

Stimulering van het immuunsysteem, middels bestraling van aangedane lymfklieren, bij patiënten die behandeld worden met immuuntherapie voor een therapie-ongevoelig maligne lymfoom (*lymfklier-kanker*).

Gepubliceerd: 08-04-2021 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Deze translationele studie richt zich op de veranderde / verbeterde immuunrespons, die wordt veroorzaakt door de toevoeging van straling aan immuun checkpoint blokkade. Het onderzoek is exploratief van aard. Belangrijkste onderzoeksparameters /...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lymfomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50953

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Radio-Immunotherapie bij Maligne Lymfoom 1 (RIMAL1)

Aandoening

- Lymfomen NEG
- Lymfomen NEG

Synoniemen aandoening

maligne lymfoom; lymfklierkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: financiering wordt gezocht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bestraling, immuun checkpoint blokkade, maligne lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Versterking van de immuunrespons door bestraling, en daarmee de werkzaamheid van de immuuntherapie, bij patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom, die worden behandeld met immuun checkpoint blokkade. Als maat voor immuunactivering zullen interferon I en II signatuurveranderingen gecorreleerd worden met klinische respons zoals die gemeten wordt met [18F] FDG PET-CT scans en de hoeveelheid circulerend tumor-DNA (ctDNA).

Secundaire uitkomstmaten

- Correlatie van 'amplificatie van 9p24.1 bij maligne lymfomen' met 'respons op immuun checkpoint blokkade'. De 9p24.1-amplificatie bevat verschillende genen; we richten ons voornamelijk op de genen PDCD1LG1 (coderend voor geprogrammeerde celdood 1 ligand 1) en PDCD1LG2 (coderend voor geprogrammeerde celdood 1 ligand 2) verantwoordelijk voor immuun checkpoint-resistentie.
- Correlatie van 'tumour mutational burden' met 'de respons op de behandeling'.
- Factoren onderzoeken die mede de immuunrespons beïnvloeden of onthullen: veranderingen in subgroepen van leukocyten, T-cel receptor repertoire, functionele T- en NK-cel assays, darm-microbioom.

- Correlatie van *aantal en de functie van myeloid regulatory cells* met de immuunrespons, zoals gemeten met [18F] FDG PET-CT-scans en de hoeveelheid ctDNA.
- Vergelijking, met behulp van [18F] FDG PET-CT-scans, van bestraalde en niet-bestraalde laesies in dezelfde patiënt (abscopal effect).
- Onderzoeken of bestraling de resistentie, die tijdens de behandeling met immuun checkpoint blokkade kan/zal optreden, ongedaan kan maken.
- Optioneel: extra biopsie van pathologische lymfklier om immuunresponse in de tumor te correleren aan de immuunresponse in het bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na 2 - 3 lijnen standaardtherapie hebben patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom een **sombere prognose. Blokkade van immuun checkpoints is een van de resterende opties en heeft bemoedigende resultaten opgeleverd. De beste resultaten worden gezien bij maligne lymfomen met een 9p24.1-amplificatie. Deze 9p24.1-amplificatie bevat verschillende genen waarvan PDCD1LG1 (coderend voor geprogrammeerde celdood 1 ligand 1) en PDCD1LG2 (coderend voor geprogrammeerde celdood 1 ligand 2) verantwoordelijk zijn voor immuun checkpoint resistentie.

Hoewel maligne lymfomen met 9p24.1-amplificatie en ook lymfomen zonder deze amplificatie (zij het in mindere mate) gevoelig zijn voor blokkering van immuun checkpoints, worden ze uiteindelijk resistent. Uit voornamelijk 'case reports' blijkt dat deze resistentie overwonnen kan worden door (een deel van) de tumormassa te bestralen.

Tumorceldestructie door straling genereert een overschot aan neo-antigenen, die het effect van immunotherapie kunnen versterken. Dit wordt waargenomen zowel bij solide maligniteiten als bij maligne lymfomen. De hypothese is dat de combinatie van immuun checkpoint blokkade en bestraling zal leiden tot betere responsen en langere overleving bij patiënten met een gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom. Dit in vergelijking met het effect dat bereikt wordt wanneer beide modaliteiten afzonderlijk worden gegeven.

Doel van het onderzoek

Deze translationele studie richt zich op de veranderde / verbeterde

immuunrespons, die wordt veroorzaakt door de toevoeging van straling aan immuun checkpoint blokkade. Het onderzoek is explorierend van aard.

Belangrijkste onderzoeksparameters / eindpunten:

a) Wijziging / toename van interferon I en II (INF I en II) signaturen in bloed, gemeten 3 weken na radiotherapie en na elke 3 opeenvolgende 'immuun checkpoint blokkade'-kuren. Verwacht wordt dat de toevoeging van radiotherapie zal leiden tot een extra / meer uitgesproken respons.

b) [18F] FDG PET-CT-respons 3 weken na radiotherapie en na elke 3 opeenvolgende 'immuun checkpoint blokkade'-kuren, gerelateerd aan de aanwezigheid van 9p24.1-amplificatie. De verwachting is dat maligne lymfomen met een 9p24.1-amplificatie en dus een over-expressie van PD-L1 gevoeliger zullen zijn voor (radio-) 'immuun checkpoint blokkade'-therapie, wat resulteert in een meer uitgesproken respons.

c) Veranderingen in 'circulerend tumor DNA' (ctDNA), gebaseerd op de aanwezigheid van tumor-specifieke somatische genomische karakterisering van het maligne lymfoom; als gevolg van lymfoomactiviteit of tumorceld dood, gemeten 3 weken na radiotherapie en na elke 3 opeenvolgende 'immuun checkpoint blokkade'-kuren. Na een aanvankelijke toename wordt een grotere afname van ctDNA verwacht in de bestraalde groep.

Onderzoeksopzet

De onderzoekspopulatie bestaat uit 2 groepen van elk 10 patiënten:

A. 10 patiënten met gerecidiveerd / refractair 9p24.1 geamplificeerde maligne lymfomen, die in aanmerking komen voor immuun checkpoint blokkade. Patiënten worden achtereenvolgens (op basis van volgorde van aanmelding) toegewezen aan:
a1 straling gevolgd door immuun checkpoint inhibitie of
a2 start met alleen immuun checkpoint inhibitie
resultierend in 2 groepen van elk 5 patiënten.

B. 10 patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom zonder 9p24.1-amplificatie die niet in aanmerking komen voor standaardbehandeling. Patiënten worden achtereenvolgens (op basis van volgorde van aanmelding) toegewezen aan:
b1 straling gevolgd door immuun checkpoint inhibitie of
b2 start met alleen immuun checkpoint inhibitie
resultierend in 2 groepen van elk 5 patiënten

Voor patiënten (groepen a1 en b1) die worden behandeld met gecombineerde radio-immunotherapie, zal bestraling worden gegeven voorafgaand aan immuun checkpoint inhibitie.

Bestraling (5 dagelijkse fracties van 4 Gy = 20 Gy; in 1 week) wordt niet noodzakelijkerwijs gegeven om lokale controle te bereiken. Straling zal worden

gegeven om fragmentatie van tumorcelcomponenten te induceren om neo-tumorantigenen te genereren, waardoor het adaptieve immuunsysteem reageert met een **diepere en meer specifieke anti-tumorrespons.

Bij progressie of onvoldoende respons (in beide studiegroepen A en B) wordt onderzocht of patiënten in aanmerking komen voor (her-)introductie van bestraling gevolgd door immuun checkpoint inhibitie. Voor patiënten die werden toegewezen aan de initiële *geen radiotherapie-arm* (groepen a2 en b2) betekent dit dat er voor het eerst bestraling in de behandeling wordt geïntroduceerd (= uitgestelde bestraling).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is bestraling, die vooraf of uitgesteld, wordt gegeven aan patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom, die worden behandeld met immuun checkpoint blokkade.

Inschatting van belasting en risico

Last: Extra bloedafname. Extra [18F] FDG PET-CT-scans. Verzameling van een beetje ontlasting. Optioneel: lymfklier biopt.

Risico: Immuun checkpoint remmers en straling hebben hun eigen bekende toxiciteitsprofielen. Combinatie van beide therapieën lijkt niet te leiden tot een toename van toxiciteit. Bijwerkingen zullen worden gecontroleerd.

Voordeel: Bestraling kan de effectiviteit van immunotherapie verbeteren bij patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom die worden behandeld met immuun checkpoint blokkade.

Groepsgerelateerdheid: Checkpoint-remming is de standaardtherapie voor patiënten met gerecidiveerd / refractair klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL). Bijna al deze patiënten hebben amplificatie van 9p24.1 in hun tumorcellen, met onder meer de genen die coderen voor de remmende PD-L1- en PD-L2-checkpoint-eiwitten. Het is zeer waarschijnlijk dat alle patiënten met 9p24.1-geamplificeerde maligne lymfomen (niet alleen patiënten met cHL maar ook non-Hodgkin lymfomen) baat zullen hebben bij immuun checkpoint blokkade therapie. Patiënten met gerecidiveerd / refractair maligne lymfoom zonder amplificatie van 9p24.1, zullen naar verwachting een lagere respons op immuun checkpoint blokkade vertonen. Straling voorafgaand aan immuun checkpoint blokkade zal worden getest om de immuunrespons te verhogen en resistentie te overwinnen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 32
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 32
Nijmegen 6525 GA
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)

- Patiënten met een refractair / recidief maligne lymfoom die in aanmerking komen voor immuun checkpoint blokkade therapie.
- Leeftijd: 18 - 75 jaar.
- WHO score ≥ 2 .
- Niet eerder behandeld met checkpoint inhibitors.
- Niet onder behandeling met steroïden in verband met niet-infectieuze pneumonitis.
- Niet zwanger.
- Gebruik van afdoende anti-conceptie (2 manieren), indien van toepassing.
- Schriftelijke toestemming (informed consent).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat (zowel mentaal als fysiek) om voorgestelde behandeling te ondergaan.
- Patiënten met auto-immuun aandoeningen zoals bindweefsel aandoeningen en vasculitis.
- Sensibele en motore perifere neuropathie > graad 2

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: KEYTRUDA 50 mg poeder voor concentraat voor infusievloeistof

Generieke naam: pembrolizumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Generieke naam: nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22178

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-001270-34-NL
CCMO	NL75774.091.21
OMON	NL-OMON22178