

Moleculaire beeldvorming middels Zirkonium-89-gelabeld Atezolizumab als een instrument om de biodistributie van atezolizumab in diffuus grootcellig B-cellymfoom te onderzoeken

Gepubliceerd: 26-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doel: • Het berekenen en evalueren van de biodistributie van ^{89}Zr -atezolizumab in patiënten met DLBCL
Sekundaire doelen: • Beoordelen van de heterogeniteit van ^{89}Zr -atezolizumab tumor opname in patiënten met DLBCL voor R-CHOP therapie • ...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48775

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PDL1 imaging in DLBCL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

diffuus grootcellig B-cellymfoom, lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Firma Roche, Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atezolizumab, DLBCL, immunoPET, moleculaire beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Beschrijving van de biodistributie van ⁸⁹Zr-atezolizumab in DLBCL middels metingen van de standardized uptake value (SUV) van ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET scans.

Secundaire uitkomstmaten

- Correlatie van IHC PDL1 expressie in tumor en immuun cellen in gearcheiverde biopten van voor standaard behandeling, met ⁸⁹Zr-atezolizumab tumor opname welke middels SUV meting op ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scans gemeten wordt
- Correlatie van ⁸⁹Zr-atezolizumab tumor opname welke middels SUV meting op ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scans gemeten wordt, met sPDL1 concentratie (gemeten middels ELISA) in het serum van patiënten.
- Correlatie analyse van tumor ⁸⁹Zr-atezolizumab opname met de immune signatuur gemeten middels GEP
- Correlatie analyse van tumor ⁸⁹Zr-atezolizumab opname en MRD status

- Correlatie analyse van off-target opname van ⁸⁹Zr-atezolizumab en atezolizumab toxiciteit

- Analyse van de voorspellende waarde van ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging in patiënten met DLBCL

Exploratieve uitkomstmaten:

- Baseline karakterisering en dynamieken van het T- en NK-cel repertoire en het microbiom na R-CHOP therapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met hoog risico diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en een international prognostic index (IPI) score van >2 hebben een hoog risico op recidief ook als zij een complete metabole remissie na R-CHOP chemo-immunotherapie hebben bereikt. De uitkomst na recidief is zeer slecht. In patiënten met verschillende types van gerecidiveerde lymfomen hebben immune checkpoint-remmer veelbelovende resultaten laten zien.

Om de uitkomst van patiënten met hoog risico DLBCL te verbeteren worden patiënten in de HOVON 151 studie (Eudract 2017-002605-35), na het bereiken van een volledige metabole remissie met R-CHOP, voor 1 jaar met het monoklonaal antilichaam atezolizumab, die aan de immune checkpoint program death ligand 1 (PDL1) bindt, behandeld.

De percentage van PDL1 positieve tumor cellen in DLBCL varieert van 13 tot 31%. Voor het blokkeren van de PD-1/PDL1 checkpoint is PDL1 expressie op de tumor oppervlakte gesuggereerd als potentieel voorspellende marker. Ondanks de hoge overall respons rate in PDL1 positieve maligniteiten in vergelijking met PDL1 negatieve tumoren, zijn er desondanks PDL1-negatieve gevallen die responderen. De PDL1 status van excisie bipten laat een zwakke correlatie zien met de PDL1 expressie van gematchte biopsieën. Bovendien verandert de PDL1 expressie in de

tumor met de behandeling. Daarom is PDL1 expressie gemeten door een enkele biopsie mogelijk niet representatief.

Moleculaire beeldvorming kan worden gebruikt om de biodistributie van monoklonale antilichamen te meten. In eerdere studies kon atezolizumab succesvol worden gelabeld met het radionucleotid Zirkonium-89 (89Zr) en worden studeerd in solide tumoren (EudraCT 2015-000996-29). De resultaten van de biodistributie van atezolizumab kunnen bijdragen aan een betere begrip van respons mechanismes, de relatie met minimal residual disease, de relatie met het T- en NK-cell repertoire en toxiciteit van PDL1 checkpoint remmers.

Mogelijk kan deze techniek in de toekomst beidragen aan een optimale selectie van patiënten voor deze behandeling. Sequentiële 89Zr-atezolizumab-PET-scans kunnen informatie geven over de dynamiek van de biodistributie van atezolizumab in de loop van de tijd. In combinatie met herhaalde karakterisering van tumor weefsel en bloed monsters kunnen deze resultaten ook inzicht geven in de primaire en verworvene resistentie.

In deze parallele studie van de HOVON 151 studie, worden 89Zr-atezolizumab-PET-scans gebruikt om 20 patiënten met DLBCL voor de inductie therapie (R-CHOP), na het breken van een volledige metabole remissie en op het moment van een recidief te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Het berekenen en evalueren van de biodistributie van 89Zr-atezolizumab in patiënten met DLBCL

Sekundaire doelen:

- Beoordelen van de heterogeniteit van 89Zr-atezolizumab tumor opname in patiënten met DLBCL voor R-CHOP therapie
- Correleren van 89Zr-atezolizumab biodistributie met PD-L1 expressie op tumor cellen en cellen in het micro-environment middels immuunhistochemie (IHC) op gearcheveerd tumor weefsel, de meting van opgelost PDL1 (sPDL1) en de gen expressie (GEP) voor PDL1
- Het berekenen en evalueren van de biodistributie van 89Zr-atezolizumab in patiënten met volledige metabole remissie na R-CHOP therapie en het beoordeling van de relatie met minimal residual disease gemeten via circulerend tumor DNA (ctDNA) analyse
- Het berekenen en evalueren van de biodistributie van 89Zr-atezolizumab op het moment van een recidief na behandeling met atezolizumab bij patiënten die in de HOVON 151 studie participeren
- Correleren van de biodistributie en de dynamiek van 89Zr-atezolizumab tumor opname met mogelijke ongewenste bijwerkingen van behandeling met atezolizumab in

patiënten die in de HOVON 151 studie participeren.

Exploratieve doelen:

- Vaststellen van de baseline karakteristieken van het T-cel en NK-cel repertoire en de dynamieken die door R-CHOP therapie worden geïnduceerd.
- Vaststellen van de baseline karakteristieken van het microbioom en de dynamieken die door R-CHOP therapie worden geïnduceerd.

Onderzoeksopzet

Phase II, multicenter, prospectieve, niet-gerandomiseerde studie:

Part A: 21 geschikte patiënten zullen voor R-CHOP therapie een ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scan ondergaan

Part B: Ongeveer 15 patiënten die na R-CHOP therapie een volledige metabole remissie behalen zullen een 2e ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scan ondergaan.

Na participatie in de ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging studie zullen alle patiënten, indien geschikt, kunnen doorstromen na de HOVON 151 studie.

Part C: Patiënten die in de HOVON 151 studie participeren en verdacht zijn voor een recidief zullen een aanvullende 3e ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scan ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Voor deze ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging studie moeten patiënten maximaal 4 extra bezoeken verrichten: voor de screening-onderzoek en injectie van de tracer zoals het maken van een ⁸⁹Zr-atezolizumab PET scan in Part A,B en eventueel C van deze studie. Vanwege de minimale veranderingen tijdens het labelen van atezolizumab, wordt de toxiciteit van ⁸⁹Zr-atezolizumab als even groot als die van atezolizumab ingeschat. Gebaseerd op de ervaringen met ⁸⁹Zr-atezolizumab in solide tumoren en de extreem lage dosering van 11mg met welke de tracer in deze studie zou worden toegediend, wordt het risico van imaging met ⁸⁹Zr-atezolizumab als verwaarloosbaar geacht. ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scans geven een stralingsbelasting van 19.5 mSv. Naast PET imaging worden patiënten geacht om 2 aanvullende bloedafnames te ondergaan welke een licht ongemak kunnen geven, en 2 feces monster in te leveren. Het risico van ⁸⁹Zr-atezolizumab-PET-scans is zeer gering en ondanks patiënten niet in directe vorm van deze imaging studie profiteren, zullen de resultaten de kennis van de immuun respons op tumoren en toekomstig onderzoek bevorderen. Na participatie in de ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging studie zullen alle patiënten, kunnen doorstromen na de HOVON 151 studie, indien zij aan de geschiktheidscriteria voor het HOVON 151 trial en behandeling met atezolizumab voldoen. De HOVON 151

studie tracht de ziekte-vrije overleving van hoog-risico DLBCL patiënten middels consolidatie therapie met atezolizumab te verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

Inclusie criteria, • Leeftijd 18 tot en met 75 jaar
• Patiënten met een bevestigde histologische diagnose van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

op basis van een representatief histologiespecimen volgens de WHO-indeling, herziening 2016

- Ann Arbor stadia II-IV
- IPI ≥ 3 op de tijdstip van diagnose
- Negatieve zwangerschapstest bij registratie in de studie
- Patiënt is bereid en in staat om adequate voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens en tot 5 maanden na protocolbehandeling
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- Patiënt is in staat een geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

DIAGNOSE

- Alle histopathologische diagnoses anders dan DLBCL-NOS volgens de WHO-classificatie, herziening 2016, inclusief:
 - Grootcellig B-cellymfoom, met MYC-breuk en BCL2- en/of BCL6-translocaties
 - Grootcellig B-cellymfoom van de testikels
 - Primair B-cellymfoom van het mediastinum
 - Getransformeerd indolent lymfoom
 - Post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening, ORGAANSTOORNIS
- Ernstige longdysfunctie (vitale capaciteit of diffusiecapaciteit $< 50\%$ van voorspelde waarde) tenzij gerelateerd aan NHL

• Hartdysfunctie (NYHA-indeling II-IV) of LVEF $< 45\%$. Congestief hartfalen of symptomatische aandoeningen van de kransslagader of hartritmestoornissen die niet goed onder controle worden gehouden met medicatie.

Myocardinfarct tijdens de laatste 6 maanden

- Significante nierfunctie stoornis (serumcreatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ of klaring ≤ 30 ml/min)

De creatinineklaring kan worden berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule:

- Inadequate hematologische functie: hemoglobine $< 5,5$ mmol/L ($< 9,0$ g/dL), ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ of bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/\text{L}$

- Spontane INR $> 1,5$, aPTT > 33

• Significante leverfunctie stoornis (totale bilirubine $\geq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN) of transaminasen $\geq 2,5$ x ULN), tenzij ze verband houdt met het syndroom van Gilbert.

- Klinische tekenen van ernstige hersendysfunctie

• Patiënten met een voorgeschiedenis van ongecontroleerde epileptische aanvallen, aandoeningen van het centraal zenuwstelsel of psychiatrische ziekte die door de onderzoeker worden beoordeeld als klinisch significant en met een

nadelige invloed op het getrouw innemen van de studiegeneesmiddelen

- Grote chirurgische ingreep binnen de laatste 4 weken, (VERDENKING VAN) INFECTIE

- Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële, parasieten- of andere infectie of belangrijke episode van infectie waarvoor behandeling met IV- antibiotica of ziekenhuisopname binnen 4 weken na de start van Cyclus 1 vereist is. Veronderstelde actieve of latente tuberculose moet worden bevestigd door positieve interferon gamma (IFN- γ) release assay
- Patiënten van wie bekend is dat ze HIV-positief zijn
- Actieve chronische hepatitis B- of C-infectie
- De toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voor Cyclus 1, Dag 1 of verwachting dat een dergelijk levend, verzwakt vaccin vereist zal zijn tijdens de studie en gedurende een periode van 5 maanden na de stopzetting van atezolizumab., AUTO-IMMUUN

• Elke actieve auto-immuunziekte of voorgeschiedenis van gedocumenteerde auto-immuunziekte, inclusief maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, auto-immune hepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, vasculaire trombose die gepaard gaat met het antifosfolipidesyndroom, granulomatose van Wegener, syndroom van Sjögren, syndroom van Guillain-Barré, multiple sclerosis, vasculitis of glomerulonefritis.

De volgende uitzonderingen zijn toegestaan: Patiënten met auto-immuungerelateerd hypothyroïdisme of diabetes mellitus type 1 die een stabiele behandeling volgen.

- Voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, leidend tot pneumonie (bijv. bronchiolitis obliterans), door geneesmiddelen geïnduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis of bewijs van actieve pneumonitis die blijkt uit CT-scan van de thorax bij screening.
- Patiënten met ongecontroleerde astma of allergie waarvoor een systemische steroïdebehandeling nodig is
- Regelmatige behandeling met corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan de start van Cyclus 1, tenzij toegediend voor andere indicaties dan NHL in een dosis die equivalent is aan < 30 mg/dag prednison/prednisolon., ALGEMEEN
- Ernstige onderliggende medische aandoeningen, die mogelijk een negatieve invloed hebben op de mogelijkheid van de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen (bijv. aanhoudende infectie, diabetes mellitus die niet onder controle is, maagzweren, actieve auto-immuunziekte)
- Huidige deelname aan een andere onderzoek dat interfereert met dit onderzoek
- Voorgeschiedenis van actieve kanker tijdens de laatste 5 jaar, behalve basaalcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalscarcinoom in fase 0
- Intolerantie voor de toediening van exogene eiwitten
- Levensverwachting < 6 maanden
- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow up schema kan bemoeilijken., EERDERE BEHANDELING
- Eerdere behandeling met atezolizumab of met PD-1 of PDL-1-antilichamen.
- Eerdere behandeling met CD137-agonisten of therapieën die gericht zijn op de

blokkade van het immune

checkpoint, inclusief anti-CTLA4-therapeutische antilichamen.

- Behandeling met systemische immuunstimulerende middelen (inclusief maar niet beperkt tot IFN, interleukine [IL]-2) binnen 6 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, indien deze korter is, vóór Cyclus 1, Dag 1.

- Behandeling met systemische immunosuppressiva, inclusief maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-tumornecrosefactor (anti-TNF) binnen 2 weken vóór Cyclus 1, Dag 1; geïnhaleerde corticosteroïden en mineraalcorticoïden zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	89Zr-Atezolizumab
Generieke naam:	89Zr-Atezolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2020
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	EUCTR2017-003511-20-NL
CCMO	NL63047.042.18