

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab versus immunochemotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) (LOTIS-5)

Gepubliceerd: 30-05-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503916-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling • Het beoordelen van de werkzaamheid van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab in vergelijking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53841

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Loncastuximab Tesirine in Combinatie met Rituximab

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

non-Hodgkinlymfoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ADC Therapeutics SA

Overige ondersteuning: ADC Therapeutics SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADCT-402-311, Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), Fase 3, loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab versus immunochemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS) gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en de eerste documentatie van recidief of progressie door onafhankelijke centrale beoordeling, of overlijden door gelijk welke oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

- Totale overleving (OS) gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en overlijden door gelijk welke oorzaak
- Objectief responspercentage (ORR) door onafhankelijke centrale beoordeling volgens de Lugano-classificatie uit 2014. Het objectieve responspercentage wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een beste totale respons (BOR) van volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR)
- Het CR-percentage door onafhankelijke centrale beoordeling gedefinieerd als het percentage patiënten met een BOR van CR

- Duur van respons (DOR) gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste documentatie van respons tot recidief of progressie door onafhankelijke centrale beoordeling, of overlijden door gelijk welke oorzaak
- Frequentie en ernst van bijwerkingen (AE*s)
- Veranderingen ten opzichte van de baseline van laboratoriumvariabelen voor veiligheid, vitale parameters, lichamelijke onderzoeken, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus en elektrocardiogrammen (ECG*s)
- Concentraties en PK-parameters van loncastuximab tesirine pyrrolobenzodiazepine (PBD)-geconjugeerd antilichaam, totaal antilichaam en SG3199 ongeconjugeerd *warhead*
- Titers van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) tegen loncastuximab tesirine na behandeling met loncastuximab tesirine
- Veranderingen in door de patiënt gemelde resultaten (PRO*s) (bijv. symptomen, functies en algemene gezondheidsstatus) ten opzichte van de baseline zoals beoordeeld door EORTC QLQ-C30, de lymfoomschaal (LymS) van FACT-Lym, GP5-item van FACT-Lym en EQ-5D-5L

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab versus immunochemotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) (LOTIS-5)

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503916-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

- Het beoordelen van de werkzaamheid van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab in vergelijking met standaard immunochemotherapie

Secundaire doelstellingen

- Het verder beoordelen van de werkzaamheid van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab in vergelijking met standaard immunochemotherapie.
- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab
- Het karakteriseren van het farmacokinetisch (PK) profiel van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab
- Het beoordelen van de impact van loncastuximab tesirine in combinatie met behandeling met rituximab op behandelingsgerelateerde en ziektegerelateerde symptomen, door de patiënt gemelde functies en algemene gezondheidsstatus

Verkennde doelstellingen

- Het karakteriseren van de blootstelling-responsrelatie tussen blootstelling aan loncastuximab tesirine en metingen van werkzaamheid
- Het verkennen van correlaties tussen klinische activiteit en tumor- en/of bloedbiomarkers, waaronder farmacogenetische markers

Onderzoekopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, open-label, 2-delig onderzoek in meerdere centra met 2 groepen naar loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab versus immunochemotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL. Er wordt een 2-delige opzet gebruikt om het onderzoek uit te voeren: Deel 1 is een niet-gerandomiseerde veiligheidsinlooperperiode met loncastuximab tesirine + rituximab (Lonca-R) om de veiligheid van de combinatietherapie met Lonca-R te karakteriseren en deel 2 is een gerandomiseerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Lonca-R versus standaard immunochemotherapie.

In dit onderzoek worden in totaal ~350 patiënten ingeschreven: 20 patiënten

worden ingeschreven in de veiligheidsinloop en 330 patiënten in het gerandomiseerde deel. De eerste 20 patiënten worden niet-willekeurig toegewezen om Lonca-R te krijgen als onderdeel van een veiligheidsinloop. Toxiciteit van Lonca-R wordt vergeleken met historische veiligheidsgegevens uit onderzoek met loncastuximab tesirine als monotherapie nadat de laatste ingeschreven patiënt in de veiligheidsinloop de eerste cyclus van de onderzoeksbehandeling heeft voltooid. Het gerandomiseerde deel van het onderzoek wordt opgestart nadat de laatste patiënt in de veiligheidsinlooperperiode de eerste behandelingscyclus heeft voltooid en er wordt waargenomen dat er geen significante toename is in toxiciteit van Lonca-R vergeleken met historische veiligheidsgegevens van loncastuximab tesirine als monotherapie. Daarna worden daaropvolgende patiënten willekeurig toegewezen (verhouding 1:1) aan ofwel Lonca-R of rituximab/gemcitabine/oxaliplatine [R-GemOx].

Het gerandomiseerde deel zal ongeveer 330 patiënten inschrijven. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van het aantal eerdere behandelingsregimes en respons op de meest recente behandelingslijn. Inschrijving voor individuele strata kan worden beperkt tot ongeveer 50% van de ingeschreven patiënten die slechts één eerdere therapielijn hebben gehad. Voor deel 2 van het onderzoek wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd op 1/3 informatieniveau, voor analyse (PFS). De eindanalyse van het primaire eindpunt van PFS voor deel 2 van het onderzoek wordt uitgevoerd nadat 262 PFS-voorvallen plaatsvinden (ongeveer 6 maanden nadat de inschrijving is voltooid).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 2 behandelings groepen: Lonca-R: Cyclus 1 en 2; loncastuximab tesirine 150 µg/kg + rituximab 375 mg/m² Q3W Cyclus 3 - 8; loncastuximab tesirine 75 µg/kg + rituximab 375 mg/m² Q3W R-GemOx: Cyclus 1 - 8: rituximab 375 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² + oxaliplatin 100 mg/m² Q2W for up to 8 cycles Een tussentijdse analyse voor deel 2 van de studie zal worden uitgevoerd wanneer 88 voorvallen worden waargenomen, voor het analyseren van PFS en veiligheid. De definitieve analyse van het primaire eindpunt van PFS voor deel 2 van de studie zal worden uitgevoerd wanneer zich 262 voorvallen voordoen.

Inschatting van belasting en risico

Zie ICF Sectie 6 Bijlage D

Contactpersonen

Publiek

ADC Therapeutics SA

Route de la Corniche, 3B NA
Epalinges 1066
CH

Wetenschappelijk

ADC Therapeutics SA

Route de la Corniche, 3B NA
Epalinges 1066
CH

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënt van 18 jaar en ouder
2. Pathologische diagnose van DLBCL, zoals gedefinieerd door de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie 2016 (waaronder patiënten met DLBCL getransformeerd van indolent lymfoom), of hooggradig B-cellymfoom, met MYC- en BCL2- en/of BCL6-herschikkingen
3. Gecidiveerde (ziekte die is teruggekeerd na een respons) of refractaire (ziekte die niet reageerde op eerdere behandeling) ziekte na ten minste één systemische behandeling met meerdere middelen
4. Wordt door de onderzoeker niet beschouwd als een kandidaat voor stamceltransplantatie op basis van prestatiestatus, gevorderde leeftijd en/of belangrijke medische comorbiditeiten zoals orgaandisfunctie
5. Meetbare ziekte zoals gedefinieerd door de Lugano-classificatie van 2014 zoals beoordeeld door positron-emissietomografie (PET) - computertomografie (CT) of door CT of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) als de tumor geen fluorodeoxyglucose (FDG) opneemt bij de PET-CT-screening

6. Beschikbaarheid van in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed (FFPE) tumorweefselblok (of minimaal 10 vers gesneden ongekleurde coupes als er geen blokje beschikbaar is)

Opmerking: Een biopsie sinds de initiële diagnose is aanvaardbaar, maar als er meerdere monsters beschikbaar zijn, heeft het meest recente monster de voorkeur.

7. ECOG-prestatiestatus 0-2

8. Adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door laboratoriumwaarden bij de screening binnen de volgende parameters:

a. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1000/\mu\text{l}$ (geen groeifactoren gedurende ten minste 72 uur)

b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$ zonder transfusie binnen de afgelopen 2 weken

c. Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) en gamma-glutamyltransferase (GGT) $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)

d. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN (patiënten met bekend syndroom van Gilbert kunnen een totaal bilirubine hebben tot $\leq 3 \times$ ULN)

e. Berekende creatinineklaring ≥ 30 ml/min, zoals berekend met de formule van Cockcroft-Gault

Opmerking: Een laboratoriumbeoordeling kan maximaal twee keer worden herhaald tijdens de screeningperiode om geschiktheid te bevestigen.

9. Negatieve zwangerschapstest op bèta-humaan choriongonadotrofine (β -hCG) binnen 7 dagen vóór de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1) voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd

10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode vanaf het moment van het geven van geïnformeerde toestemming tot ten minste 12 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van een condoom wanneer ze seksueel actief zijn of volledige onthouding toepassen vanaf het moment van het geven van geïnformeerde toestemming tot ten minste 7 maanden nadat de patiënt zijn laatste dosis onderzoeksbehandeling heeft gekregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met loncastuximab tesirine

2. Eerdere behandeling met R-GemOx

3. Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een CD19-antilichaam, loncastuximab tesirine (inclusief SG3249) of een van zijn hulpstoffen, of geschiedenis van of positieve serum humane ADA of positieve serum humane ADA voor een CD19-antilichaam

4. Pathologische diagnose van Burkitt-lymfoom

5. Actieve tweede primaire maligniteit anders dan niet-melanome huidkanker, niet-gemetastaseerde prostaatkanker, in situ baarmoederhalskanker, ductaal of lobulair carcinoom in situ van de borst, of andere maligniteit waarvan de

medische monitor van de sponsor en de onderzoeker akkoord gaan en documenteren dat deze geen uitsluiting vormen

6. Autologe transplantatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1)
7. Allogene transplantatie binnen 60 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1)
8. Actieve graft-versus-host-ziekte
9. Lymfoproliferatieve aandoeningen na transplantatie
10. Actieve auto-immuunziekte, waaronder motorische neuropathie die van auto-immune oorsprong wordt beschouwd en andere auto-immuunziekten van het centrale zenuwstelsel (CZS)
11. Seropositief voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) met een van de volgende:
 - a. aantal CD4+ T-cellen (CD4+) < 350 cellen/ μ l
 - b. opportunistische infecties in 12 maanden voorafgaand aan de screening volgende de definitie van verworven immuundeficiëntie-syndroom
 - c. gebruikt geen antiretrovirale behandeling of antiretrovirale behandeling gedurende < 4 weken op het moment van screening
 - d. virale hiv-belasting $\geq$ 400 kopieën/ml
12. Serologisch bewijs van chronische hepatitis B (HBV)-infectie en niet in staat of niet bereid om standaard profylactische antivirale therapie te ontvangen, of heeft detecteerbare virale HBV-belasting
13. Serologisch bewijs van hepatitis C (HVC)-infectie zonder voltooiing van genezende behandeling, of heeft detecteerbare virale HCV-belasting
14. Voorgeschiedenis van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse
15. Lymfoom met actieve CZS-betrokkenheid, waaronder leptomeningeale ziekte
16. Klinisch significante externe vloeistofophoping (d.w.z. ascites waarvoor drainage nodig is of pleurale effusie die ofwel drainage vereist ofwel gelinkt is aan kortademigheid)
17. Borstvoeding geven of zwanger zijn
18. Ongecontroleerde hypertensie (herhaaldelijke BD $\geq$ 160/100 mmHg), onstabiele angina, congestief hartfalen (hoger dan New York Heart Association klasse II), electrocardiografisch bewijs van acute ischemie, coronaire angioplastiek of myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, ongecontroleerde atriale of ventriculaire hartaritmie, slecht gecontroleerde diabetes, ernstige chronische longziekte, of een andere ernstige medische aandoening die het vermogen van de patiënt om de onderzoeksbehandeling te verdragen aanzienlijk kan verminderen
19. Zware operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1); radiotherapie, chemotherapie of andere antineoplastische behandeling binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1), behalve korter indien goedgekeurd door de sponsor
20. Gebruik van andere experimentele medicatie binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel (cyclus 1 dag 1)

21. Levend vaccin gekregen binnen 4 weken van cyclus 1 dag 1
22. Niet herstellen tot $\leq$ graad 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versie 5.0) van acute niet-hematologische toxiciteit (behalve alopecie) als gevolg van eerdere behandeling voorafgaand aan screening
23. Congenitaal lang QT-syndroom of een gecorrigeerd QTcF-interval van ≥ 480 ms bij de screening (tenzij secundair aan pacemaker of bundeltakblok)
24. Een andere significante medische aandoening, afwijking of aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor deelname aan het onderzoek of die de patiënt in gevaar zou brengen
25. Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor oxaliplatine of andere op platina gebaseerde geneesmiddelen, of gemcitabine, of rituximab, of een van hun hulpstoffen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-05-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Loncastuximab Tesirine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxali-Bendalis
Generieke naam:	Oxaliplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Truxima
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2023-503916-33-00
EudraCT	EUCTR2020-000241-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04384484
CCMO	NL80797.028.22