * (ICANS) optreedt zal in het kader van standaard zorg een lumbaalpunctie dienen worden verricht ter uitsluiting van andere oorzaken van de neurologische klachten zoals infectie. Tijdens deze afname zal tevens een extra liquor buis worden afgenomen voor de biobank *Immuun monitoring na anti-CD19 CAR T-cel therapie bij B-cel NHL* .

Inschatting van belasting en risico

Aan het verzamelen van medische gegevens is geen risico verbonden. Het verzamelen gebeurt grotendeels door gebruik te maken van het huidige behandeldossier.

Het lichaamsmateriaal wordt afgenomen tijdens het bezoek aan de (poli)kliniek. Tijdens bloedafname is er een risico op pijn bij de insteekopening van de naald en/of een kleine

bloeduitstorting na de afname. Het risico van de afname van bloed tijdens deze procedure is gering.

De belasting voor de patient is gering aangezien afname plaatsvindt tijdens de standaardafname.

Nieuw tumor materiaal dmv een biopt wordt alleen afgenomen indien het risico voor de patient minimaal is. Eventueel wordt archief materiaal gebruikt.

Op dag 14 post infusie van CAR T cellen wordt een biopt gedaan indien het risico voor de patient minimaal is.

Bij patiënten bij wie het zogenaamde *immune effector cell (IEC)- associated neurotoxicity syndrome * (ICANS) optreedt zal in het kader van standaard zorg een lumbaalpunctie dienen te worden verricht ter uitsluiting van andere oorzaken van de neurologische klachten zoals infectie. Tijdens deze afname zal tevens een extra liquor buis worden afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

behandeling met anti-CD19 CAR T-cel therapie voor B cel NHL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen toestemming voor deelname

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: 01-05-2021

Aantal proefpersonen: 525

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL74209.078.20