

# Een Fase II Onderzoek ter Beoordeling van de Veiligheid en Werkzaamheid van Glofitamab in Combinatie met Rituximab (R) plus Cyclofosfamide, Doxorubicine, Vincristine en Prednison (Chop) bij Hoogrisico-proefpersonen met Circulerend Tumor (CT)-DNA met Onbehandeld Diffuus Grootcellig B-Cellymfoom

Gepubliceerd: 12-10-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504994-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit fase-II, open-label, multicenter onderzoek zal de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van glofitamab in combinatie...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart            |
| <b>Type aandoening</b>      | Non-Hodgkin B-cel lymfomen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56027

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GO43075

### Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

**Synoniemen aandoening**

B-cellymfoom, lymfeklierkanker

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Roche Nederland B.V.

**Overige ondersteuning:** F. Hoffman - La Roche

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** ctDNA hoogrisico, DGBCL, Diffuus Grootcellig B-Cellymfoom, glofitamab

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Primair doel:

De werkzaamheid van glofitamab in combinatie met R-CHOP te evalueren bij

ctDNA-hoogrisicopatiënten met niet eerder behandelde DLBCL

Bijbehorend eindpunt:

EOT CR-percentages, zoals bepaald door de onderzoeker volgens de 2014 Lugano

Response Criteria.

**Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire doelstellingen:

- Om de werkzaamheid van glofitamab in combinatie met R-CHOP te evalueren bij

ctDNA-hoogrisicopatiënten met niet eerder behandelde DLBCL

- Om de veiligheid van glofitamab in combinatie met R-CHOP te evalueren bij

ctDNA-hoogrisicodeelnemers met DLBCL

- Om het serum PK-profiel van glofitamab in combinatie met R-CHOP te

karakteriseren

- Om mogelijke effecten van ADA's te evalueren

Overeenkomstige eindpunten:

- ORR bij het EOT, zoals bepaald door de onderzoeker volgens de 2014 Lugano

Response Criteria

- PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste onderzoeksbehandeling tot het eerste optreden van ziekteprogressie of terugval, zoals bepaald door de onderzoeker volgens de 2014 Lugano Response Criteria
- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste onderzoeksbehandeling tot overlijden door welke oorzaak dan ook
- Incidentie en ernst van bijwerkingen, met ernst bepaald volgens NCI CTCAE v5.0
- Verdraagbaarheid, zoals beoordeeld door dosisaanpassingen, dosisintensiteit en studie
- Serumconcentraties van glofitamab op gespecificeerde tijdstippen
- Serumdalconcentraties van glofitamab op gespecificeerde tijdstippen
- Glofitamab PK-parameters (bijv. Cmax, AUC), indien van toepassing
- Relatie tussen ADA-status en werkzaamheid, veiligheid of PK-eindpunten

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Hoogrisico ctDNA-patiënten zijn patiënten waarbij het niet lukt om ten minste een 2-log-voudige verlaging van de ctDNA-spiegels te bereiken tussen dag 1 van cyclus 1 (voorbehandeling) en dag 1 van cyclus 2. ctDNA is een nieuwe biomarker die potentie biedt voor een vroege, gevoelige benadering voor het identificeren van patiënten met DLBCL met die een hoger risico hebben op falen van de eerstelijnsbehandeling.

In de frontlinie heeft een subgroep van patiënten met DLBCL slechte resultaten na behandeling met R-CHOP-immunochemotherapie. Desondanks blijft R-CHOP de standaardbehandeling voor DLBCL. Pogingen om baseline prognostische scores te definiëren en biomarkers te ontwikkelen om de International Prognostic Index (IPI) te verbeteren en om behandelbeslissingen te sturen, zijn tot nu toe niet succesvol gebleken.

In tegenstelling tot de huidige prognostische factoren bij baseline, heeft ctDNA het duidelijke voordeel dat het dynamische beoordelingen mogelijk maakt, vroeg tijdens het behandeltraject van een patiënt. Zo kunnen nieuw gediagnosticeerde personen worden geïdentificeerd met suboptimale reacties op immunochemotherapie, die waarschijnlijk progressie zullen krijgen zonder verandering in de behandelstrategie. Zij kunnen daarom mogelijk baat hebben bij intensivering van de therapie met glofitamab.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504994-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit fase-II, open-label, multicenter onderzoek zal de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van glofitamab in combinatie met R-CHOP evalueren bij personen met ctDNA-hoogrisico DLBCL in de eerstelijnssetting. Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor het onderzoek worden uiteengezet in tabel 3 van het protocol.

## Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, multicenter-onderzoek dat de veiligheid en werkzaamheid van glofitamab in combinatie met R-CHOP-immunochemotherapie evalueert bij hoogrisico-individueen met onbehandelde DLBCL, zoals beoordeeld d.m.v. ctDNA.

Hoogrisico ctDNA-patiënten zullen vóór cyclus 3 van R-CHOP deelnemen aan het onderzoek en beginnen met step-up doses (2,5 mg, 10 mg en 30 mg) glofitamab, te

beginnen op dag 8 van cyclus 3). Voor dit onderzoek dienen individuen ten minste een 2-log-voudige reductie in ctDNA te bereiken.

Voor enrolment in cyclus 3 zullen in aanmerking komende patiënten worden behandeld met standaarddoses R-CHOP uit cyclus 1. Tijdens cyclus 3-6 worden deelnemers behandeld met R-CHOP in combinatie met glofitamab en ontvangen ze glofitamab monotherapie als consolidatie tijdens cycli 7-10.

Deelnemers zullen worden beoordeeld op radiologische tumorrespons door middel van PET/CT- en CT-scans aan het einde van cyclus 2 (ctDNA-screening), na voltooiing van de behandeling en tijdens de follow-upperiode van het onderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Glofitamab zal worden toegediend volgens een oplopend doseringsschema, beginnend op dag 8 van cyclus 3 (2,5 mg), dag 15 van cyclus 3 (10 mg), gevolgd door 30 mg op dag 8 van cycli 4-6 en dag 1 van Cycli 7-10, waarbij elke cyclus 21 dagen duurt (dwz elke 3 weken). Tocilizumab zal indien nodig worden toegediend als een rescue-IMP aan deelnemers die CRS vertonen. Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) wordt elke 21 dagen intraveneus toegediend aan deelnemers samen met CHOP. Een lokaal goedgekeurde standaard-of-care biosimilar rituximab is toegestaan. CHOP Chemotherapie: CHOP-chemotherapie bestaat uit IV cyclofosfamide, IV doxorubicine, vincristine toegediend door IV push en oraal prednison of prednisolon. Standaard CHOP wordt als volgt toegediend gedurende zes cycli van 21 dagen (inclusief cyclus 1 en 2 tijdens ctDNA-screening): • Cyclofosfamide: 750 mg/m<sup>2</sup> intraveneus toegediend op dag 1 • Doxorubicine: 50 mg/m<sup>2</sup> intraveneus toegediend of volgens institutionele richtlijnen op dag 1 • Vincristine: 1,4 mg/m<sup>2</sup> toegediend via IV-push op dag 1 met een aanbevolen limiet van 2 mg • Prednison/prednisolon: 100 mg/dag oraal op dag 1-5 (prednison op dag 1 kan intraveneus worden toegediend, terwijl de resterende doses op dag 2-5 oraal kunnen worden toegediend)

## **Inschatting van belasting en risico**

De algemene belasting voor de patiënt bestaat uit (o.a.) het afnemen van bloedmonsters, eventuele afname van tumormonsters, het ondergaan van scans en toediening van onderzoeksproducten (intraveneus) wat kan leiden tot diverse bijwerkingen.

Zie de proefpersoneninformatie en Investigator's Brochure voor meer informatie over de risico's van de IMP's, non-IMP's en onderzoeksprocedures.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A  
Woerden 3446 GR  
NL

## Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A  
Woerden 3446 GR  
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 jaar of ouder op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming
- Niet eerder behandelde patiënten met CD20-positieve DLBCL, waaronder een van de volgende diagnoses volgens de classificatie van lymfoïde neoplasmata van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van 2016
  - o DLBCL, niet anders gespecificeerd, inclusief GCB- en ABC/niet-GCB-typen, evenals lymfoom met dubbele expressie (co-expressie van MYC en BCL2)
  - o Hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) met MYC- en BCL2- en/of BCL6-translocaties
  - o Patiënten met de novo getransformeerd folliculair lymfoom (patiënten met een afwijkende betrokkenheid van het beenmerg, d.w.z. bewijs van laaggradige histologie in het beenmerg) kunnen worden overwogen na overleg met de Medical

## Monitor

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0-2
- Internationale Prognostische Index (IPI): 1-5
- Levensverwachting van minimaal 6 maanden
- Adequate bloedmonsters van biomarkers voorafgaand aan de start van R-CHOP op dag 1 van cyclus 1 en op dag 1 van cyclus 2 opgestuurd voor screening voor bepaling van ctDNA-status
- Ten minste één tweedimensionaal fluorodeoxyglucose (FDG)-gretig meetbare lymfoomlaesie op positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT)-scan
- Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van ten minste 50%, zoals bepaald op cardiale multiple-gated acquisitie (MUGA)-scan of cardiaal echocardiogram (ECHO)
- Negatieve HIV-test bij de screening, met de volgende uitzondering: Patiënten met een positieve HIV-test bij de screening komen in aanmerking op voorwaarde dat ze, voorafgaand aan inclusie, gedurende ten minste 4 weken stabiel zijn op antiretrovirale therapie, een CD4-telling  $\geq 200/\mu\text{l}$ , een ondetecteerbare virale belasting en geen voorgeschiedenis hebben van een AIDS-definiërende opportunistische infectie in de afgelopen 12 maanden.
- Adequate hematopoëtische functie
- Anticonceptiegebruik

Aanvullend opnamecriterium voor ctDNA-deelnemers met een hoog risico

- Plasmamonster beoordeeld als ctDNA-hoog risico met behulp van de experimentele AOA-NHL-test, gedefinieerd als  $<2$ -log-voudige verlaging van ctDNA-spiegels tussen dag 1 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2 door centrale laboratoriumbeoordeling

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

- Huidige diagnose van B-cellymfoom, niet classificeerbaar, met kenmerken die liggen tussen DLBCL en klassiek Hodgkin-lymfoom (grijze zone-lymfoom), primair mediastinum (thymus) grootcellig B-cellymfoom, T-cel/histiocytenrijk grootcellig B-cellymfoom, Burkitt-lymfoom, centraal zenuwstelsel (CNS) lymfoom (primair of secundaire betrokkenheid), primaire effusie DLBCL en primaire cutane DLBCL
- Contra-indicatie voor een van de afzonderlijke componenten van R-CHOP, inclusief eerdere toediening van antracyclines, voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op murine monoklonale antilichamen, of bekende gevoeligheid of allergie voor murine producten
- Voorafgaande behandeling voor indolent lymfoom
- Eerdere transplantatie van vaste organen of allogene stamcellen
- Eerdere therapie voor DLBCL en hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) met uitzondering van palliatieve, kortdurende behandeling met corticosteroïden
- Zwanger of borstvoeding gevend, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis R-CHOP, 3 maanden na de

laatste dosis tocilizumab (indien van toepassing) of 2 maanden na de laatste dosis glofitamab  
. Exclusiecriteria is positieve SARS-CoV-2 test in 7 dagen na enrollement

## 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: | 26-10-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 2                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | ACTEMRA, RoActemra                               |
| Generieke naam: | tocilizumab                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | glofitamab                                       |
| Generieke naam: | RO7082859                                        |

## Ethische beoordeling

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 12-10-2021 |



|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 24-10-2021                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-11-2021                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 29-11-2021                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-06-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 02-10-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 14-12-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-12-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-11-2023                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 01-12-2023                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

## 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               | CTIS2023-504994-19-00  |
| EudraCT            | EUCTR2021-001647-28-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04980222            |
| CCMO               | NL78443.056.21         |