

Lymphome non hodgkinien Lymphome diffus à grandes cellules B

Étude multicentrique de phase II, en ouvert, évaluant l'optimisation du profil du syndrome de relargage des cytokines pour le glofitamab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire

L'objectif principal de cet essai clinique est d'étudier la fréquence et la sévérité des syndromes de relargage des cytokines (CRS) chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) qui reçoivent une combinaison de Glofitamab + Gemcitabine + Oxaliplatine (Glofit-GemOx) suivie d'un traitement par Glofitamab seul.

Trial Status En phase de recrutement	Trial Runs In 7 Countries	Trial Identifier NCT06806033 2024-516791-15-00 GO45434
--	-------------------------------------	---

Les informations sont directement issues des sites Internet des registres publics tels que ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc..., et n'ont pas été modifiées.

Official Title:

A Phase II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Optimization of the Cytokine Release Syndrome Profile for Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Trial Summary:

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Phase 2
Phase

NCT06806033 2024-516791-15-00 GO45434
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender
All

Age
#18 Years

Healthy Volunteers
No

1. Pourquoi cette étude est-elle nécessaire ?

ForPatients

by Roche

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le type le plus fréquent de cancer du sang affectant les globules blancs (cellules B), cellules faisant partie du système de défense de l'organisme (système immunitaire). Il commence dans le système lymphatique, qui fait partie du système immunitaire, et se propage souvent à d'autres organes. Parfois, le LDGCB peut réapparaître après une première réponse au traitement (rechute) ou peut ne pas répondre du tout au traitement (réfractaire). Par conséquent, il est toujours nécessaire de trouver de nouveaux traitements.

Cette étude évalue un médicament appelé glofitamab, utilisé en association avec 2 autres médicaments anticancéreux appelés gemcitabine et oxaliplatine (que l'on désigne par GemOx). Cette association est actuellement développée en tant que traitement pour le LDGCB en rechute ou réfractaire. Dans cette étude, l'association du glofitamab avec GemOx (Glofit-GemOx) est considérée comme expérimentale. Cela signifie que les autorités de santé (comme l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux [Food and Drug Administration] et l'Agence européenne des médicaments) n'ont pas approuvé cette association pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire. Des études antérieures ont montré que le glofitamab peut provoquer un effet indésirable appelé syndrome de relargage des cytokines (CRS). Il survient lorsque le système immunitaire réagit de manière inhabituelle à une infection ou à un traitement anticancéreux. Lors de cette réaction, des protéines appelées cytokines sont libérées dans le sang, provoquant des symptômes tels qu'une pression artérielle basse, une éruption cutanée, de la fièvre, des frissons, des difficultés à respirer, des battements cardiaques rapides, des nausées et des lésions rénales.

L'objectif de cette étude est de déterminer la fréquence à laquelle des participants atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire présentent un syndrome de relargage des cytokines après avoir été traités par le glofitamab en association avec GemOx.

2. Qui peut participer à l'étude ?

Les personnes âgées d'au moins 18 ans ayant reçu un diagnostic de LDGCB en rechute ou réfractaire peuvent participer à cette étude. Les personnes ne peuvent pas participer à cette étude si elles présentent d'autres types de cancer ou si elles n'ont pas répondu à un seul traitement antérieur pour le LDGCB. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent pas participer à l'étude.

3. Comment se déroule cette étude ?

Une période de sélection permettra de vérifier si les patients peuvent participer à l'essai. La période de sélection aura lieu environ 28 jours avant le début du traitement.

Tous les patients de cette étude recevront Glofit-GemOx sous forme de goutte-à-goutte dans une veine (perfusion) une fois toutes les 3 semaines pendant 8 cycles de traitement, puis le glofitamab seul pendant 4 cycles de traitement. Un cycle de traitement correspond

ForPatients

by Roche

à la période de traitement et au délai de récupération qui s'écoule avant l'administration de la série suivante de traitements. Les patients recevront une dose unique d'obinutuzumab 7 jours avant la première dose de glofitamab afin de réduire le risque de CRS. Les patients recevront également de la dexaméthasone, un médicament stéroïdien pour la prise en charge du CRS pendant tous les cycles de traitement. Ils pourront également recevoir du tocilizumab en cas d'aggravation de l'événement de CRS.

Il s'agit d'une étude en ouvert. Cela signifie que toutes les personnes impliquées, y compris le patient et le médecin de l'étude, sauront quel traitement à l'étude le patient a reçu.

Au cours de cette étude, le médecin de l'étude rencontrera les patients environ 22 fois sur une période de 40 semaines afin de vérifier l'efficacité du traitement et les éventuels effets indésirables que les patients pourraient présenter. Les patients auront des visites de suivi tous les 3 mois après la fin du traitement à l'étude, au cours desquelles le médecin de l'étude vérifiera leur bien-être. La durée totale de la participation à l'étude sera d'environ 5 ans, en fonction de la manière dont le cancer répond au traitement. Les patients ont le droit d'arrêter le traitement à l'étude et de quitter l'étude à tout moment, s'ils le souhaitent.

4. Quels sont les principaux résultats mesurés dans cette étude ?

Le principal résultat de l'étude est de déterminer le nombre de patients présentant un syndrome de relargage des cytokines (CRS) et la sévérité du CRS chez ces patients.

L'étude comporte d'autres résultats clés, notamment :

- Nombre de patients présentant des événements de CRS graves ;
- Nombre d'événements de CRS au début du traitement par glofitamab au cours du Cycle 1 par rapport au nombre d'événements des autres cycles.
- Prise en charge du CRS et résultat pour les patients présentant l'événement de CRS.
- Nombre de patients présentant des effets indésirables et sévérité des effets indésirables.
- Nombre de participants ne présentant plus de cancer ou dont la tumeur a diminué d'au moins 30 %. Temps nécessaire pour que le cancer réapparaisse chez un patient qui n'avait plus de cancer après avoir suivi un traitement.
- Délai entre le début du traitement et la première incidence d'aggravation du cancer ou le décès du patient, toutes causes confondues.

5. La participation à cette étude comporte-t-elle des risques ou des bénéfices ?

La participation à l'étude peut aider ou non les patients à se sentir mieux. Les données recueillies dans le cadre de l'étude peuvent aider d'autres personnes atteintes de problèmes de santé similaires à l'avenir. Au moment où l'étude est menée, il est possible

ForPatients

by Roche

que l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement à l'étude ne soient pas totalement connues. L'étude comporte certains risques pour les patients. Toutefois, ceux-ci ne sont généralement pas plus importants que ceux liés aux soins médicaux de routine ou à l'évolution naturelle de la maladie. Les personnes qui souhaitent participer à l'étude seront informées des risques et des bénéfices, ainsi que de toute procédure ou tout examen supplémentaire qu'elles pourraient avoir à effectuer. Tous les détails de l'étude seront décrits dans un consentement éclairé. Celui-ci contient notamment des informations sur les possibles effets et sur les alternatives de traitement.

Risques associés aux médicaments à l'étude

Les patients pourront présenter des effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans cette étude. Ces effets indésirables peuvent être légers à sévères, voire engager le pronostic vital, et varient d'une personne à l'autre. Durant cette étude, les patients auront des contrôles réguliers pour vérifier si des effets indésirables se manifestent. Les patients seront informés des effets indésirables connus du glofitamab et de l'obinutuzumab ainsi que des effets indésirables possibles sur la base d'études menées chez l'être humain et en laboratoire ou de connaissances acquises sur des médicaments similaires.

Glofitamab

Les effets indésirables connus comprennent des symptômes liés à un événement de CRS et un faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs aidant l'organisme à lutter contre les infections (neutropénie).

Obinutuzumab

Les effets indésirables connus comprennent un faible nombre de neutrophiles (neutropénie), une diminution du nombre de globules rouges (anémie), des difficultés à aller à la selle (constipation), des difficultés à s'endormir (insomnie), des infections et de la toux.

Le glofitamab et l'obinutuzumab sont administrés sous forme de goutte-à-goutte dans une veine. Les effets indésirables connus de la perfusion comprennent une irritation au site d'injection, de la fièvre, des frissons, une éruption cutanée, une rougeur, un gonflement, des démangeaisons ou une douleur.

Les médicaments administrés dans le cadre de l'étude peuvent être nocifs pour un enfant à naître. Les femmes et les hommes doivent prendre des précautions pour éviter d'exposer un enfant à naître au traitement à l'étude.

Inclusion Criteria:

- Histologically confirmed DLBCL, not otherwise specified (NOS)

ForPatients

by Roche

- R/R disease, defined as: relapsed = disease that has recurred following a response that lasted ≥ 6 months after completion of the last line of therapy; refractory = disease that did not respond to or that progressed < 6 months after completion of the last line of therapy
- At least one line of prior systemic therapy
- Participants who have failed only one prior line of therapy must not be a candidate for high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant (ASCT)
- At least one bi-dimensionally measurable (> 1.5 cm) nodal lesion, or one bi-dimensionally measurable (> 1 cm) extranodal lesion, as measured on CT scan
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status of 0, 1, or 2
- Adequate hematologic and renal function

Exclusion Criteria:

- Prior enrollment in Study GO41943 (NCT04313608), GO41944 (STARGLO; NCT04408638), or Study GO44900 (NCT06624085)
- Participant has failed only one prior line of therapy and is a candidate for stem cell transplantation
- History of transformation of indolent disease to DLBCL
- High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, and high-grade B-cell lymphoma NOS, as defined by 2016 WHO guidelines
- Primary mediastinal B-cell lymphoma
- History of severe allergic or anaphylactic reactions to humanized or murine monoclonal antibodies (or recombinant antibody-related fusion proteins) or known sensitivity or allergy to murine products
- Contraindication to obinutuzumab, gemcitabine or oxaliplatin, or tocilizumab
- Prior treatment with glofitamab or other bispecific antibodies targeting both CD20 and CD3
- Prior treatment with gemcitabine or oxaliplatin
- Peripheral neuropathy or paresthesia assessed to be Grade ≥ 2 according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5.0 at enrollment
- Treatment with radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, immunosuppressive therapy, or any investigational agent for the purposes of treating cancer within 2 weeks prior to first study treatment
- Treatment with monoclonal antibodies for the purposes of treating cancer within 4 weeks prior to first study treatment
- Primary or secondary CNS lymphoma at the time of recruitment or history of central nervous system (CNS) lymphoma
- Prior CNS involvement that has been definitively treated and confirmed via magnetic resonance imaging (MRI) or cerebrospinal fluid analysis to be in complete remission is permissible
- Current or history of CNS disease, such as stroke, epilepsy, CNS vasculitis, or neurodegenerative disease
- History of other primary malignancy, with exceptions defined by the protocol
- Significant or extensive cardiovascular disease
- Significant pulmonary disease (including moderate or severe obstructive pulmonary disease)
- Known active bacterial, viral, fungal, mycobacterial, parasitic, or other infection (excluding fungal infections of nail beds) at study enrollment or any major episode of infection (as evaluated by the investigator) within 4 weeks prior to the first study treatment
- Positive for: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); tuberculosis; hepatitis B virus (HBV); hepatitis C virus (HCV); chronic active Epstein-Barr viral infection
- Known or suspected history of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) or progressive multifocal leukoencephalopathy
- Adverse events from prior anti-cancer therapy that have not resolved to Grade 1 or better (with the exception of alopecia and anorexia)
- Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before first study treatment administration or anticipation that such a live, attenuated vaccine will be required during the study
- Prior solid organ transplantation or prior allogenic stem cell transplant

ForPatients

by Roche

- Active autoimmune disease requiring treatment
- Prior treatment with systemic immunosuppressive medications (including, but not limited to, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and antitumor necrosis factor agents), within 4 weeks prior to first dose of study treatment
- Ongoing systemic corticosteroid use which, in the opinion of the investigator, puts the participant at increased risk of steroid-related iatrogenic adrenal insufficiency
- Recent major surgery (within 4 weeks before the first study treatment) other than for diagnosis
- Clinically significant history of cirrhotic liver disease
- Any other diseases, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug or that may affect the interpretation of the results or renders the participant at high-risk from treatment complications
- Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during the study or within 18 months after the final dose of study treatment