

# Een open-label, gerandomiseerd, fase-3-onderzoek naar inotuzumab ozogamicine toegediend in combinatie met rituximab vergeleken met de gedefinieerde therapiekeuze van de onderzoeker bij proefpersonen met recidiverend of refractair CD22-positief agressief non-Hodgkin-lymfoom die niet in aanmerking komen voor intensieve hooggedoseerde chemotherapie.

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primair:- De evaluatie van de effectiviteit gemeten in algehele overlevingsduur (OS), met als doel het aantonen van betere werkzaamheid van inotuzumab ozogamicine wanneer het toegediend wordt in combinatie met rituximab, vergeleken met een actieve...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39239

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

B1931008 (9002/0060)-non-Hodgkin-lymfoom inotuzumab

## Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

lymfeklierkanker, maligne lymfeklieren

## Aandoening

Subject with a diagnosis of CD20 and CD22- positive aggressive non-Hodgkin lymphoma

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Pfizer

**Overige ondersteuning:** Pfizer

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fase 3, Inotuzumab Ozogamicin, non-Hodgkin-lymfoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Algehele overlevingsduur (OS),

### Secundaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (PFS);
- Algehele (objectieve) respons ratio (ORR);
- Duur van de response (DoR);
- Uitspraken van patiënten over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL), lymfoom-specifieke symptomen, en de gezondheidstoestand van patiënten uit de twee respectievelijke controlegroepen gemeten aan de hand van de vragenlijsten van Functional Assessment of Cancer Therapy for Lymphoma

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Inotuzumab ozogamicin is een antilichaam dat geconjugeerd aan een cytotoxisch antitumor-antibioticum (calicheamicin) bindt aan CD22, en dat ontwikkeld wordt voor de behandeling van non-Hodgkin-lymfoom (NHL). NHL is wereldwijd de tiende meest gediagnosticeerd vorm van kanker. Meestal (in >90% van de gevallen) gaat NHL gepaard met maligniteiten van de B-lymfocyten, die zowel CD20 als CD22 tot expressie brengen.

Agressieve vormen van NHL, waaronder diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), dat de grootste subgroep van NHL-patiënten omvat, zijn mogelijk geneeslijke vormen van kanker. De eerste behandeling bestaat vaak uit rituximab (een antilichaam dat aan CD20 bindt) in combinatie met chemotherapie. De respons is hoog (algehele respons ratio, ORR = 75% tot 90%). Ongeveer de helft van alle responderende patiënten krijgen een terugval waarna de behandeling die doorgaans ook uit rituximab bestaat, minder effectief lijkt te zijn (ORR = 20% tot 85%) en wordt niet als curatief gezien zonder verdere combinatietherapie (waaronder hoog-gedoseerde chemotherapie en autologe stamceltransplantatie [aSCT]). Combinatietherapie is beperkt tot patiënten die op basis van hun medische conditie bestand zijn tegen additionele myeloablatieve conditionering. Een sterke therapie blijft voor de meeste patiënten met een recidiverend agressief NHL (waaronder bijv. ook de patiënten die niet geschikt zijn voor combinatietherapie) een onvervulde medische behoefte.

De huidige klinische ervaringen met inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab suggereren dat deze kuur gelijke of grotere activiteit vertoont in vergelijking met andere doorgaans gebruikte tweedelijns of latere therapieën voor recidiverende vormen van agressieve NHL. Tot op heden is een ORR van 80% en een mediane progressievrije overleving bereikt van 15,1 maanden in 40 DLBCL patiënten die deelnamen aan een bijna voltooide fase 1/2 studie, waarbij 79% van de patiënten 1 jaar na het begin van de behandeling met inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab nog in leven waren.

Er is ook respons waargenomen bij patiënten met andere vormen van agressieve NHL subtypes, waaronder mantelcellymfoom. Gebaseerd op deze positieve bevindingen zal deze studie de klinische activiteit en veiligheid van inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab verder evalueren in de behandeling van patiënten met recidiverende/refractaire vormen van agressief NHL die niet in aanmerking komen voor intensieve hoog-gedoseerde chemotherapie vergeleken met de voorkeursbehandeling waarbij een keuze gemaakt wordt tussen twee rituximab (R)-bevattende chemotherapie kuren, R-bendamustine en R-gemcitabine. Voor elk van deze kuren is activiteit in de behandeling van recidiverende agressieve vormen van NHL gedemonstreerd in een een-arm fase 2

klinische onderzoek.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- De evaluatie van de effectiviteit gemeten in algehele overlevingsduur (OS), met als doel het aantonen van betere werkzaamheid van inotuzumab ozogamicin wanneer het toegediend wordt in combinatie met rituximab, vergeleken met een actieve controlegroep.

Secundair:

- De evaluatie van de veiligheid en tolerantie van inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab vergeleken met een actieve controlegroep  
- De evaluatie van de effectiviteit van inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab vergeleken met een actieve controlegroep gebruikmakend van de volgende eindpunten/omslagpunten:  
- ORR; [objectieve respons]  
- PFS; [progressievrije overlevingsduur]  
- Duur van de respons (DoR).  
- Vergelijking van uitspraken van patiënten over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL), lymfoom-specifieke symptomen, en de gezondheidstoestand van de twee respectievelijke controlegroepen.

## **Onderzoeksopzet**

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, open-label fase 3 onderzoek met twee groepen, dat opgezet is om de effectiviteit en veiligheid van inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab aan te tonen ten opzichte van de voorkeursbehandeling van de onderzoeker van een van beide chemotherapie kuren (R-bendamustine or R-gemcitabine).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio toegewezen aan één van beide groepen. Patiënten in groep 1 wordt inotuzumab ozogamicin in combinatie met rituximab (R-inotuzumab ozogamicin) toegediend. Patiënten in groep 2 wordt de kuur volgens de voorkeur van de onderzoeker (rituximab + bendamustine or rituximab + gemcitabine) toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Deelnemers ondergaan het volgende gedurende de study

Vragen over:

- Medisch geschiedenis;  
- kanker historie en behandeling;  
- gewoonlijke physical activity;  
- regulaire ontvangen zorg als gevolg van ziekte;

- andere anti-kanker behandeling ontvangen

Lichamelijk onderzoek;

Urine verzameling

Bloed verzameling: het totale volume bloed dat wordt gecollecteerd van de subject zal ongeveer 320 ml zijn over een periode van 2 jaar.

CT, MRI of PET;

ECG en ECHO of MUGA;

2 vragenlijsten (FACT-Lym en EQ-5D)

Beenmerg en of biopsy aspiratie en/of biopsie (optioneel)

zie ook vraag E9 en E9a

## Contactpersonen

### Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235

New York NY10017

US

### Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235

New York NY10017

US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

5 - Een open-label, gerandomiseerd, fase-3-onderzoek naar inotuzumab ozogamicine toe ... 30-06-2025

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

1. Patiënten bij wie de diagnose CD 20- en CD 22-positieve agressieve NHL gesteld is (gebaseerd op lokale immunofenotypering en histopathologie) en die lijden aan een:
  - a. refractaire aandoening: progressie in de aandoening tijdens de meest recente behandeling met cytotoxische chemotherapie (single-agent immunotherapie als onderhoudsbehandeling wordt niet aangemerkt als cytotoxische therapie);
  - b. persisterende aandoening: gedefinieerd als stabiele aandoening of partiële respons na de meest recente voltooide behandeling met cytotoxische chemotherapie;
  - c. recidiverende aandoening: gedefinieerd als volledige respons aan het einde van de meest recente behandeling met cytotoxische chemotherapie waarna vervolgens een terugval of recidive optreedt.

Met ingang van de WHO classificatie 2008 aangewezen geschikte agressieve subtypes zijn onder meer: a) DLBCL (inclusief folliculair lymfoom), b) getransformeerd indolent lymfoom met DLBCL en c) primair mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom.

2. Patiënten dienen al eerder behandeld te zijn met rituximab en mogen tot 3 maal eerder een kuur met cytotoxische chemotherapie ontvangen hebben voor agressieve NHL. Om zeker te zijn van consistentie in het toepassen van de inclusiecriteria:

- Alleen regimes meetellen met 1 of meer cytotoxische medicatie. Tel palliatie met alleen steroiden, vaccines, niet-systematische therapie zoals bestraling, of onderhoudstherapie zoals rituximab, niet mee, .
- Tel alleen INDUCTIE regimes. Tel geen onderhouds- of consolidatietherapie.
- Wanneer een patient progressie van de ziekte had tussen 2 cytotoxische regimes, tellen deze altijd als 2 aparte regimes.

Opmerking: Wanneer een regime gewijzigd is (Bijv. vanwege het niet verdragen van de patient of vanwege financiële redenen) en de patient geen progressie vertoonde voordat het regime werd gewijzigd, wordt dit niet geteld als een apart regime.

- Wanneer een patient getransformeerde indolente lymphoma heeft met DLBCL, tel dan alleen de regimes die zijn ontvangen voor agressieve lymphoma.

3. Patiënten mogen niet in aanmerking komen voor intensieve hoog gedoseerde chemotherapie, al dan niet met autologe stamceltransplantatie (aSCT) door een of meer van de volgende factoren: leeftijd, co-morbiditeit, performance status, eerdere hoog-gedoseerde chemotherapie of persisterende toxiciteit door eerdere chemotherapie (\*transplantaat voorbereidend regime, bijv. BEAM, BEAC).

4. Leeftijd is 18 jaar of ouder (Voor Japan: leeftijd 20 jaar of ouder).

5. Absolute neutrofielen aantal (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  (1000/ $\mu l$ ) en trombocyten  $\geq 75 \times 10^9/L$  (75.000/ $\mu l$ ), behalve wanneer deze gerelateerd zijn aan beenmerginfiltratie.

6. Serum creatinine  $\leq 1,5 \times$  de uiterste waarde (ULN) (of enige serum creatinine waarde geassocieerd aan een gemeten of berekende creatinine clearance van  $\geq 40$  ml/min).

7. Totaal bilirubine  $\leq 1,5$  mg/dl (25,65  $\mu mol/l$ ) tenzij het syndroom van Gilbert vastgesteld is, aspartaat en alanine aminotransferase (ASAT, ALAT)  $\leq 2,5 \times$  ULN.

8. Tenminste 1 meetbare laesie  $\geq 1,0$  cm in twee loodrecht op elkaar staande richtingen met een product diameter  $\geq 2,25$  cm<sup>2</sup> gevonden door computed tomography (CT) of

magnetic resonance imaging (MRI).

Tumor lesies die gelokaliseerd zijn op een plek die al eerder bestraald is, zullen alleen beschouwd worden als meetbaar wanneer progressie is gedocumenteerd volgens op het afronden van de bestralingstherapie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Eerdere allogene hematopoietische stamcel transplantatie (HCT).
2. Binnen  $\leq 6$  maanden voor de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:
  - a. Eerdere behandeling met CD 22-antilichamen;
  - b. Eerdere radio-immunotherapie.
3. Eerdere autologe stamceltransplantatie binnen  $\leq 4$  maanden voor de gift van de eerste dosis van het experimentele product.
4. Contra-indicatie voor rituximab.
5. Contra-indicatie voor beide voorkeursbehandelingen met chemotherapie
6. Een performance status van 4 volgens de norm van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en/of een levensverwachting  $< 12$  weken.
7. Patiënten die bekend zijn met systemische vasculitis (bijv. granulomatose van Wegener, polyarteritis nodosa, systemische lupus erythematoses), primaire of secundaire immunodeficiëntie (zoals infectie met hiv of ernstige inflammatoire aandoeningen).
8. Acute of chronische hepatitis B of C infectie aangetoond door positiviteit voor resp. hepatitis B surface antigen en anti-hepatitis C antilichaam, of seropositiviteit voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Een hiv-test kan mogelijk conform de lokale regelgeving uitgevoerd worden.
9. Veno-occlusieve aandoeningen (VOD) in de anamnese of sinusoïdaal obstructie syndroom (SOS).
10. Aangetoonde ernstige actieve infectie (bijv. de noodzaak van een intraveneus [IV] toegediend antibioticum of een antiviraal of antischimmelmiddel), of patiënten met een recent doorgemaakte diepe weefselinfectie zoals fasciitis of osteomyelitis.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| Blinding: | Open / niet geblindeerd |
| Controle: | Actieve controle groep  |
| Doel:     | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 5                    |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | gemzar                                                 |
| Generieke naam: | gemcitabine                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Levact                                                 |
| Generieke naam: | BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Mabthera                                               |
| Generieke naam: | Rituximab                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Inotuzumab Ozogamicin                                  |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-09-2011                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2013  
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                     |
|--------------------|------------------------|
| EudraCT            | EUCTR2010-020147-12-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01232556            |
| CCMO               | NL34594.078.11         |