

Een prospectief, internationaal, multicentrisch, open label, eenarmig fase II onderzoek naar de voorspellende waarde van PET beeldvorming met [68Ga]Ga PentixaFor bij patiënten met primair en geïsoleerd secundair CZS-lymfoom

Gepubliceerd: 29-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Doelstellingen van het onderzoek: Primaire doelstelling: 1. Het beoordelen van de negatieve voorspellende waarde (NVW) van PET met [68Ga]Ga PentixaFor (PTF) voor progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij tussentijds onderzoek (na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51764

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diagnostische beeldvorming bij patiënten met CZS lymfoom.

Aandoening

- Overige aandoening
- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

Hersenlymfoom, Hersentumor

Aandoening

Central Nervous system lymphoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PentixaPharm GmbH

Overige ondersteuning: Sponsor is PentixaPharm GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CZS-lymfoom, PentixaFor, radiofarmaceutisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is de NVW van PET met [68Ga]Ga

PentixaFor (PTF) bij tussentijds onderzoek (na 6 ± 2 weken

inductiechemotherapie, PTF PET2) voor het voorspellen van de PFS na 16 (± 1)

maanden.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn de PVW van PTF

PET bij tussentijds onderzoek (PTF PET2) voor het voorspellen van de PFS na 16

(± 1) maanden; de NVW en de PVW van PTF PET aan het einde van chemotherapie

(PTF PET3) voor het voorspellen van de PFS na 16 (± 1) maanden; de NVW en de

PVW van PTF PET2 en PTF PET3 voor het voorspellen van de complete response. Er

zullen verkennende analyses van het verband tussen PTF PET variabelen

(gestandaardiseerde opnamewaarde, tumor achtergrondratio, metabool tumorvolume)

en PFS en CR worden uitgevoerd. De sensitiviteit van PTF PET voor het

detecteren van CXCR4 overexpressie zal worden beoordeeld. De overeenkomst tussen PTF PET en MRI met betrekking tot een vermoeden van CZSL zal worden bepaald en de inter en intra beoordelaarsovereenkomst zal worden nagegaan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De rol van CXCR4/CXCL12 bij CZS lymfoom is van wezenlijk belang: de tumorcellen van zowel primair als secundair CZS lymfoom worden gekenmerkt door hun sterke en consistente expressie van deze chemokinereceptor en/of de ligand ervan; bovendien spelen CXCR4/CXCL12 een belangrijke rol als neurotrofe factoren. Verschillende therapeutische middelen die zich richten op CXCR4/CXCL12, bevinden zich momenteel in de klinische ontwikkelingsfase. Als gevolg daarvan zijn verschillende, op CXCR4 gerichte tracers voor beeldvorming ontwikkeld. PTF wordt ontwikkeld voor beeldvorming gericht op CXCR4. De tracer vertoont een hoge affiniteit en selectiviteit voor humaan CXCR4, een snelle uitscheiding via de nieren en een zeer geringe niet specifieke achtergrondstapeling, waardoor gevoelige en sterk contrasterende PET beeldvorming waarbij CXCR4 tot expressie gebracht wordt mogelijk is in weefsels in vivo. Recente onderzoeken naar beeldvorming hebben bevestigd dat een op CXCR4 gebaseerde PET tracer zich opstapelde in de hersenen van patiënten met zowel primair als secundair CZS lymfoom.

Naast de voorgestelde indicatie (de diagnose van primair en secundair CZS lymfoom) kan de aanvraag van PentixaFor in de toekomst mogelijk de stadiëring (evaluatie van de omvang van de ziekte) omvatten alsook activiteiten gericht op de selectie van patiënten voor gepersonaliseerde therapeutische concepten, zoals radioligandtherapie gericht op CXCR4 en/of beoordeling van de respons op de antikankertherapie.

Voor CZS lymfoom is het bij het nemen van beslissingen over de therapie een groot probleem dat niet bekend is welke patiënten een aanvullende consolidatietherapie (hooggedoseerde chemotherapie en/of bestraling) nodig hebben als een (gedeeltelijke) remissie bereikt wordt. Zowel hooggedoseerde chemotherapie als bestraling van de gehele hersenen zijn zeer toxisch. Een stadiëringmethode met een hoge negatieve voorspellende waarde (NVW) kan zeer nuttig zijn als leidraad voor het weglaten van consolidatietherapieën. Bovendien kan, in vergelijking met MRI, een preciezere stadiëringmethode recidieven vroeger identificeren en daarom verbetering brengen in de therapie door aanzet tot vroegere interventies.

Ten slotte kan een methode met een hoge positieve voorspellende waarde (PVW) een leidraad zijn voor de escalatie van de therapie in een vroeg stadium van de

behandeling.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen van het onderzoek:

Primaire doelstelling:

1. Het beoordelen van de negatieve voorspellende waarde (NVW) van PET met [68Ga]Ga PentixaFor (PTF) voor progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij tussentijds onderzoek (na 6 ± 2 weken inductiechemotherapie).

Secundaire doelstellingen:

2. Het beoordelen van de positieve voorspellende waarde (PVW) van PTF PET voor PFS bij tussentijds onderzoek (na 6 ± 2 weken inductiechemotherapie).

3. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PET beeldvorming met PTF.

4. Het beoordelen van de voorspellende waarden van PTF PET voor PFS aan het einde van inductiechemotherapie.

5. Het beoordelen van de voorspellende waarden van PTF PET voor complete respons (CR) bij tussentijds onderzoek (na 6 ± 2 weken inductiechemotherapie) en aan het einde van de chemotherapiebehandeling.

6. Het beoordelen van de voorspellende waarden van PTF PET beeldvormingsparameters voor PFS en CR voorafgaand aan een behandeling.

7. Het beoordelen van de voorspellende waarden van tussentijdse (na 6 ± 2 weken inductiechemotherapie) PTF PET beeldvormingsparameters voor PFS en CR.

8. Het beoordelen van de voorspellende waarden van veranderingen tussen PTF PET beeldvormingsparameters voor PFS voorafgaand aan een behandeling en bij tussentijds onderzoek (na 6 ± 2 weken inductiechemotherapie).

9. Het bepalen van de sensitiviteit van PTF PET voorafgaand aan een behandeling voor CXCR4 positiviteit bij de groep patiënten van wie een weefselbiopt beschikbaar is, met behulp van histopathologie (overexpressie van CXCR4 bepaald door immunohistochemie, IHC) als patiëntgebaseerde referentiestandaard.

10. Het beoordelen van de diagnostische overeenkomst tussen PTF PET en MRI bij beeldvormend onderzoek in de uitgangssituatie op patiëntniveau.

11. Het beoordelen van de overeenkomst tussen beoordelaars van PTF PET (inter en intra beoordelaarsovereenkomst).

Onderzoekopzet

Dit is een open, eenarmig, internationaal, multicentrisch fase II onderzoek met beeldvorming ter beoordeling van de voorspellende waarde van PET beeldvorming met [68Ga]Ga PentixaFor bij patiënten met primair en geïsoleerd secundair centraalzenuwstelsellymfoom (CZSL) die inductiechemotherapie zullen krijgen.

Op elk van drie tijdstippen zullen bij elke patiënt twee scans worden uitgevoerd, een CXCR4 gerichte PTF PET scan en een MRI scan. De tijdstippen zijn de uitgangssituatie (vóór het begin van inductiechemotherapie), een tussentijdse scan (week 6 ± 2 na het begin van inductiechemotherapie) en een laatste scan in week 12-18 (na voltooiing van inductiechemotherapie).

Nadat de drie paar scans (PTF PET en MRI) zijn uitgevoerd, zullen de patiënten de follow upfase van het onderzoek ingaan. In deze fase zullen nog eens vier MRI scans worden uitgevoerd met een tussentijd van 3 maanden. Dit is een onderzoek dat alleen beeldvorming betreft en de onderzoekshandelingen omvatten geen therapeutische maatregelen of beslissingen. De patiënten worden behandeld volgens de *standaardzorg*.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksproduct is [68Ga]Ga PentixaFor, ook wel PTF genoemd. Het is een positronemitter en wordt in dit onderzoek gebruikt als een PET tracer. Het zal aan elke patiënt worden toegediend met een bolusinjectie kort vóór de PET scan. Bij elke patiënt zullen drie PTF PET scans worden uitgevoerd. Dankzij de korte halfwaardetijd van het verval van 68Ga zullen de patiënten een voldoende korte tijd worden blootgesteld aan straling.

Inschatting van belasting en risico

Voor de aard en de omvang van de belasting en risico*s die verbonden zijn aan deelname, zie sectie E.9.

Waarschijnlijk hebben deelnemende patiënten op korte termijn geen persoonlijk voordeel van het onderzoek, maar het is mogelijk dat er nauwkeurigere informatie over de ziekte en de respons op de behandeling kan verkregen worden. In elk geval levert meedoen aan het onderzoek waardevolle informatie op over het feit of PET/CT beeldvorming met 68Ga PentixaFor aanvullende informatie kan verstrekken voor het opvolgen van CZS lymfoom.

Contactpersonen

Publiek

PentixaPharm GmbH

Bismarckstrasse 13
Würzburg 97080
DE

Wetenschappelijk

PentixaPharm GmbH

Bismarckstrasse 13
Würzburg 97080
DE

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)

Alle patiënten in het onderzoek moeten voldoen aan elk van de volgende criteria:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van de patiënt (of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger als de patiënt tijdelijk wettelijk onbekwaam is wegens zijn/haar ziekte) volgens de internationale richtlijnen en lokale wetgeving. [Opmerking: Totdat deze toestemming is gegeven, mogen er geen invasieve onderzoeksspecifieke handelingen worden uitgevoerd.]
2. Patiënt van 18 jaar of ouder (beide geslachten).
3. Histologisch bevestigd primair of secundair CZSL op basis van cytologie/flowcytometrie van cerebrospinaal vocht (CSV) of een hersenbiopsie.
4. Ziekte die zich uitsluitend in het CZS bevindt (primair CZSL of secundair CZSL met geïsoleerde CZS relaps). Proefpersonen die > 12 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksproduct een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, bij wie geen aanwijzingen zijn van actieve *graft versus host* ziekte, en die geen systemische immunosuppressieve therapie krijgen, mogen deelnemen aan het onderzoek.
5. Ten minste één meetbaar parenchymletsel. [Opmerking: Parenchymaal CZSL is een *must* en andere locaties zoals leptomeningeale ziekte zijn toegestaan.]
6. Eerder onbehandelde aandoening van het CZS. [Opmerking: Eerdere of huidige behandeling met steroïden is toegestaan. Profylactische chemotherapie is niet nodig, aangezien binnen 72 uur na de PTF PET wordt gestart met inductiechemotherapie.]
7. Ten minste één morfologisch meetbaar letsel volgens de IPCG criteria (bijlage 1).
8. Patiënten bij wie inductiechemotherapie op basis van één van de volgende middelen is ingepland: chemotherapie op basis van hooggedoseerd methotrexaat (HD MTX), chemotherapie op basis van ICE/DeVIC of hooggedoseerde cytarabine (HD AraC).

9. ECOG prestatiestatus ≤ 2 voor patiënten ≥ 65 jaar; ECOG prestatiestatus ≤ 3 voor patiënten < 65 jaar.
10. Levensverwachting van ten minste 3 maanden, beoordeeld door de onderzoeker.
11. Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: een negatieve zwangerschapstest.
12. Voor seksueel actieve vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden: de patiënt stemt ermee in om passende anticonceptiemaatregelen te nemen tijdens deelname aan het onderzoek en stemt er tevens mee in deze methode te blijven gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis PTF.
13. Voor mannelijke patiënten wier partner zwanger kan worden: de patiënt is bereid om ervoor te zorgen dat hij en zijn partner effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis PTF.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan één of meer van de volgende criteria voldoen, zullen niet worden opgenomen in het onderzoek:

1. Bekende overgevoeligheid voor $[68\text{Ga}]\text{Ga}$ PentixaFor of een van de bestanddelen ervan.
 2. Contra indicatie voor MRI met contrastmiddel, zoals beschreven in de relevante institutionele richtlijnen (bijv. pacemaker, defibrillator, aneurysmaclip, metaal in het lichaam, nierinsufficiëntie, ernstige claustrofobie etc.).
 3. Contra indicatie voor het gebruik van gadoliniumcontrastmiddel voor MRI.
 4. Contra indicatie voor PET volgens de institutionele richtlijnen (op basis van gewicht, bijv. gewicht > 180 kg).
 5. Onvermogen om stil te blijven liggen tijdens de volledige duur van het beeldvormend onderzoek.
 6. Manifestatie van systemisch lymfoom (buiten het CZS).
 7. Aanwezigheid van actieve infectie bij de screening of voorgeschiedenis van ernstige infectie in de 6 voorafgaande weken (met uitzondering van hiv infectie: patiënten met hiv geassocieerd primair CZSL worden geacht in aanmerking te komen).
 8. Toediening van een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke periode het langst duurt) vóór de eerste toediening van PTF.
- [Opmerking: Er kan een nieuwe screening worden uitgevoerd, rekening houdend met de uitwasperiode van eerder toegediende middelen.]
9. Huidige toxiciteit van graad > 2 als gevolg van eerdere standaard of onderzoeksbehandelingen (graad volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (CTCAE 5.0) van het NCI).
 10. Voor vrouwelijke patiënten: zwangerschap (bestaande of geplande) of borstvoeding.
 11. Nierfunctiestoornis: beide van de volgende:

geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²

creatinineklaring < 60 ml/min

12.Leverfunctiestoornis: beide van de volgende:

aspartaataminotransferase (ASAT) > 3* bovengrens van de normaalwaarde

alanineaminotransferase (ALAT) > 3* bovengrens van de normaalwaarde

13.Aanwezigheid van onstabiele systemische ziekte (waaronder, maar niet beperkt tot, actieve infectie, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina, congestief hartfalen, ernstige hartritmestoornissen die medicatie vereisen, lever , nier of stofwisselingsziekte.

14.Aanwezigheid van een psychiatrische ziekte, alcoholmisbruik of andere medische aandoening(en) waardoor de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, niet in staat is om de onderzoekshandelingen te ondergaan en de onderzoeksbezoeken bij te wonen.

15.Gewicht van de patiënt <= 48 kg

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[68Ga]Ga-PentixaFor
Generieke naam:	[68Ga]Ga-PentixaFor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2021-001711-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05222269
CCMO	NL80452.000.22