

Een open-label, multicenter, fase I/II-onderzoek met één onderzoeksarm ter evaluatie van de veiligheid en klinische werkzaamheid van AUTO2, een CAR T-cel behandeling gericht op BCMA en TACI, bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom.

Gepubliceerd: 07-06-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Fase I: Primaire doelen: 1. Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van toediening van AUTO2. 2. Het vaststellen van de aanbevolen dosis voor fase II en de maximaal verdraagbare dosis (MTD), als er een MTD bestaat, van AUTO2. Fase II:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47144

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II studie ter evaluatie van AUTO2 in patiënten met multipel myeloom.

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom of kanker van witte bloedcellen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Autolus Limited

Overige ondersteuning: Autolus Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chimere antigeenreceptor (CAR) T cel, dosis-respons relatie, Multipel myeloom, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

1. Incidentie van graad 3 tot 5 toxiciteit gedurende de dosisbeperkende toxiciteit (DLT) periode (28 dagen na AUTO2 infusie)
2. Frequentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT) en de persistentie van AUTO2.

Fase II

1. Beste algehele respons na AUTO2 infusie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het deel van de patiënten voor wie AUTO2 gemaakt kan worden (haalbaarheid)
2. Vaststellen van het klinische voordeel (stringente volledige respons+volledige respons+zeer goede gedeeltelijke respons+gedeeltelijke respons+minor respons) na behandeling met AUTO2
3. Evaluatie van klinische resultaat zoals de duur van de respons, de tijd tot ziekte progressive, duur van de progressie vrije periode en de overleving.
4. Kwantitatieve PCR en/of flow cytometrie op een aantal tijdpunten in het

perifere bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nieuwe immunotherapieën zoals CAR T cel therapieën zijn veelbelovend voor een significante verbetering van de behandeling van Multipel myeloma (MM). Anti-CD19 CAR T cellen zijn in klinische ontwikkeling voor de behandeling van B-lijn maligniteiten. In klinische studies is hun werkzaamheid al bewezen. Meerdere studies die nu gaande zijn gebruiken CAR*s gericht op BCMA. De eerste resultaten van deze aanpak laten veelbelovende resultaten zien voor de behandeling van MM. Beperkingen van deze CARs zijn dat ze zich alléén richten op BCMA. CAR AUTO2 met APRIL expressie richt zich op 2 antigenen van myeloma cellen: BCMA en TACI. Dit zorgt ervoor dat ook tumor cellen met lage antigeen expressie toch herkend zullen worden. Deze duale BCMA/TACI aanpak kan ook ontsnapping door verlaagde antigeen expressie, zoals dat is gezien bij CD19 targeting, voorkomen. AUTO2 zo ontwikkeld dat het actiever zal zijn door gebruik van CD28 voor proliferatie en OX40 voor overleving. Verder draagt de in de CAR ingebouwd RQR8 veiligheid schakelaar bij aan de algehele veiligheid van AUTO2. Deze first-in-human fase I/II studie zal de veiligheid van en de eerste inzichten in de werking van AUTO2 in patiënt met recidief of refractoir MM vaststellen.

Doel van het onderzoek

Fase I:

Primaire doelen:

1. Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van toediening van AUTO2.
2. Het vaststellen van de aanbevolen dosis voor fase II en de maximaal verdraagbare dosis (MTD), als er een MTD bestaat, van AUTO2.

Fase II:

Primaire doelen:

1. Het evalueren van het anti tumoreffect van AUTO2.

Secundaire doelen:

1. Evalueren van de haalbaarheid van het maken van de ATIMP AUTO2
2. Evalueren van de klinische werkzaamheid van AUTO2
3. Bepalen van biomarker en farmacodynamische aspecten van AUTO2

Onderzoekopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase I/II-onderzoek voor het karakteriseren van de veiligheid en klinische werkzaamheid van APRIL CAR T-cellen wanneer ze worden toegediend bij patiënten met gerecidiveerd of refractair MM. Het onderzoek bestaat uit 2 delen, een fase I /dosisescalatie gevolgd door een fase II /expansie. In beide delen van het onderzoek doorlopen patiënten de volgende 5 opeenvolgende fasen: screening, leukaferese, pre-conditionering, behandeling en follow up.

Fase I (dosisescalatie): Het vaststellen van de optimale dosis (op basis van veiligheid, verdraagbaarheid en anti-tumoractiviteit) van AUTO2 met behulp van een versnelde titratieopzet (accelerated titration design) (Simon et al. 1997). Er zullen maximaal 5 cohorten en maximaal 42 patiënten met MM in het onderzoek worden opgenomen. Doses van 15×10^6 tot 1200×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T - cellen zullen worden geëvalueerd.

Fase II (dosisexpansie): Om de veiligheid van AUTO2 verder te karakteriseren en de doeltreffendheid van AUTO2 in de aanbevolen dosis zoals vastgesteld in fase I te bepalen, worden 30 patiënten behandeld in de dosisexpansiefase.

Biomarkers die gerelateerd zijn aan CAR T-cellen en tumoren worden bij alle patiënten geëvalueerd. Alle patiënten die worden opgenomen in fase I en II komen gedurende maximaal 24 maanden (of minder in het geval van vroegtijdige beëindiging) na AUTO2-infusie voor bezoeken naar het ziekenhuis voor onderzoeksspecifieke beoordelingen waaronder beoordeling van ongewenste voorvallen (AE's), lichamelijk onderzoek en laboratorium- en immunologietests. Na voltooiing van de 24 maanden durende follow-upperiode of na AUTO2-therapie en vroegtijdige terugtrekking uit dit onderzoek, worden alle patiënten gevolgd tot hun overlijden of gedurende maximaal 15 jaar na toediening van de behandeling onder een apart onderzoeksprotocol voor langetermijn follow up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen na pre-conditionering een enkele dosis of een in twee delen gesplitste dosis AUTO2 ontvangen. Er zijn 5 cohorts gepland in fase I: - Cohort 1, dosis niveau 1: 15×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T cellen - Cohort 2, dosis niveau 2: 75×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T cellen - Cohort 3, dosis niveau 3: 225×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T cellen - Cohort 4, dosis niveau 4: 600×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T cellen - Cohort 5, dosis niveau 5: 900 tot 1200×10^6 RQR8/APRIL CAR positieve T cellen Alle patiënten ontvangen pre-conditionerings therapie bestaande uit fludarabine (30 mg/m^2 IV in 30 minuten) direct gevolgd door cyclofosfamide (300 mg/m^2 i.v. in 30 minuten). Beide middelen worden gegeven op Dag -6, -5 en -4 gegeven vóór de AUTO2 infusie.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek is opgedeeld in 5 delen

- * Keuring
- * Leukaferese
- * Conditionerende chemotherapie
- * Behandeling met AUTO2

* Controle

Er zijn 2 keuringsbezoeken die elk maximaal 4 uur duren. Het bezoek voor de leukaferese duurt de hele dag. Voor de voorbereidende chemotherapie wordt de patiënt 3 dagen opgenomen in het ziekenhuis. Vanaf de dag waarop de dosis AUTO2 gegeven wordt, verblijft de patiënt voor ongeveer 10 dagen in het ziekenhuis.

De controlebezoeken duren elk maximaal twee uur. De bezoeken duren langer als er scans of beenmergonderzoeken worden uitgevoerd. Er wordt maximaal 7 keer een beenmergaspiraats en beenmergbiopsie afgenomen om te beoordelen hoe de ziekte zich tijdens het onderzoek ontwikkelt.

Na het informeren van de patiënt en het tekenen van het toestemmingsformulier start de screening met in kaart brengen van de medische voorgeschiedenis, demografische data, controle in-/exclusie criteria, ECOG status, vitale functies, ECG, cardiale echo of Muga, lichamelijk onderzoek, bloed- en urine onderzoek.

Daarna volgt de leukaferese. Dit is een standaard procedure om T cellen van de patiënt te verzamelen.

Na de leukaferese volgt een 2e keuringsbezoek om zeker te zijn dat de patiënt nog steeds geschikt is voor een AUTO2 infuus. Daartoe wordt een deel van de onderzoeken herhaald. Bij deze 2e keuring wordt ook een beenmergbiopsie en verdere beeldvorming gedaan.

De T-cellen die bij de leukaferese zijn afgenomen worden elders bewerkt tot AUTO2. Dit proces kan enkele weken duren. Nadat gecontroleerd is dat de productie succesvol is geweest ondergaat de patiënt de pre-conditionerende chemotherapie. Deze chemotherapie is niet experimenteel. Voor deze therapie wordt de patiënt 3 dagen opgenomen (dag -6, dag -5, dag -4).

Daarna volgt het infuus met AUTO2 op dag 0. De patiënten worden hiertoe maximaal 10 dagen opgenomen. Gedurende de opname wordt de patiënten gecontroleerd op vitale functies, wordt bloed afgenomen voor veiligheidsonderzoek, een ECG wordt gemaakt, ongewenste gebeurtenissen worden geregistreerd en zonodig behandeld, co-medicatie wordt geregistreerd. Ook wordt lichamelijk onderzoek indien nodig herhaald.

Na ontslag komt de patiënt wekelijks voor controle, tot dag 28. Bij deze controle*s worden ECOG status, lichamelijk onderzoek (indien nodig), vitale functies, ECG, ongewenste gebeurtenissen, bloedonderzoek en co-medicatie gecontroleerd.

Daarna komt de patiënt het eerste half jaar maandelijks voor een dergelijke controle en daarna nog iedere 2 maanden. In het tweede jaar zullen nog eens drie bezoeken volgen. Twee jaar na het infuus van de AUTO2 is de laatste controle.

Aan het einde wordt de patiënt gevraagd mee te doen aan een 15 jarige follow-up studie.

De risico*s van de individuele procedures zijn beschreven bij E9.

Als de behandeling werkt is het direct van voordeel voor (een deel van) de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek. Als deelname niet helpt voor de individuele patiënten zal in ieder geval de kennis over MM en behandeling

opties toenemen. Dit kan van voordeel zijn voor toekomstige patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Autolus Limited

58 Wood Lane Forest House
London W12 7RZ
GB

Wetenschappelijk

Autolus Limited

58 Wood Lane Forest House
London W12 7RZ
GB

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 of ouder.
2. Bereid en in staat om na het ontvangen van informatie schriftelijk toestemming te verstrekken (informed consent) voor het onderhavige onderzoeksprotocol AUTO2-MM1.
3. Bevestigde diagnose van MM conform IMWG.

4. Meetbare ziekte zoals gedefinieerd door minimaal één van de volgende:
 - * M-proteïne in serum * 500 mg/dl;
 - * M-proteïne in urine * 200 mg/24 uur;;Als de ratio van vrije lichte ketens in serum abnormaal is dient de serumwaarde van de betrokken vrije lichte ketens * 10 mg/dl te zijn.
5. Gerecidiveerde of refractaire ziekte na één van de volgende:
 - a. Heeft ten minste 3 verschillende eerdere behandelingslijnen gehad waaronder proteasoomremmer (bijv. bortezomib of carfilzomib), behandeling met immunomodulerende middelen (IMiD; bijv. thalidomide, lenalidomide of pomalidomide) en alkyliserende middelen of monoklonale antilichamen OF
 - b. Is "dubbel-refractair" voor een proteasoomremmer en IMiD, gedefinieerd als progressie op of binnen 60 dagen na toediening van deze middelen.
6. Voor vruchtbare vrouwen (gedefinieerd als minder dan 2 jaar na laatste menstruatie of niet chirurgisch gesteriliseerd) moet een negatieve zwangerschapstest in serum of urine worden gedocumenteerd tijdens de screening en vóór de pre-conditionering en deze moet worden bevestigd voordat de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling wordt toegediend.
7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -prestatiestatus 0 tot 1.
8. Totaal aantal lymfocyten in perifeer bloed $> 0,5 \times 10^9/l$ bij start studie deelname en voor leukaferese.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Eerdere behandeling met experimentele of goedgekeurde gentherapie- of celtherapieproducten.
3. Klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte (hartfalen van NYHA (New York Heart Association) -klasse III of IV, ongecontroleerde angina pectoris, ernstige ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, Sick-sinus syndroom, of elektrocardiografisch bewijs van acute ischemie of geleidingssysteemafwijkingen van graad 3 tenzij de patiënt een pacemaker heeft) of een recent (binnen 6 maanden) cardiaal voorval.
4. Ejectiefractie van het linkerventrikel < 50 (op ECHO of MUGA) tenzij de ondergrens van de normaalwaarde van de instelling lager is.
5. Patiënten met een voorgeschiedenis of bewijs van diep-veneuze trombose of longembolie die voortdurende therapeutische anticoagulatie vereist op het moment van pre-conditionering.
6. Patiënten met een grote chirurgische ingreep in de afgelopen 3 maanden, cementaugmentatie voor vertebrale collaps is toegestaan.
7. Significante leveraandoening: alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $\times 3 \times \text{ULN}$, of totaal bilirubine $\times 2,5 \times \text{mol/l}$ (1.5 mg/dl), behalve in patiënten met het syndroom van Gilbert of bewijs van een leveraandoening in het eindstadium (bijv. ascites, hepatische encefalopathie).
8. Chronisch nierfalen waarvoor dialyse vereist is, of berekende creatinineklaring < 30 ml/min.
9. Actieve bacteriële of virale infectieziekte (hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, humaan immunodeficiëntievirus, humaan T-lymfotroop virus of syfilis) waarvoor behandeling vereist

- is.
10. Gebruik van rituximab (of rituximab biosimilar) in de laatste 3 maanden voor AUTO2-infusie.
 11. Actieve auto-immuunziekte waarvoor immunosuppressie vereist is.
 12. Heeft een vorm van anti-myeloomtherapie ondergaan binnen 7 dagen voor pre-conditionering of leukaferese. G-CSF moet 10 dagen voor leukaferese stoppen.
 13. Heeft een vorm van radiotherapie ondergaan binnen 7 dagen voor pre-conditionering of binnen 10 dagen voor leukaferese. Lokale bestraling van één enkel gebied, bijv. voor botpijn, is altijd toegestaan.
 14. Levensverwachting < 3 maanden.
 15. Bekende allergie voor albumine, dimethylsulfoxide (DMSO), cyclofosfamide of fludarabine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-08-2018

Aantal proefpersonen: 27

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
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
Ander register	EUCTR2016-003893-42-GB
EudraCT	EUCTR2016-003893-42-NL
CCMO	NL59718.000.17