

Een fase 2 studie naar de haalbaarheid en werkzaamheid van atezolizumab als aanvullende behandeling bij patiënten met een hoog risico diffuus grootcellig B-cel lymfoom

Gepubliceerd: 28-03-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501076-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Evalueren van de ziektevrije overleving op 2 jaar Secundaire doelstellingen: • Evalueren van de toxiciteit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52540

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 151 NHL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Diffuus grootcellig B-cel lymfoom; lymfeklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Firma Roche, Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atezolizumab, consolidatie, Diffuus grootcellig B-cel lymfoom, hoog risico

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ziektevrije overleving gemeten vanaf datum registratie tot relapse of overlijden, ongeacht de oorzaak, indien dat eerder gebeurt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- (Ernstige) ongewenste voorvallen en de relatie van ongewenste voorvallen in de tijd tot het herstel van T-cell repertoire
- Algehele overleving berekend vanaf registratie tot overlijden ongeacht de oorzaak
- Relatie tussen MRD status na afloop van de inductietherapie en einde van de consolidatiebehandeling.
- De relatie tussen MRD conversie en ziekte vrije overleving en algehele overleving op 2 jaar
- De relatie tussen T-celrepertoire , PDL1/HLA expressie, mutatie load, gen expressie profiel, microbiom en effect van atezolizumab op MRD conversie
- De relatie tussen T-cel en NK cel repertoire en ongewenste voorvallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) met een IPI-score >2 , zal er bij 21% van de patiënten binnen 2 jaar na behandeling R-CHOP een recidief ontstaan ondanks het bereiken van een metabool complete remissie bij PET-scan.

Patiënten bij wie de ziekte terugkeert (recidiveert) binnen een jaar na de R-CHOP-behandeling hebben een zeer slechte prognose, zelfs na tweedelijs-chemotherapie: slechts 15% van de patiënten bereikt een duurzame remissie. Bijkomende therapie in eerstelijsbehandeling is voor deze patiënten dan ook vereist. De immune checkpoint-remmer atezolizumab is een monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen programmed death-ligand 1 (PDL1). De PD1- en PDL1-remmers hebben uitstekende resultaten laten zien bij recidiverend Hodgkinlymfoom en veelbelovende resultaten bij recidiverend B-cel non-Hodgkinlymfoom. Gezien het aanvaardbare toxiciteitsprofiel van atezolizumab onderzoekt deze studie de doeltreffendheid en toxiciteit van atezolizumab als consolidatiebehandeling na R-CHOP bij DLBCL-patiënten die een hoog recidief risico hebben.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501076-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Evalueren van de ziektevrije overleving op 2 jaar

Secundaire doelstellingen:

- Evalueren van de toxiciteit en beoordelen van de relatie van ongewenste voorvallen in tijd tot herstel van T cel-repertoire
- Evalueren van de algehele overleving op 2 jaar
- Evalueren van de status van de minimale rest ziekte (MRD) na afloop van de inductiebehandeling en op verscheidene tijdstippen tijdens de consolidatiebehandeling en na afloop van de consolidatiebehandeling.
- Evalueren van het herstel van het T-cel en NK cel repertoire na inductietherapie en op verscheidene tijdstippen tijdens de consolidatiebehandeling in relatie tot toxiciteit en effectiviteit

Exploratieve doelstellingen

- Het onderzoeken van PDL1/HLA expressie, mutatie load, gen expressie profiel, soluble PDL1, microbiom en T-cell clonaliteit van patiënten in relatie tot MRD status and MRD conversie.
- Het onderzoeken van tumor karakteristieken en mutatie dynamiek in patiënten met een recidief.

- Het bepalen van de passage door de bloed-hersen barriere van atezolizumab door het meten van de concentratie van atezolizumab in de cerebrospinale vloeistof

Onderzoeksopzet

Fase 2, multicenter, prospectief, niet gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden behandeld met atezolizumab 1200mg i.v. om de 3 weken tot 54 weken na start (18 kuren)

Inschatting van belasting en risico

De prognose van DLBCL-patiënten met een vroeg recidief is uitermate somber. Atezolizumab heeft veelbelovende activiteit laten zien bij patiënten met een recidief DLBCL. Toxiciteitsgegevens over atezolizumab zijn verkrijgbaar voor > 6000 patiënten en zijn beheersbaar. Bij melanoom en longkanker onderzoek is al aangetoond dat consolidatie met een checkpoint inhibitor opweegt (toename overleving) tegen de bijwerkingen.

In deze studie wordt ervan uit gegaan dat de consolidatie met atezolizumab zal leiden tot een langere PFS, door middel van het opruimen van MRD.

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)

- Leeftijd 18 tot en met 75 jaar.
- Patiënten met een bevestigde histologische diagnose van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL-NOS) op basis van een representatief histologiespecimen volgens de WHO-indeling, herziening 2016.
- Ann Arbor stadia II-IV.
- WHO-performance status 0 - 1 .
- IPI ≥ 3 bij diagnose.
- Volledige metabole remissie (Deauville 1-3) na 6-8 cycli R-CHOP volgens de Lugano criteria.
- 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 2 of 3 translocaties in het MYC-gen en BCL2-en/of BCL6-translocaties. NB! Patienten met een geïsoleerde breuk in het MYC-gen of het BCL-2 gen of het BCL-6 gen mogen wel aan deze studie deelnemen
 - Grootcellig B-cellymfoom van de testikels
 - Primair B-cellymfoom van het mediastinum

- Getransformeerd indolent lymfoom
- Post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening

ORGAANSTOORNIS

- Klinische tekenen van ernstige longdysfunctie.
- Klinische tekenen van ernstig hartfalen (NYHA-indeling II-IV).
- 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 , ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ of bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/\text{L}$.
- Teken en/of geschiedenis van spontane bloedingen.
- Significante leverfunctie stoornis (totale bilirubine $\geq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of transaminasen $\geq 2,5 \times$ 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 voor datum registratie 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 datum registratie 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 sclerose, 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 datum registratie, 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, baarmoederhalscarcinoom in fase 0 of carcinoma in situ.
- 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 datum registratie.
- Behandeling met systemische immunosuppressiva, inclusief maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-tumornecrosefactor (anti-TNF) binnen 2 weken vóór datum registratie; geïnhaleerde corticosteroïden en mineraalcorticoïden zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 07-09-2018
Aantal proefpersonen: 90
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tecentriq
Generieke naam: Atezolizumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-08-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2022
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
CTIS	CTIS2022-501076-26-00
EudraCT	EUCTR2017-002605-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03463057
CCMO	NL63352.042.17