

Een fase I/II multicentrum onderzoek ter evaluatie van de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van point-of-care geproduceerde 19CP02 cellen bij patiënten met recidiverend of refractair B-cel non-Hodgkin lymfoom

Gepubliceerd: 21-06-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502661-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van het onderzoek is om de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van point-of-care geproduceerde 19CP02...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CP0201-NHL / Atalanta-1

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

lymfeklierkanker, Lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CellPoint B.V.

Overige ondersteuning: Opdrachtgever CellPoint B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAR T-celtherapie, CD19 CAR T-cellen, Non-Hodgkin Lymfoom, Point of Care productie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I: Aantal (S)AEs, inclusief dosis-limiterende toxiciteiten (DLT) tot dag

28

Fase II: Objectieve response rate (ORR) tot 2 jaar na behandeling met 19CP02

volgens de Lugano classificatie

Secundaire uitkomstmaten

Type, frequentie en ernst van AEs

Objectieve response rate (ORR) tot 2 jaar na behandeling met 19CP02 volgens

de Lugano classificatie, Duur van response (DOR), Metabolische complete

response rate (mCR), Incident-vrije overleving (EFS), Progressie-vrije

overleving (PFS), Totale overleving (OS), Minimale Resterende Ziekte (MRD)

Niveaus van anti-CD19 CAR T cellen in bloed, beenmerg, hersenvocht en andere

weefsels, indien beschikbaar

Niveaus van chemokines en cytokines in serum over tijd

Aantal succesvol geproduceerde 19CP02 producten binnen de vooraf vastgestelde

specificaties voor vrijgave

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin lymfoom (NHL) omvat een heterogene groep van lymfoïde maligniteiten, primair ontstaan uit B lymfocyten en in beperkte mate uit T lymfocyten en NK cellen. In 2020 is in Europe ongeveer 120.000 keer de diagnose gesteld en 50.000 keer een sterfgeval gerelateerd aan NHL gemeld. NHL bestaat voornamelijk uit mature B-cel neoplasma, onder te verdelen in twee voornaamste categorieën: indolente en agressieve lymfoom subtypes. Folliculair lymfoom (FL) en marginale zone lymfoom (MZL) vallen onder de indolente subtypes, agressief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en mantelcellymfoom (MCL) vallen onder de agressieve subtypes.

De afgelopen jaren zijn verschillende nieuwe therapieën voor non-Hodgkin lymfoom goedgekeurd. Deze hebben de overlevingskansen voor patiënten significant verbeterd. Ondanks deze vooruitgang, krijgt een grote groep patiënten vroeg of laat te maken met progressieve ziekte. Patiënten met een beperkte respons op de eerstelijnsbehandeling hebben met name een slechte prognose.

De opkomst van anti-CD19 CAR T celproducten heeft voor een verschuiving in het landschap gezorgd met indrukwekkende responses op de eenmalige behandeling. Het grote struikelblok is echter de lange vein-to-vein tijd (van aferese tot toediening) van 23 tot 54 dagen, waardoor tot 33% van de patiënten uitvalt voor behandeling. Ook is bijna altijd overbruggingstherapie nodig. Bovendien is de productie zeer kostbaar en de logistiek buitengewoon complex.

Door middel van point-of-care productie van 19CP02 op de Cocoon in de GMP celtherapie-faciliteit van het deelnemende centrum, kan het CAR T product binnen een week worden geproduceerd en vers aan de patient worden toegediend. Naar verwachting verlaagt deze korte vein-to-vein tijd de uitval van patiënten en is minder/geen overbruggingstherapie nodig. Als daarnaast de verwachte veiligheid en effectiviteit in dit onderzoek kan worden aangetoond, dan kunnen mogelijk in de toekomst op grote schaal NHL patiënten worden behandeld voor wie urgente medische noodzaak is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502661-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van het onderzoek is om de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van point-of-care geproduceerde 19CP02 cellen te evalueren bij patiënten met recidiverend of refractair B-cel non-Hodgkin lymfoom.

Voor het fase I gedeelte van het onderzoek wordt primair gekeken naar de veiligheid van 19CP02 en het bepalen van de dosis voor fase II (RP2D).

Voor het fase II gedeelte van het onderzoek wordt primair gekeken naar de effectiviteit van 19CP02 in de verschillende NHL subtypes.

Secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- # Evalueren van veiligheid van 19CP02 (fase II)
- # Evalueren van effectiviteit van 19CP02
- # Evalueren van 19CP02 farmacokinetiek en farmacodynamiek
- # Evalueren van haalbaarheid van 19CP02 productie

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is fase I/II, multicentrum, niet-gerandomiseerd en open label. In het fase I gedeelte van het onderzoek worden ongeveer 15 patiënten met r/r NHL geïnccludeerd op basis van een dosis escalatie via het Bayesian Optimal INterval (BOIN) model. Met de verschillende doseringen en vooraf vastgestelde dosis-limiterende toxiciteiten (DLT) kan de dosis voor het fase II gedeelte worden bepaald.

In het fase II gedeelte van het onderzoek kunnen tot 30 additionele patiënten per cohort (op basis van subtype NHL) worden geïnccludeerd. Het al dan niet openen van 1 of meerdere extra cohort(en) zal worden gestaafd door statistische analyse van de resultaten van het fase I gedeelte van het onderzoek op basis van veiligheid en effectiviteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Leukaferese van mononucleaire cellen # Chemotherapie/lymfodepletie voor 3 dagen bestaande uit cyclofosfamide IV 300 mg/m²/dag en fludarabine IV 30 mg/m²/dag # Intraveneuze infusie met 19CP02 in een toediening van autologe anti-CD19 CAR-positieve T cellen op het vooraf vastgestelde dosisniveau

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bestaat uit een uitgebreide keuring, leukaferese, 3 dagen chemotherapie, behandeling in het ziekenhuis (minimaal 7 dagen opname) met verblijf op maximaal 1 uur reisafstand tot dag 28, intensieve opvolging gedurende het eerste half jaar, en vanaf maand 6 een 3-maandelijks bezoek tot maand 24 of progressieve ziekte. Langetermijncontroles tot maximaal 15 jaar na de behandeling zullen onder een apart protocol worden voortgezet. Tijdens ieder bezoek zullen verschillende metingen worden uitgevoerd. Met name tijdens de ziekenhuisopname wordt zeer intensief gemonitord op eventuele bijwerkingen. Dit kan als belastend worden ervaren door de patiënt.

Risico's voor patiënten door deelname aan dit onderzoek bestaan met name uit mogelijke (ernstige) bijwerkingen als CRS, TLS, neurologische bijwerkingen en verhoogde vatbaarheid voor infecties gedurende langere periode na de behandeling. Deze mogelijke (ernstige) bijwerkingen staan uitgebreid toegelicht in de patiënteninformatiebrief en het is van belang dat deze worden doorgesproken met de onderzoeker voorafgaand aan toestemming. De nadelige effecten van de metingen en (extra) stralingsbelasting zijn ongeveer gelijk aan wanneer de patiënt een andere behandeling zou krijgen voor het lymfoom per

standaard praktijk.

Contactpersonen

Publiek

CellPoint B.V.

De Limes 7
Oegstgeest 2342 DH
NL

Wetenschappelijk

CellPoint B.V.

De Limes 7
Oegstgeest 2342 DH
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)

1. Ondertekend toestemmingsformulier
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
3. Histologisch bevestigde diagnose van 1 van de volgende non-Hodgkin lymfoom subtypes:

- a) Agressief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)
- b) Folliculair lymfoom graad 1, 2 of 3A (FL)
- c) Marginale zone lymfoom (MZL)
- d) Mantelcellymfoom (MCL)
- 4. Recidiverende of refractaire ziekte (definities per protocol)
- 5. Meetbare ziekte volgens de Lugano classificatie
- 6. ECOG performance status van 0 of 1 (ECOG 2 is toegestaan indien serum albumine ≥ 3.4 g/dL)
- 7. Adequaat functioneren van beenmerg, nieren, lever en longen (definities per protocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Primair CZS lymfoom, Burkitt-lymfoom of syndroom van Richter
- 2. Bepaalde voorgaande behandelingen zoals gedefinieerd in het protocol
- 3. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit waarvoor interventie buiten surveillance vereist is of die al minstens 3 jaar in remissie is (uitzonderingen per protocol)
- 4. Actieve CZS betrokkenheid (met neurologische veranderingen) door de bestudeerde ziekte
- 5. Infectie met HIV, hepatitis B of hepatitis C virus

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 09-03-2022

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	19CP02
Generieke naam:	CAR-positieve levende T-cellen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2022
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
CTIS	CTIS2022-502661-23-00
EudraCT	EUCTR2021-003272-13-NL
CCMO	NL77808.000.21