

Een fase 3, gerandomiseerde, open-label studie ter evaluatie van de werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel versus standaardtherapie bij proefpersonen met recidief/refractair diffuus grootcellig B-lymfoom (ZUMA-7)

Gepubliceerd: 28-11-2017 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primaire doelstelling- nagaan of axicabtagene ciloleucel superieur is ten opzichte van ST zoals gemeten op basis van gebeurtenisvrije overleving (EFS), zoals gedefinieerd door geblindeerde centrale toetsing
Secundaire doelstellingen- evalueren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52520

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZUMA-7

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

diffuus grootcellig B-lymfoom (DGBL), lymfatische kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kite Pharma Inc

Overige ondersteuning: Kite Pharma;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Axicabtagene ciloleucel, diffuus grootcellig B-lymfoom (DGBL), Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gebeurtenisvrije overleving (EFS): EFS is gedefinieerd als de tijdspanne vanaf randomisatie tot de vroegste datum waarop ziekteprogressie wordt waargenomen op basis van de Lugano classificatie (Cheson et al, 2014), een nieuwe behandeling voor lymfoom wordt opgestart of overlijden ongeacht de oorzaak. Proefpersonen die niet voldoen aan de criteria vooropgesteld voor deze gebeurtenissen op de afsluitingsdatum van de analyse worden uitgesloten. Voor de primaire EFS-analyse worden gebeurtenissen in het kader van ziekteprogressie en uitsluitingstijdstippen bepaald door blinde centrale toetsing. Gevallen van nieuwe behandeling en overlijden worden gebaseerd op de gegevensbank van de klinische onderzoeksstudie.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten (gerangschikt volgens hiërarchische toetsing)

- objectieve responspercentage
- totale overleving

Secundaire eindpunten

- EFS op basis van ziekte-evaluaties door de onderzoeker
- Gewijzigde EFS op basis van blinde centrale toetsing en ziekte-evaluaties door de onderzoeker
- progressievrije overleving
- responsduur en volledige respons
- incidentie van bijwerkingen en klinisch significante afwijkingen van laboratoriumwaarden in verband met de veiligheid, zoals antilichamen tegen axicabtagene ciloleucel
- wijzigingen op de globale gezondheidsstatus QoL-schaal en in de sectie lichamelijke functies van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) in de tijdsspanne vanaf de screening tot na de baseline
- wijzigingen van de Euro-QOL, Five Dimensions, Five Levels (EQ-5D-5L)-index- en visuele analoge schaal (VAS)-scores in de tijdsspanne vanaf de screening tot na de baseline

Verkennde eindpunten:

Alleen voor de behandelingsarm axicabtagene ciloleucel:

- het aantal anti CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) T-cellen in het bloed
- de serumconcentraties van cytokines

Voor beide behandelingsarmen:

- de moleculaire en histologische eigenschappen op basis van de PD-L1-waarden en de moleculaire en cytogenetische subclassificaties van de tumor

- wijzigingen van de werkproductiviteit en activiteitenbelemmering (work

productivity and activity impairment, WPAI)-score tijdens de tijdspanne vanaf de screening tot na de baseline

- tijd tot volgende therapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkinlymfoom (NHL) omvat een heterogene groep tumoren die vooral ontstaan in de B-lymfocyten en in mindere mate in de T-lymfocyten en de naturalkillercellen. NHL is de meest voorkomende hematologische maligniteit en is de zevende vaakst voorkomende nieuwe tumor bij mannen en vrouwen. NHL beslaat 4% van alle nieuwe kankergevallen en 3% van alle sterfgevallen ten gevolge van tumoren (Howlader et al, 2015).

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is het vaakst voorkomende subtype van NHL, verantwoordelijk voor ca. 30% tot 40% van alle gevallen (Morton et al, 2006; Sehn and Gascoyne, 2015; Chaganti et al, 2016). Tijdens de afgelopen twee decennia zijn we erin geslaagd de biologische heterogeniteit van DLBCL beter te begrijpen en de overleving te verbeteren met combinaties van CHOP en immunotherapie. Het toevoegen van ritixumab aan de combinatiebehandelingen voor DLBCL hebben de patiëntuitkomsten in belangrijke mate verbeterd. Toch hebben patiënten met chemotherapierefractaire DLBCL na behandeling volgens de huidige standaardzorg nog steeds een bijzonder ernstige prognose, zonder curatieve behandelingsopties (Flowers, 2010). Patiënten met r/r DLBCL, vooral primair refractaire en met een vroeg herval binnen 1 jaar na de eerstelijnschemotherapie op basis van rituximab, hebben een slechte prognose, zelfs bij behandeling met HDT-ASCT. Omdat deze patiënten resistent zijn voor chemotherapie, kunnen behandelingen met een ander werkingsmechanisme nuttig voor hen zijn. Immunotherapie, gebaseerd op een versterking van een immuunrespons op de tumor, is een veelbelovende benadering voor de behandeling van vele soorten tumoren. T-cellen spelen een belangrijke rol in de vernietiging van zieke cellen in het hele lichaam. Studies met immunologische checkpointremmers en T-celactivering met bispecifieke antilichamen toonden het potentieel aan van T-cellen bij tumorbehandeling. Om doeltreffend hun functie te kunnen vervullen, moeten T-cellen tumorspecifiek zijn, in voldoende aantallen aanwezig zijn en weerstand bieden aan alle lokale immunosuppressieve factoren. In een aantal studies is de mogelijkheid om humane T-cellen genetisch te modifieren en te gebruiken voor het tot stand brengen van tumorregressie bij patiënten aangetoond. Dit laat toe patiënten met vele verschillende tumortypes te behandelen, waaronder maligne B-celtumoren met expressie van het

CD19-antigeen. CD19 is een 95 kDa-transmembraaneiwit dat uitsluitend in de B-cel lijn tot expressie wordt gebracht. Het komt in alle normale B-cellen tot uitdrukking, vanaf het pre-B-cel stadium tot het laatste differentiatiestadium, en wordt niet tot expressie gebracht in pluripotente hematopoëtische stamcellen of de meeste plasmacellen. Het patroon van de CD19-expressie wordt voortgezet in maligne B-celtumoren, inclusief alle subtypes van B-cel NHL, chronisch lymfatische leukemie (CLL) en non-T-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL; Blanc et al, 2011), maar niet bij multipel myeloom. Hoewel recent vooruitgang is geboekt bij nieuwe therapieën voor deze B-cel maligniteiten (Wang et al, 2013* Byrd et al, 2013* Furman et al, 2014), ontwikkelen de meeste patiënten uiteindelijk resistentie tegen goedgekeurde therapieën. Chimerische antigeenreceptor (CAR) gemanipuleerde T-celtherapie is in staat resistentiemechanismen te omzeilen en zou een oplossing kunnen vormen voor de on vervulde medische behoefte van deze patiënten.

Anti-CD19 CAR T-cellen zijn autologe humane T-cellen die werden gemanipuleerd om een extracellulair variabel fragment tot expressie te brengen met een enkelvoudige keten (scFv) en specificiteit voor CD19 gelinkt aan een intracellulair signalisatiedeel bestaande uit in tandem geplaatste signalisatiedomeinen van CD28- en CD3*-moleculen.

Een anti-CD19 CAR-vectorconstructie werd ontworpen, geoptimaliseerd en oorspronkelijk getest op de Surgery Branch van het National Cancer Institute (NCI) (zie figuur 1); (Kochenderfer et al, 2009; Kochenderfer et al, 2010). De scFv is afgeleid van de variabele regio van het anti-CD19 monoklonaal antilichaam FMC63 (Nicholson et al, 1997). Een deel van de CD28 co-stimulerende molecule werd toegevoegd, omdat muriene modellen suggereren dat dat belangrijk is voor het antitumoraal effect en de expansie van de anti-CD19 CAR T-cellen (Kowolik et al, 2006). Het signalisatiedomein van de CD3*-keten is essentieel voor de T-celactivatie. Deze fragmenten werden in de op virus-gebaseerde (MSGV1) vector van de muriene stamcel gekloond, gebruikt voor de genetische manipulatie van de autologe T-cellen. De veiligheid en werkzaamheid van anti-CD19 CAR T-cellen is bestudeerd bij proefpersonen met maligne CD19+ B-celtumoren op het NCI (Kochenderfer et al, 2012; Kochenderfer et al, 2015; Kochenderfer et al, 2017). Dezelfde anti-CD19 CAR-vectorconstructie werd gebruikt in het NCI-protocol en in deze studie wordt ZUMA-1 gebruikt.

Axicabtagene ciloleucel is een gemanipuleerde autologe T-cel immunotherapie waarvoor de eigen T-cellen van de patiënt worden afgenomen en genetisch gemanipuleerd om CD19 te herkennen. CD19 komt tot expressie op het celoppervlak van maligne B-celtumoren. In ZUMA-1, waarin de veiligheid en werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel werd bestudeerd bij proefpersonen met refractaire agressieve NHL, verbeterde axicabtagene ciloleucel de ORR significant ($P < 0,0001$). De ORR bedroeg 82% met een complete respons (CR) van 54%. Bij de primaire analyse vertoonde 44% van de proefpersonen voortdurende responsen (39% in CR).

Het is mogelijk dat axicabtagene ciloleucel een betere werkzaamheid en verdraagbaarheid vertoont bij patiënten met minder chemorefractaire ziekte en een lagere ziektelast. Daarom rekruteert ZUMA-7 patiënten met r/r DLBCL na eerstelijnsbehandeling met rituximab en chemotherapie op basis van

antracycline. Axicabtagene ciloleucel wordt vergeleken met standaardzorg (ST) om te bepalen of axicabtagene ciloleuce superieur is vs. ST op basis van gebeurtenisvrije overleving (EFS), zoals gedefinieerd door geblindeerde centrale toetsing

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- nagaan of axicabtagene ciloleucel superieur is ten opzichte van ST zoals gemeten op basis van gebeurtenisvrije overleving (EFS), zoals gedefinieerd door geblindeerde centrale toetsing

Secundaire doelstellingen

- evalueren van het effect van axicabtagene ciloleucel op het objectieve responspercentage (ORR), zoals gedefinieerd door geblindeerde centrale toetsing, in vergelijking met ST
- evalueren van het effect van axicabtagene ciloleucel op de totale overleving (OS) in vergelijking met ST
- evalueren van het effect van axicabtagene ciloleucel op de progressievrije overleving (PFS) in vergelijking met ST
- evalueren van het effect van axicabtagene ciloleucel op de responsduur (DOR) en de complete responsduur bij proefpersonen die een respons vertonen, zoals gedefinieerd door geblindeerde centrale toetsing, in vergelijking met ST
- evalueren van de veiligheid van axicabtagene ciloleucel in vergelijking met ST
- evalueren van het effect van axicabtagene ciloleucel op de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROs) en de levenskwaliteit (QoL) in vergelijking met ST

Verkennde doelstellingen

- verkennen van de weerstandsmechanismen tegen de behandeling met axicabtagene ciloleucel
- evalueren van de mechanismen en omkeerbaarheid van toxiciteit met axicabtagene ciloleucel
- verkennen van de moleculaire en histologische eigenschappen van de tumor-micro-omgeving
- evalueren van de impact van de ziekte en de behandeling op de arbeidsproductiviteit en activiteit
- schatten van de tijd tot de volgende therapie

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, open-label, multicenter studie ter evaluatie van de werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel versus standaardtherapie (standaardzorg - ST) bij proefpersonen met r/r DGBL.

Volwassen proefpersonen met r/r DGBL na eerstelijnschemotherapie op basis van rituximab en anthracycline worden gerandomiseerd volgens een 1:1 verhouding om axicabtagene ciloleucel of ST te ontvangen. De randomisatie is gestratificeerd

volgens de respons op de eerstelijns therapie (primaïr refractair vs. recidief ≤ 6 maanden sinds de start van de eerstelijns therapie vs. recidief > 6 en ≤ 12 maanden sinds de start van de eerstelijns therapie) en de voor de leeftijd gecorrigeerde IPI (International Prognostic Index) bij de tweedelijns (0 tot 1 vs. 2 tot 3) zoals beoordeeld bij de screening.

Voor proefpersonen gerandomiseerd naar de controlearm van de studie bestaat de ST uit een in het protocol gedefinieerde reddings-combinatie-chemotherapie op basis van platina. Proefpersonen die een respons vertonen op de tweedelijnschemotherapie (partiële respons (PR) of complete respons (CR)) moeten overgaan naar hoge-dosistherapie (HDT) en autoloog stamceltransplantaat (ASCT).

Een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) komt na de randomisatie van de eerste proefpersoon om de 6 maanden samen om de veiligheidsinformatie te herzien en controleert de veiligheids- en werkzaamheidsinformatie op het tijdstip van de geplande tussentijdse futiliteitsanalyse. Het is de taak van de DSMB om op basis van een risico/batenanalyse aanbevelingen te formuleren voor de uitvoering van de studie. Indien nodig kan de DSMB vaker vergaderen. We verwijzen naar sectie 9.9 voor meer informatie.

Voor de studievereisten voor elke specifieke studiearm verwijzen we naar het schema van de beoordelingen (SVB) en sectie 7 voor verdere informatie.

Een studieschema wordt aan het einde van de samenvatting van het protocol weergegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Axicabtagene ciloleucel-arm Proefpersonen gerandomiseerd naar de axicabtagene ciloleucel-arm van de studie ontvangen gedurende 3 dagen een voorbereidend chemotherapieregime dat bestaat uit fludarabine 30 mg/m²/dag en cyclofosfamide 500 mg/m²/dag op dag -5 tot dag -3 gevolgd door twee rustdagen (dag -2 en dag -1). Eén enkel axicabtagene ciloleucel-infuus intraveneus toegediend met een doeldosis van 2×10^6 anti CD19 CAR T-cellen/kg op dag 0. Standaardtherapie-arm Proefpersonen ontvangen een tweedelijns combinatie-chemotherapieregime (R ICE, R DHAP, R-ESHAP of R-GDP) geselecteerd door de behandelende onderzoeker. Proefpersonen die een respons vertonen op de tweedelijns combinatie-chemotherapie na 2 of 3 cycli (PR of CR) moeten overgaan naar hoge-dosistherapie (HDT) en autoloog stamceltransplantaat (ASCT). Het verzamelen van perifere stamcellen en de toediening van HDT- en ASCT-infusen gebeuren in overeenstemming met de regionale en institutionele richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

Zoals uiteengezet in de SVB's ondergaan proefpersonen de volgende procedures: het verkrijgen van geïnformeerde toestemming, anamnese, lichamelijk onderzoek, biopsienamen van het beenmerg, stadiumbepaling van de ziekte inclusief een PET-CT-scan bij baseline en bloedafnames voor lactaatdehydrogenaseconcentraties, een volledig bloedbeeld (CBC) en bloedchemie. Bij de proefpersonen wordt ook een echocardiogram (ECHO),

elektrocardiogram (ECG) en een ECOG- prestatiestatus bij baseline verricht. Bij vruchtbare vrouwen wordt een zwangerschapstest op urine of serum uitgevoerd. Bij proefpersonen gerandomiseerd naar de axicabtagene ciloleucel-arm wordt een leukaferese uitgevoerd voor de afname van perifere mononucleaire bloedcellen noodzakelijk voor de productie van axicabtagene ciloleucel. De voorbereidende chemotherapie wordt gevolgd door 2 rustdagen, waarna het axicabtagene ciloleucel-infuus wordt toegediend. Na de toediening van het axicabtagene ciloleucel-infuus brengen de proefpersonen minstens 7 dagen in het ziekenhuis door voor de opvolging en behandeling van bijwerkingen. Er wordt bloed afgenomen voor de telling van het aantal anti-CD19 CAR T-cellen. Er kunnen aanvullende bloedmonsters worden afgenomen voor cytokines, anti-axicabtagene ciloleucel antilichamen en replicatie-competent retrovirus (RCR), waar klinisch aangewezen.

Proefpersonen gerandomiseerd naar de ST-arm ontvangen een tweedelijns combinatiechemotherapie geselecteerd door de arts-onderzoeker uit de in het protocol gedefinieerde opties. Maximaal 3 cycli (6-9 weken) combinatiechemotherapie worden om de 2-3 weken toegediend. Proefpersonen met een PR of CR op de tweedelijns therapie moeten overgaan naar HDT-ASCT. Perifere stamcelmobilisatie en leukaferese worden uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen van de instelling na de 2de of 3de cyclus tweedelijns therapie om een minimale doelwaarde van 2×10^6 CD34+ hematopoëtische stamcellen per kilogram te behalen. HDT-ASCT wordt uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen van de instelling.

In de loop van de studie wordt alle proefpersonen routinematig gevraagd concomitante medicatie en bijwerkingen te rapporteren, latere behandelingen voor lymfoom te melden, door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO*s) te beantwoorden en routinematige ziekte-evaluaties te ondergaan zoals uiteengezet in de SVB*s.

Ongeacht de gerandomiseerde behandelingsarm vinden studieprocedures en ziekte-evaluaties plaats op dezelfde tijdstippen zoals gedefinieerd in het protocol.

De patiënt kan bijwerkingen ervaren na de behandeling. De belangrijke geïdentificeerde risico*s verbonden aan axicabtagene ciloleucel zijn: cytokine release syndroom (CRS, dit is een symptomencomplex geassocieerd met het gebruik van monoklonale antilichamen en adoptieve celtherapieën die lymfocyten activeren) en bijwerkingen die kunnen worden toegeschreven aan CRS zijn onder andere koorts, febrile neutropenie, hypotensie, acuut vasculair leksyndroom, nierfalen, hypoxie en pleurale effusie; neurologische gebeurtenissen (vb. encefalopathie, somnolentie, afasie); cytopenie en infecties.

Opzwellen van de hersenen (cerebraal oedeem) en zwelling van het ruggenmerg (ruggenmergoedeem) zijn belangrijke potentieel risico's verbonden aan axicabtagene ciloleucel-cellen en opzwellen van de hersenen (cerebraal oedeem) met overlijden tot gevolg werd zelden waargenomen in studies met CAR T-celproducten, inclusief axicabtagene ciloleucel-cellen. Hiervoor kan een agressieve behandeling nodig zijn, onder andere het inbrengen van een endotracheale buis voor mechanische ventilatie (ademhalingsmachine), de toediening van geneesmiddelen of chirurgie om de zwelling of de druk te

verminderen. De exacte reden voor de zwelling van de hersenen en het ruggenmerg verbonden aan de behandeling met CAR T-celproducten is momenteel niet helemaal bekend.

Ook aan een voorbehandeling met chemotherapie zijn risico's verbonden. De patiënt kan lage aantallen bloedcellen vertonen, zoals een laag aantal witte bloedcellen met een hoger risico op infectie, een daling van het aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen of kneuzingen, en een daling van het aantal rode bloedcellen die de zuurstof door het lichaam transporteren (anemie). Andere risico's verbonden aan chemotherapie zijn mogelijk levensbedreigende infecties, wijzigingen in de bloedzoutconcentraties en in zeldzame gevallen beroertes.

Er zijn ook bijwerkingen die niet verbonden zijn aan de behandeling zelf, maar aan andere procedures die worden uitgevoerd. PET-CT-scans gaan gepaard met een blootstelling aan straling met een klein risico op nieuwe tumoren. De patiënten kunnen ook wat ongemak, angst of vermoeidheid ervaren ten gevolge van het in de scanner liggen. Door de contraststof kan de patiënt last hebben van een metaalsmaak in de mond, het warm krijgen en in zeldzame gevallen misselijkheid of braken. Een beenmergbiopsie en een fijne naaldbiopsie kunnen ongemak, pijn, bloeding of infectie meebrengen op de biopsieplaats. Een lumbale punctie kan hoofdpijn veroorzaken die gepaard kan gaan met misselijkheid, braken en duizeligheid. Een lumbale punctie kan in zeldzame gevallen ook tot een hernia leiden ter hoogte van de insertieplaats. Bij het inbrengen van een intraveneuze katheter kunnen bloedingen, roodheid of kneuzingen ontstaan en in zeldzame gevallen kan een infectie optreden. Tijdens de leukaferese kunnen zeldzame complicaties zoals een lage bloeddruk, bloeding of infectie optreden. Tijdens een MRI-scan ligt u in een kleine, afgesloten ruimte in een grote magnetische buis. Sommige mensen zijn bang of angstig in kleine ruimtes (claustrofobie). Patiënten met r/r DLBCL, vooral primair refractaire en met een vroeg herval binnen 1 jaar na de eerstelijnschemotherapie op basis van rituximab, hebben een slechte prognose, zelfs bij behandeling met HDT-ASCT. Er werd aangetoond dat voorbereidende chemotherapie gevolgd door een axicabtagene ciloleucel-infuus een duurzame respons teweegbrengt bij de meeste patiënten met non-Hodgkinlymfoom (NHL) waaronder diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). In ZUMA-1, waarin de veiligheid en werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel werd bestudeerd bij proefpersonen met refractaire agressieve NHL, verbeterde axicabtagene ciloleucel de ORR significant ($P < 0,0001$). De ORR bedroeg 82% met een complete respons (CR) van 54%. Bij de primaire analyse vertoonde 44% van de proefpersonen voortdurende responsen (39% in CR).

Contactpersonen

Publiek

Kite Pharma Inc

Broadway 2400
Santa Monica CA 90404
US

Wetenschappelijk

Kite Pharma Inc

Broadway 2400
Santa Monica CA 90404
US

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)

101. Histologisch bewezen groot-B-cellymfoom inclusief de volgende soorten gedefinieerd door WHO 2016

- o DLBCL niet anders gespecificeerd (inclusief ABC / GCB)
- o HGBL met of zonder MYC- en BCL2- en / of BCL6-omlegging
- o DLBCL voortkomend uit FL
- o T-cel / histiocytenrijk groot B-cel lymfoom
- o DLBCL geassocieerd met chronische ontsteking
- o Primaire huid DLBCL, beentype
- o Epstein-Barr-virus (EBV) + DLBCL

102. Recidief of refractaire ziekte na eerstelijns chemo-immunotherapie

- Refractaire ziekte gedefinieerd als geen complete remissie na

eerstelijsbehandeling; proefpersonen die intolerantie vertonen voor eerstelijsbehandeling zijn uitgesloten.

Progressieve ziekte (PD) als beste respons op eerstelijsbehandeling

Stabiele ziekte (SD) als beste respons na minstens 4 cycli

eerstelijsbehandeling (bv. 4 cycli R-CHOP)

PR als beste respons na minstens 6 cycli, en residuele ziekte aangetoond door biopsie of ziekteprogressie ≤ 12 maanden na behandeling

- Recidief gedefinieerd als complete remissie na eerstelijsbehandeling gevolgd door met biopsie aangetoond recidief ≤ 12 maanden na eerstelijsbehandeling
103. Proefpersonen moeten een adequate eerstelijsbehandeling ontvangen hebben, die minstens de volgende elementen bevat:

- anti-CD20 monoklonale antilichamen tenzij de arts-onderzoeker bepaalt dat de tumor CD20-negatief is, en

- een chemotherapieregime met een antracycline

104. Intentie om over te gaan naar HDT en ASCT indien respons op tweedelijsbehandeling

105. Proefpersonen moeten radiografisch gedocumenteerde ziekte hebben

106. Geen bekende voorgeschiedenis of verdenking van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (CZS) ten gevolge van lymfoom

107. Er moeten minstens 2 weken of 5 halfwaardetijden, als dit korter is, verstreken zijn na voorafgaande systemische kankertherapie op het ogenblik dat de proefpersoon zijn/haar toestemming verleent

108. Op het tijdstip van de geïnformeerde toestemming moet de patiënt 18 jaar of ouder zijn

109. ECOG-prestatiestatus van 0 of 1

110. Adequate beenmerg-, nier-, lever-, long- en hartfunctie gedefinieerd als:

- absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.000/\mu\text{l}$

- aantal bloedplaatjes $\geq 75.000/\mu\text{l}$

- absoluut aantal lymfocyten $\geq 100/\mu\text{l}$

- creatinineklaring (zoals geschat volgens Cockcroft-Gault) ≥ 60 ml/min

- alanine-aminotransferase/aspartaat-aminotransferase (ALAT/ASAT) in serum $\leq 2,5$ bovenlimiet van het normaalbereik (ULN)

- totaal bilirubine $\leq 1,5$ mg/dl, behalve bij proefpersonen met het syndroom van Gilbert

- ejectiefractie $\geq 50\%$, geen aanwijzingen voor pericardiale effusie op basis van een echocardiogram (ECHO), en geen klinisch significante bevindingen op een elektrocardiogram (ECG)

- geen klinisch significante pleurale effusie

- baseline zuurstofsaturatie $> 92\%$ bij kamerlucht

111. Vruchtbare vrouwen moeten een negatief resultaat vertonen op een zwangerschapstest op serum of urine (vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn of die al minstens 2 jaar postmenopauzaal zijn worden niet als vruchtbaar beschouwd)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 201. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit dan niet-melanome huidkanker of carcinoom in situ (bv. baarmoederhals, blaas, borst), tenzij minstens 3 jaar ziektevrij
- 202. Voorgeschiedenis van transformatie van Richter van CLL of PMBCL
- 203. Voorgeschiedenis van autologe of allogene stamceltransplantatie
- 204. Ontving meer dan één lijn van behandeling voor DLBCL
- 205. Voorafgaande op CD19 gerichte therapie
- 206. Behandeling met systemische immuunstimulerende middelen (waaronder maar niet beperkt tot interferon en IL-2) tijdens de 6 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, als dit korter is, die de eerste dosis axicabtagene ciloleucel of SOC voorafgaan
- 207. Voorafgaande chimerische antigeenreceptorbehandeling of behandeling met andere genetisch gemodificeerde T-cellen, of voorafgaande randomisatie naar ZUMA-7
- 208. Voorgeschiedenis van ernstige, onmiddellijke overgevoelighedsreactie toegeschreven aan aminoglycosiden
- 209. Aanwezigheid van schimmel-, bacteriële, virale of andere infectie die niet gecontroleerd is of waarvoor intraveneuze (IV) antimicrobiële behandeling nodig is. Een enkelvoudige infectie van de urinewegen (UTI) en niet-gecompliceerde bacteriële faryngitis zijn toegestaan bij respons op actieve behandeling.
- 210. Bekende voorgeschiedenis met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of hepatitis B (HBsAg-positief) of hepatitis C-virus (anti-HCV-positief). In het geval van een positieve voorgeschiedenis van behandelde hepatitis B of hepatitis C, mag de virusbelasting niet detecteerbaar zijn door een kwantitatieve polymerasekettingreactie (PCR) en/of nucleïnezuurtest.
- 211. Actieve tuberculose
- 212. Aanwezigheid van een intraveneuze lijn of permanente katheter (bv. percutane nefrostomiekatheter, Foleykatheter, galblaaskatheter of pleurale/peritoneale/pericardiale katheter). Speciale centraal veneuze katheter zoals Port-a-Cath of Hickmankatheters zijn toegestaan.
- 213. Proefpersonen met detecteerbare maligne cellen in het cerebrospinaal vocht of bekende hersenmetastasen, of met een voorgeschiedenis van maligne cellen in het cerebrospinaal vocht of hersenmetastasen.
- 214. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van niet-maligne CZS-aandoening zoals epilepsie, cerebrovasculaire ischemie/bloedingen, dementie, cerebellaire ziekte, of auto-immuunaandoeningen met betrokkenheid van het CZS
- 215. Proefpersonen met lymfoom met betrokkenheid van atrium of ventrikel
- 216. Voorgeschiedenis van myocardinfarct, angioplastiek of stent in het hart, onstabiele angina, New York Heart Association Class II of hoger congestief hartfalen of andere klinisch significante hartziekte binnen de 12 maanden vóór inschrijving
- 217. Behoefte aan dringende behandeling wegens de effecten van een tumormassa zoals darmobstructie of bloedvatcompressie

218. Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte waarvoor systemische immunosuppressie en/of systemisch ziekteremmende geneesmiddelen nodig zijn, tijdens de afgelopen 2 jaar.
219. Een voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie (bv. bronchiolitis obliterans), pneumonitis geïnduceerd door geneesmiddelen, idiopathische pneumonitis of aanwijzingen voor actieve pneumonitis op computertomografie (CT) van de thorax bij de screening. Voorgeschiedenis van radiatiepneumonitis in het radiatieveld (fibrose) is toegestaan.
220. Voorgeschiedenis van symptomatische diep-veneuze trombose of longembolie binnen de 6 maanden vóór inschrijving
221. Elke aandoening die waarschijnlijk zal interfereren met de veiligheids- of werkzaamheidsevaluatie van de studiebehandeling
222. Voorgeschiedenis van ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie voor tocilizumab of andere middelen gebruikt in deze studie
223. Behandeling met een levend, verzwakt vaccin binnen de 6 weken voor de start van de studiebehandeling of indien verwacht wordt dat dergelijk vaccin zal moeten worden toegediend in de loop van de studie
224. Vruchtbare vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven wegens de mogelijk gevaarlijke effecten van de chemotherapie op de foetus of zuigeling. Proefpersonen van beide geslachten die weigeren anticonceptie te gebruiken vanaf het tijdstip van het verlenen van de toestemming en tot minstens 6 maanden na de laatste dosering van axicabtagene ciloleucel of SOC-chemotherapie
225. Volgens het oordeel van de arts-onderzoeker is het onwaarschijnlijk dat de proefpersoon alle in het protocol opgenomen studiebezoeken zal afleggen of studieprocedures zal ondergaan, inclusief de opvolgingsbezoeken, of dat hij/zij zal voldoen aan de deelnamecriteria van de studie

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: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 06-06-2018
Aantal proefpersonen: 48
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2017-002261-22-NL
CCMO	NL62980.000.17