

Multicenter open label fase II onderzoek met 1 arm naar de veiligheid en werkzaamheid van tisagenlecleucel bij kinderen en jongeren met een rijpe B-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL) bij wie het is teruggekeerd of niet heeft gereageerd op de behandeling (BIANCA studie)

Gepubliceerd: 29-01-2019 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair: Beoordeling (door de onderzoeker) van de werkzaamheid van tisagenlecleucel behandeling, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) door de onderzoeker. Secundair: Responsduur, eventvrije overleving, recidiefvrije overleving, totale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIANCA - CCTL019C2202

Aandoening

- Overige aandoening
- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

lymfoom, Rijpe non-Hodgkin Lymfoom

Aandoening

Burkitt Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAR-T Cel therapie, Kinderen en jong volwassenen, Rijpe B-Cel Non-Hodgkin Lymfoom, tisagenlecleucel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totaal responspercentage.

Secundaire uitkomstmaten

Responsduur, eventvrije overleving, recidievrije overleving, totale overleving, bijwerkingen, kinetiek, immunogeniciteit, transplantatie, cytokinevrijgifte syndroom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lymfomen komen het meeste voor tussen het 10e en 20e levensjaar. De mediane leeftijd bij diagnose is 10 jaar en 8 maanden. Lymfomen zijn zeldzaam bij hele jonge kinderen (minder dan 1%). De incidentie stijgt met de leeftijd. Ongeveer 4, 14, 22 en 25% van maligniteiten is een lymfoom in de leeftijdsklassen van respectievelijk 1-4, 5-9, 10-14 en 15-19 jaar.

Het non-Hodgkin lymfoom (NHL), een heterogene groep lymfoïde maligniteiten, is de vierde meest gediagnostiseerde maligniteit bij kinderen.

Bij volwassenen is een NHL meestal van een lage of intermediaire graad. Bij kinderen is het echter meestal een agressieve, slecht gedifferentieerde,

uitgebreide ziekte met in gevorderde stadia veelal ingroei buiten de lymfeklieren, het beenmerg en het centrale zenuwstelsel. Tot het agressieve rijpe B-cel NHL behoren het Burkitt lymfoom, het diffuse grote B-cel lymfoom en het primair mediastinale grote B-cel lymfoom.

Kinderen met een pas gediagnostiseerd B-cel NHL zijn in overgrote meerderheid te genezen. Ongeveer 80-90% geneest met de beschikbare standaardbehandelingen. Een grote medische behoefte aan goede behandelopties bestaat er voor patiënten met een recidief van of een onvoldoende op therapie reagerend rijp B-cel NHL. De bestaande behandelingen, inclusief stamceltransplantatie, behandelingen gebaseerd op rituximab en intensieve chemotherapie bieden beperkte klinische winst. Er is geen geaccepteerde standaardbehandeling. Voor deze patiëntengroep zijn de vooruitzichten slecht, met een 5 jaars overleving van 10-30%.

Tisagenlecleucel, dat in de VS op de markt gebracht wordt onder de naam Kymriah, is een behandeling waarbij de eigen T-cellen gebruikt worden voor de bestrijding van de B-ALL. T-cellen van een patiënt met B-ALL worden verwijderd (leukaferese) en genetisch gemodificeerd om een specifieke T-cel receptor te maken die op de maligniteit reageert, waarna de T-cellen weer aan het lichaam van de patiënt worden teruggegeven. De gemodificeerde T-cellen richten zich tegen een eiwit dat CD19 heet en dat in zowel zieke als gezonde B-cellen aanwezig is.

Tisagenlecleucel is een uitvinding van de universiteit van Pennsylvania. Novartis heeft de ontwikkeling voltooid. In 2017 heeft de FDA tisagenlecleucel goedgekeurd voor onvoldoende op behandeling reagerende of gerecidiveerde B-cel acute lymfatische leukemie bij kinderen en jonge volwassenen en voor het onvoldoende op behandeling reagerend of een teruggekeerd diffuus groot B-cellig lymfoom voor volwassenen. Het was de eerste keer dat de FDA een behandeling goedkeurde, waarin een gentherapiestap is opgenomen. Tisagenlecleucel wordt als monotherapie toegediend.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordeling (door de onderzoeker) van de werkzaamheid van tisagenlecleucel behandeling, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) door de onderzoeker.

Secundair: Responsduur, eventvrije overleving, recidiefvrije overleving, totale overleving, veiligheid, kinetiek, immunogeniciteit, % proefpersonen dat een transplantatie nodig heeft, potentieel voorspellende modellen voor het cytokinevrijgifte syndroom.

Onderzoeksopzet

Open-label, multicenter, fase II studie met 1 arm naar de werkzaamheid en veiligheid van tisagenlecleucel bij kinderen en jongeren tot 25 jaar met een CD19-positief gerecidiveerd of refractair rijpe B-cel NHL. Achtereenvolgens doorloopt de proefpersoon de volgende studiefasen: (pre)screeningsfase, pre-behandelingsfase, behandel- en vervolgfase.

Voor de geplande datum van het tisagenlecleucel infuus: chemotherapie voor lymfodepletie (fludarabine, cyclofosfamide) (behalve bij een significante cytopenie), zie protocol hoofdstuk 6.1.5.2 voor details.

Leukaferese, genetische modificatie van T-cellen en teruggave van de gemodificeerde T-cellen aan het lichaam van de proefpersoon (tisagenlecleucel infuus).

Op de 29e dag na het tisagenlecleucel infuus wordt de werkzaamheid beoordeeld en daarna elke 3 maanden gedurende het 1e jaar, elke 6 maanden gedurende het 2e jaar en daarna jaarlijks tot het einde van de studie.

De studie is klaar als de laatste proefpersoon het 2e studiejaar heeft volbracht.

Er is een apart vervolg op de studie gepland met speciale focus op de veiligheid op de lange termijn van de lentivirale vector.

Ca. 35 proefpersonen in te sluiten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met 1 tisagenlecleucel infuus.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

Screening 4 weken, inclusief leukaferese

Chemotherapie voor lymfodepletie: fludarabine i.v. en cyclofosfamide i.v. of cytarabine i.v. en etoposide i.v.

Behandeling: 1 tisagenlecleucel infuus (premedicatie: acetaminofen of paracetamol plus antihistaminicum).

Studieprocedures (gebaseerd op studieduur van 2 jaar):

Lichamelijk onderzoek: 15.

Bloedonderzoek: 17 (5-30 ml).

Beenmergonderzoek: 1.

Lumbaalpunctie: 1.

Tumorbiopsie: 1-2. (in geval van Burkitt leukemie 7)

Zwangerschapstest (indien relevant): 8.

Pulsoximetrie: 2.

ECG: 2.

Echocardiografie/MUGA: 1.

CT/MRI scan(s): 9.

Tanner staging (tot 18 jaar, tot Tanner stage 5): 4.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Mannen en vrouwen 1 tot 25 jaar op het moment van screening.
- * Rijpe B-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL) en Burkitt leukemie, zie protocol hoofdstuk 5.1 punt 2 voor details.
- * Recidief na een of meer eerdere behandelingen or primair refractair, zie protocol hoofdstuk 5.1 punt 3 voor details.
- * Meetbare ziekte, zie protocol appendix 1 voor details.
- * Lansky (leeftijd < 16 jaar) of Karnofsky (leeftijd ≥ 16 jaar) status ≥ 60%.

* Adequate orgaanfuncties, zie protocol hoofdstuk 5.1 punt 7-8 voor details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Elke eerdere anti-CD19 behandeling.
- * Elke eerdere gen of gemodificeerde T-cel behandeling.
- * Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) < 3 maanden voor screening en *4 maanden voor het infuus.
- * Aanwezigheid van graad 2-4 acute of extensieve chronische graft-versus-host ziekte bij patiënten die tevoren een allogene HSCT hebben ondergaan.
- * Actieve of anamnestiche hepatitis B of C (positieve test), positieve HIV test. Zie protocol hoofdstuk 5.2 punt 7-8 voor details.
- * Actieve neurologische auto-immun- of ontstekingsaandoening.
- * Actieve CNS betrokkenheid i.v.m. de maligniteit.
- * Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die geen veilige anticonceptie gebruiken. Zie protocol hoofdstuk 5.2 punt 16-18 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-12-2019
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kymriah
Generieke naam:	tisagenlecleucel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RoActemra
Generieke naam:	tocilizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2021

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	EUCTR2017-005019-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03610724
CCMO	NL66860.000.18