

EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TER BEPALING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN JCAR017 BIJ VOLWASSEN PROEFPERSONEN MET AGRESSIEF NON HODGKIN-B CELLYMFOOM

Gepubliceerd: 23-03-2018 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Primaire doelstellingen Cohort 1, 2, 3, 4 en 5 • het bepalen van de werkzaamheid, gedefinieerd als het algehele responspercentage (overall response rate: ORR) van JCAR017 bij proefpersonen met agressief B cel-non Hodgkin lymfoom. Cohort 7 • beoordelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52985

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JCAR017-BCM-001 (0451/0216)

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

Aggressief Non-Hodgkin B-Cell Lymfoom, snelgroeijende B-cel lymfeklierkanker

1 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...

7-05-2025

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: The study sponsor as listed in question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAR-T, Fase 2, Non-Hodgkin B-cell lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Non Hodgkin lymfoom (NHL; inclusief secundaire aantasting van het centraal zenuwstelsel (CZS)): Algeheel responspercentage (ORR) Cohorten 1, 2, 3 en 4: Percentage proefpersonen bij wie een volledige respons (complete response: CR) of een gedeeltelijke respons (partial response: PR) wordt bereikt op basis van de Luganocriteria (Cheson, 2014)
- Gerecidiveerd/refractair (relapsed/refractory: r/r) centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL): ORR Cohort 5: Percentage proefpersonen bij wie een volledige respons (CR) of een onbevestigde volledige respons (complete response unconfirmed: Cru) of een PR wordt bereikt op basis van de criteria van de 'International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma' (Abrey, 2005) - Veiligheid bij proefpersonen die bedoeld zijn om als poliklinische patiënten te worden behandeld (Cohort 7): type, frequentie en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events: AE's), met inbegrip van ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events: SAE's) en laboratoriumafwijkingen

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

- Veiligheid: Type, frequentie en ernst van AE's, met inbegrip van SAE's en afwijkende waarden bij laboratoriumonderzoeken
 - Veiligheid bij proefpersonen poliklinisch behandeld: type, frequentie en ernst van AE's, met inbegrip van SAE's en laboratoriumafwijkingen.
 - ORR in proefpersonen waarbij is voorgenomen om ze poliklinisch te behandelen
- Cohort 7: Percentage proefpersonen bij wie een CR, of een PR op basis van de Lugano klassificatie (Cheson, 2014)
- Volledig responspercentage (CRR): Percentage proefpersonen bij wie een CR (of CR en Cru, voor proefpersonen met PCNSL) wordt bereikt na infusie van JCAR017
 - Gebeurtenisvrije overleving (EFS): Tijd vanaf infusie van JCAR017 tot overleden door welke oorzaak dan ook, progressieve ziekte (progressive disease: PD) of tot de proefpersoon met een nieuwe behandeling tegen kanker begint, al naar gelang wat zich het eerst voordoet
 - Progressievrije overleving (PFS): Tijd vanaf infusie van JCAR017 tot het eerste gedocumenteerde optreden van PD, of overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang wat zich het eerst voordoet
 - Algehele overleving (OS): Tijd vanaf infusie van JCAR017 tot overlijden door welke oorzaak dan ook
 - Duur van de respons (DOR): Tijd vanaf de eerste respons tot het optreden van progressieve ziekte of overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang wat zich het eerst voordoet

- Farmacokinetiek (PK) met qPCR: Maximumconcentratie (C_{max}), tijd tot piekconcentratie (T_{max}), oppervlak onder de curve (area under the curve: AUC), en persistentie van JCAR017 in perifere bloed zoals vastgesteld met behulp van qPCR
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (interessegebied): HRQoL met behulp van de algemene gezondheid / kwaliteit van leven [QoL], vermoeidheid, fysiek en cognitief functionerende subschalen met behulp van de 'Quality of Life C30' vragenlijst van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ C30) en de Functionele beoordeling van kankertherapie-lymfomen "Aanvullende problemen" subschaal (FACT-LymS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non hodgkinlymfomen (NHL) vormen een heterogene groep van maligniteiten. Diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype lymfoom, en vertegenwoordigt ongeveer 30% van alle NHL. Hoewel de uitkomsten van DLBCL over het geheel genomen zijn verbeterd, ontwikkelt toch ongeveer een derde van de patiënten gerecidiveerde of refractaire ziekte, die een belangrijke doodsoorzaak blijft.

CD19 als therapeutisch doelwit

CD19 is een glycoproteïne van 95 kDa dat aanwezig is op B cellen vanaf de vroege ontwikkeling van de cellen tot hun differentiatie tot plasmacellen. Het behoort tot de immunoglobuline-superfamilie en maakt deel uit van een signaaltransductiecomplex op het oppervlak van B cellen dat zorgt voor positieve regulatie van signaaltransductie via de B celreceptor. CD19 is een aantrekkelijk therapeutisch doelwit omdat het tot expressie komt op de meeste maligniteiten, waaronder ook non hodgkin-B cellymfoom (B-NHL). Van belang is ook dat het CD19 antigeen niet tot expressie komt op hematopoëtische stamcellen of op normaal weefsel behalve weefsel afkomstig van de B-cel lijn.

Onderzoeksmiddel JCAR017

Het onderzoeksmiddel JCAR017 is een nieuwe, op CD-19 gerichte, met genetisch

gemodificeerde autologe T-cellen vervaardigde T-celimmunotherapie. Lisocabtagene maraleucel is aangenomen als de generieke naam voor JCAR017. JCAR017 wordt bereid uit autologe mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMC's) die worden verkregen via standaard leukaferese-afnameprocedures. De PBMC's ondergaan achtereenvolgende positieve selectie op CD8+ en CD4+-T-cellen, waarbij de op CD4 en CD8 gezuiverde T-celpopulaties afkomstig van hetzelfde uitgangsmateriaal (leukaferese) worden gescheiden, vervolgens gecryopreserveerd, getransfekteerd met CAR en geëxpandeerd via parallelle verwerking om te zorgen dat het eindproduct met een gedefinieerde celsamenstelling bij de proefpersonen wordt geïnfundeerd. Het onderzoeksmiddel JCAR017 wordt geleverd als 2 individueel geformuleerde suspensies van CD8+CAR+ en CD4+CAR+-T cellen in medium welke dimethylsulfoxide (DMSO) bevat die ontdooid en afzonderlijk toegediend worden door intraveneuze (IV) infusie.

Het doel van dit fase 2 onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van JCAR017 bij volwassen proefpersonen met agressieve B NHL.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Cohort 1, 2, 3, 4 en 5

- het bepalen van de werkzaamheid, gedefinieerd als het algehele responspercentage (overall response rate: ORR) van JCAR017 bij proefpersonen met agressief B cel-non Hodgkin lymfoom.

Cohort 7

- beoordelen van de veiligheid van JCAR017 behandeling bij proefpersonen waarbij is voorgenomen om ze als poliklinische patiënten te behandelen

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid en haalbaarheid van toediening van JCAR017 (Cohorten 1, 2, 3, 4, and 5)

- Het vaststellen van werkzaamheid, gedefinieerd als ORR van JCAR017 bij proefpersonen waarbij is voorgenomen om ze poliklinisch te behandelen (cohort 7)

- Het beoordelen van andere werkzaamheidsmaten van JCAR017 (bijv. volledig responspercentage (complete response rate: CRR), gebeurtenisvrije overleving (event free survival: EFS), progressievrije overleving (progression free survival: PFS), algehele overleving (overall survival: OS), duur van de respons (duration of response: DOR))

- Het karakteriseren van het farmacokinetisch (PK) profiel van JCAR017 in perifere bloed gemeten met kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR) detectie voor de JCAR017 vector sequentie

- Het beschrijven van de veranderingen in de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) met behulp van algehele gezondheid / kwaliteit van leven [QoL], vermoeidheid, fysiek en cognitief functionerende subschalen van de 'Quality of Life C30' vragenlijst van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QoL C30) en de *Functional Assessment of Cancer

Onderzoeksopzet

Onderzoek JCAR017 BCM 001 is een multicenter fase 2 onderzoek zonder controlegroep, met meerdere cohorten, ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van JCAR017 bij proefpersonen met agressief non hodgkin B cellymfoom (B NHL). Er zullen ongeveer 116 proefpersonen in het onderzoek worden opgenomen in één van de 6 cohorten zoals hieronder aangegeven.

- Cohort 1: Proefpersonen met diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL) niet anderszins omschreven (not otherwise specified: NOS; de novo of getransformeerd folliculair lymfoom (tFL)), hooggradig B cellymfoom met herschikking van MYC en BCL2 en/of BCL6 met DLBCL histologie [HGBL] en folliculair lymfoom graad 3B (FL3B) conform de classificatie van de Wereldgezondheidsraad (WHO) uit 2016 (Swerdlow, 2016), na ≥ 2 behandellijnen*, waaronder behandeling met een antracycline en rituximab (of een ander middel gericht tegen CD20).
- Cohort 2: Proefpersonen die niet in aanmerking komen voor transplantatie met DLBCL NOS (de novo of tFL), HGBL en FL3B conform de classificatie van de WHO uit 2016, bij wie eerstelijnsbehandeling met een antracycline en rituximab (of een ander middel gericht tegen CD20) niet is aangeslagen*.
- Cohort 3 (uitsluitend Japan): Proefpersonen die voldoen aan de deelnamecriteria voor cohort 1 of 2.
- Cohort 4: Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde HGBL. Proefpersonen moeten in aanmerking komen voor antracycline en rituximab (of andere CD20-gericht middel) -bevattende regime als inductie voorafgaand aan consolidatie met JCAR017**
- Cohort 5: Proefpersonen met primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL), bij wie de eerstelijnsbehandeling niet is aangeslagen, met hoge-dosis chemotherapie (HDCT) en autologe stamcel transplantatie (ASCT).
- Cohort 6: VERWIJDERD
- Cohort 7: Proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor Cohort 1 en geschikt zijn voor poliklinische behandeling***

De eerste 3 proefpersonen in Europa in cohort 1 worden behandeld met een tussenpoze van ten minste 14 dagen tussen de infusies met JCAR017. De acute veiligheid bij deze personen zal worden bepaald 28 dagen nadat de derde proefpersoon de infusie met JCAR017 heeft gekregen. Daarnaast worden ook de productkenmerken van het celproduct JCAR017, gefabriceerd met bewerkingsstappen in Europa, beoordeeld. Als er is voldaan aan de criteria voor veiligheid en haalbaarheid, blijven er nieuwe deelnemers in cohort 1 worden opgenomen zonder controles en kunnen naar inzicht van Celgene, ook cohorten 2, 3, 4, 5 en 7 worden opengesteld voor deelname. De eerste 10 proefpersonen die in Europa behandeld worden met JCAR017 moeten na infusie van JCAR017 ten minste 14 dagen in het ziekenhuis opgenomen blijven, tenzij de aanbeveling van een plaatselijke autoriteit anders is. Ervaring tot nu toe met JCAR017 van de Juno TRANSCEND NHL 001 (017001) studie suggereert dat poliklinische toediening van JCAR017 veilig kan worden geleverd zonder de veiligheid van de proefpersoon in gevaar te

brengen wanneer passend onderwijs wordt gegeven en ziekenhuisopname wordt gedaan bij symptomen van toxiciteit. Poliklinische infusie van JCAR017 werd geassocieerd met een daling van 68% in de duur van het ziekenhuisverblijf (Palomba, 2018). Geselecteerde landen / sites nemen deel aan het speciale polikliniek. Om proefpersonen in Cohort 7 in te schrijven, moeten locaties ten minste 3 DLBCL-proefpersonen met CD19-gerichte CAR T-celtherapie hebben behandeld en een geschikte infrastructuur hebben voor poliklinische behandeling en monitoring zoals uiteengezet in de poliklinische administratie en monitoringrichtlijnen voor Lisocabtagene Maraleucel.

Er zal doorlopend beoordeling van de veiligheidsgegevens plaatsvinden. Een vroege veiligheidsbeoordeling vindt plaats 28 dagen nadat JCAR017 is toegediend aan de 10e proefpersoon die in Europa wordt behandeld. De inschrijving wordt stopgezet bij een waargenomen sterftecijfer > 30%, ongeacht de doodsoorzaak, of als er bij < 50% van de proefpersonen die leukaferese ondergaan, geen bevredigend celproduct beschikbaar is voor infusie. Daarnaast zal een vroege veiligheidsbeoordeling worden uitgevoerd 28 dagen nadat JCAR017 is toegediend aan de 10e persoon die wordt behandeld in Cohort 2. Inschrijving in Cohort 2 zal worden stopgezet als de waargenomen mortaliteit binnen 28 dagen na infusie >30% is (exclusief overlijden ten gevolge van ziekteprogressie of terugval). De eerste 3 proefpersonen in Japan worden behandeld met een tussenpoze van ten minste 14 dagen tussen de infusies met JCAR017. De acute veiligheid bij deze personen zal worden bepaald 28 dagen nadat de derde proefpersoon de infusie met JCAR017 heeft gekregen. Bovendien moeten de eerste 10 proefpersonen die in Japan behandeld worden met JCAR017 na infusie van JCAR017 ten minste 14 dagen in het ziekenhuis opgenomen blijven. Het acute en subacute toxiciteitsprofiel van het JCAR017 celproduct dat in zijn geheel op de huidige productielocatie in de Verenigde Staten (VS) is geproduceerd, is al vastgesteld bij proefpersonen met gerecidiveerd/refractair (relapsed/refractory: r/r) B NHL, waarbij een goede verdraagbaarheid is waargenomen bij proefpersonen met DLBCL (Abramson, 2018).

Daarnaast zal ook voor alle nieuwe onderzoekslocaties (Europa en Japan) waar nog niet eerder een behandeling met T cellen met CAR is toegediend een gespreide benadering voor toediening van de doses worden gehanteerd. Deze gespreide toediening verloopt als volgt:

- * infusie 1e proefpersoon, wacht 14 dagen
- * infusie 2e proefpersoon, wacht 14 dagen

Na afloop van deze benadering met een gespreide deelnamestart per locatie van de eerste 2 proefpersonen kan de locatie de volgende deelnemers aan het onderzoek laten beginnen zoals afgesproken met Celgene. Voordat er met onderzoeksprocedures wordt begonnen (screeningsperiode), moeten de proefpersonen geïnformeerde toestemming geven. Nadat ze in het onderzoek zijn opgenomen en tijdens de periode voorafgaand aan de behandeling ondergaan de proefpersonen leukaferese, zodat het JCAR017 celproduct gegenereerd kan worden. Wanneer het JCAR017 celproduct succesvol gegenereerd is, begint de proefpersoon met de behandelingsperiode en krijgt hij of zij chemotherapie voor

lymfocytendepletie gevolgd door infusie van JCAR017, 2 tot 7 dagen na afloop

van de chemotherapie voor lymfocytendepletie. JCAR017 zal worden toegediend in

een dosis van 100×10^6 JCAR017-positieve getransfecteerde, levensvatbare T-cellen (CAR+ T cellen).

Na behandeling met JCAR017 begint de proefpersoon met de periode na behandeling. Er zal 28 dagen na de infusie van JCAR017 een eerste beoordeling van de respons worden uitgevoerd. Na infusie van JCAR017 worden proefpersonen gedurende 2 jaar gevolgd, waarbij beoordelingen plaatsvinden met betrekking tot de veiligheid, de ziektestatus, de overleving, en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en utiliteiten gemeten met behulp van de 'EORTC QLQ C30'- en 'EQ 5D 5L' vragenlijsten en de FACT-LymS. Daarnaast worden, voor zover dat haalbaar is, alle proefpersonen uitgenodigd deel te nemen aan vraaggelassen tijdens hun deelname aan het onderzoek, om op te tekenen wat hun ervaring met JCAR017 is. Er blijft gedurende 15 jaar na infusie van JCAR017 controle plaatsvinden op vertraagd optredende ongewenste voorvallen na blootstelling aan T-cellen met genmodificatie, en ook op de persistentie van deze gemodificeerde T-cellen op lange termijn, met inbegrip van gebieden van vectorintegratie alsmede de vorming van replicatiecompetente retrovirussen, volgens een afzonderlijk protocol voor de follow up voor de lange termijn conform de richtlijnen van de bevoegde instantie. De beslissing een proefpersoon uit het onderzoek terug te trekken is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker of de door de onderzoeker aangewezen persoon. Celgene zal dit besluit niet vertragen of weigeren. Voordat een pr

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemotherapie voor lymfocytendepletie gevolgd door infusie met een JCAR017 bestaande uit 100×10^6 CAR+T cellen.

Inschatting van belasting en risico

Aan deelname aan het onderzoek zijn risico's verbonden die verband houden met de onderzoeksprocedures, de behandeling met chemotherapie voor lymfocytendepletie en de behandeling met JCAR017. De twee belangrijkste bijwerkingen die in eerdere onderzoeken zijn waargenomen bij het gebruik van genetisch gemodificeerde T-cellen, zijn 'cytokine release syndrome' (CRS) en neurologische toxiciteit.

Deelname aan het onderzoek betekent ook dat er van de deelnemers extra tijd wordt verlangd (tot 22 ziekenhuisbezoeken), extra of langere verblijven in het ziekenhuis tot 14 dagen, extra tests en instructies die opgevolgd moeten worden.

De beschikbare bevindingen met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid uit klinische ervaring met met JCAR017 behandelde proefpersonen weerspiegelen protocolaanpassingen die zijn ontworpen om de selectie van de patiënt te helpen, het proefpersoonrisico te verminderen en veiligheidsbewaking te vergemakkelijken. De ervaring tot nu toe geeft aan dat het baten-risico voor JCAR017 in de onderzochte patiëntenpopulaties nog steeds gunstig blijft.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten aan de volgende criteria voldoen om aan het onderzoek te kunnen deelnemen:

1. Proefpersoon is ≥ 18 jaar op het moment dat hij of zij het toestemmingsformulier (ICF) ondertekent.
2. De proefpersoon moet een ICF begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat er onderzoeksgelateerde beoordelingen/procedures worden uitgevoerd.
3. De proefpersoon is bereid en in staat zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en andere vereisten van het protocol.

9 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...

7-05-2025

4. De onderzoeker is van mening dat de proefpersoon in aanmerking komt voor adoptieve T celtherapie.

5. De proefpersoon heeft een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus van 0 of 1. Proefpersonen die niet in aanmerking komen voor transplantatie (TNE) in Cohort 2 en 3 en proefpersonen in Cohort 5 mogen alleen met ECOG 2 worden ingeschreven als ze voldoen aan alle andere inclusie / exclusiecriteria.

6. Proefpersonen met één of meer van de volgende aandoeningen:

- Cohort 1: Proefpersonen met DLBCL NOS (de novo of tFL), HGBL en FL3B conform de classificatie van de WHO uit 2016 (Swerdlow, 2016), na ≥ 2 behandellijnen*, waaronder behandeling met een antracycline en rituximab (of een ander middel gericht tegen CD20).

- Cohort 2: Proefpersonen die niet in aanmerking komen voor transplantatie met DLBCL NOS (de novo of tFL), HGBL en FL3B conform de classificatie van de WHO uit 2016 (Swerdlow, 2016), bij wie eerstelijnsbehandeling met een antracycline en rituximab (of een ander middel gericht tegen CD20) niet is aangeslagen*.

* Proefpersonen die niet in aanmerking komen voor transplantatie zijn onder andere mensen die niet in aanmerking komen voor hoge-dosis chemotherapie en HSCT vanwege de leeftijd van de proefpersoon, de performance status of comorbiditeiten, terwijl ze ook een adequate orgaanfunctie hebben voor CAR T-celbehandeling. Proefpersonen dienen in ieder geval te voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:

a) leeftijd ≥ 70 jaar,

b) ECOG-performancestatus ≥ 2 ,

c) verstoorde longfunctie (DLCO $\leq 60\%$),

d) verstoorde hartfunctie (LVEF $< 50\%$),

e) verstoorde nierfunctie (CrCl < 60 ml/min./1,73m²)

f) verstoorde leverfunctie (ASAT/ALAT $> 2 \times$ ULN, bilirubine ≥ 2 mg/dl of Child-Pugh B- of C-cirrose).

* Proefpersonen moeten aan alle andere inclusie en exclusiecriteria voldoen.

- Cohort 3 (uitsluitend Japan): Proefpersonen die voldoen aan de deelnamecriteria voor cohort 1 of 2.

- Cohort 4: Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde HGBL. Proefpersonen moeten in aanmerking komen voor antracycline en rituximab (of andere CD20-gericht middel) bevattende regime als inductie voorafgaand aan consolidatie met JCAR017 .

- Cohort 5: Proefpersonen met primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL), , bij wie de eerstelijnsbehandeling niet is aangeslagen, met HDCT en ASCT, of die niet konden doorgaan naar HDCT en ASCT vanwege mislukken van de mobilisatie van stamcellen uit perifere bloed (PBSC) of onvoldoende respons bij de voltooiing van inductietherapie met op basis van polychemotherapie met een hoge dosis methotrexaat (bijv. hoge-dosis methotrexaat, hoge-dosis cytarabine, rituximab en thiotepa [MATRix-regime])

- Cohort 6: VERWIJDERD

- Cohort 7: Proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor Cohort 1 en geschikt zijn voor poliklinische behandeling***.

* Voor proefpersonen met een getransformeerde aandoening, had de proefpersoon

10 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...

7-05-2025

ten minste 2 lijnen systemische therapie voor zijn / haar getransformeerde ziekte (dwz de DLBCL) voor Cohort 1 en 1-lijn voor Cohort 2 moeten hebben om in aanmerking te komen. Lijnen van therapie omvatten niet die gegeven zijn voor een eerder indolente ziekte (bijvoorbeeld folliculair lymfoom). Proefpersonen hoeven geen anthracycline te hebben voor hun DLBCL als ze deze al hebben ontvangen voor een indolente ziekte.

** Voor proefpersonen die al antracycline en rituximab bevatten, moet de geschiktheid worden besproken met de Medical Monitor. Proefpersonen met een volledige metabole respons na 2 inductiecycli gaan pas door met JCAR017-infusie op het moment van terugval, indien van toepassing.

*** Proefpersonen moeten voldoen aan de voorwaarden voor poliklinische behandeling en monitoring zoals uiteengezet in de poliklinische administratie en monitoringrichtlijn voor Lisocabtagene Maraleucel.

NB: Proefpersonen met secundaire CZS-lymfoom kunnen zich inschrijven in de Cohorten 1 tot 4 en 7; proefpersonen met PCNSL komen in aanmerking voor cohort 5. Bij de selectie van de proefpersonen moet rekening worden gehouden met klinische risicofactoren voor ongewenste voorvallen (bijwerkingen [AE]) en ernstige ongewenste voorvallen (ernstige bijwerkingen [SAE]) en alternatieve behandelingsopties. Proefpersonen moeten alleen worden ingeschreven voor deelname als de onderzoeker van mening is dat het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico voor de proefpersoon. Voor Cohort 5 en om de veiligheid niet in gevaar te brengen, is de proefpersonen selectie beperkt tot degenen die voldoende geschikt zijn om in aanmerking te komen voor HDCT en ASCT als hun eerdere therapie.

7. Histologische bevestiging van de diagnose bij laatste recidief. Er moet voldoende tumormateriaal beschikbaar zijn voor centrale bevestiging van de diagnose; zo niet, dan is een nieuwe tumorbiopsie vereist. NB: Als de proefpersoon sinds de laatste biopsie geen CR heeft gehad, wordt de meest recente biopsie voldoende geacht om aan de proef deel te nemen. Voor personen met PCNSL is ten minste een corresponderend pathologierapport vereist als er geen tumormateriaal in het archief beschikbaar is en herhaalde biopsie niet haalbaar is.

8. Voor proefpersonen met NHL (behalve Cohort 5): proefpersonen moeten een positron emissie tomografie (PET)-positieve ziekte hebben volgens de Lugano-classificatie (Cheson, 2014)

9. Voor proefpersonen met PCNSL: Proefpersonen moeten ziekte hebben die objectief meetbaar is volgens de criteria van de 'International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary central nervous system Lymphoma' (Abev, 2005). Cerebrospinale vloeistof (CSV) cytologie zal worden herhaald (in geval van leptomeningeale ziekte).

Raadpleeg protocolsectie 4.2 voor andere inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bij aanwezigheid van één of meer van de volgende voorwaarden wordt een proefpersoon uitgesloten van deelname:

1. De proefpersoon heeft een ernstige medische aandoening, afwijkend laboratoriumresultaat of psychiatrische ziekte die hem of haar zou verhinderen om deel te nemen aan het onderzoek.
2. De proefpersoon heeft een aandoening, met inbegrip van de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumresultaten, die een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren als hij of zij zou deelnemen aan het onderzoek.
3. De proefpersoon heeft een aandoening die de interpretatie van de onderzoeksgegevens zou kunnen verstoren.
4. Proefpersonen met een T cel-/histiocytisch grootcellig B cellymfoom (THRLBCL), een primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, een primair mediastinaal B cellymfoom (PMBCL), een Epstein-Barr virus (EBV) positief DLBCL van ouderen of een Burkitt lymfoom.
5. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van maligniteiten, met uitzondering van agressieve r / r NHL, tenzij de persoon gedurende ≥ 2 jaar in remissie is geweest, met uitzondering van de volgende niet-invasieve maligniteiten:
 - Basaalcelcarcinoom van de huid
 - Plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - Carcinoma in situ van de cervix
 - Carcinoma in situ van de borst
 - Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b met behulp van het TNM [tumor, knopen, metastase] klinisch stadiëringssysteem) of prostaatkanker die genezend is
 - Andere volledig weggesneden stadium 1 solide tumor met laag risico op recidief
6. Eerdere behandeling met enig gentherapeutisch product.
7. Proefpersonen die eerder behandeld zijn met gerichte therapie tegen CD19.
8. Humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B, of hepatitis C.
 - Proefpersonen met een geschiedenis van of actieve HIV zijn uitgesloten
 - Proefpersonen met actieve hepatitis B of actieve hepatitis C zijn uitgesloten
 - Proefpersonen met een negatieve polymerasekettingreactie (PCR)-test op virale belasting op hepatitis B of C zijn toegestaan. Proefpersonen die positief zijn voor oppervlakte-antigeen van hepatitis B en / of anti-hepatitis B-kernantilichaam met negatieve virale belasting komen in aanmerking en moeten worden overwogen voor profylactische antivirale therapie
9. Proefpersonen met ongecontroleerde systemische schimmel-, bacterie-, virus- of andere infectie (waaronder tuberculose) ondanks de juiste antibiotica- of andere behandeling op het moment van leukaferese of infusie van JCAR017.
10. Aanwezigheid van acute of chronische 'graft versus host' (GVH) ziekte.
11. Actieve auto immuunziekte waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is.
12. Voorgeschiedenis van een of meer van de volgende cardiovasculaire aandoeningen in de afgelopen 6 maanden:
 - Hartfalen klasse III of IV volgens de

12 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...

definities van de New York Heart Association (NYHA) • Cardiale angioplastiek of stentplaatsing • Myocardinfarct • Instabiele angina pectoris • Andere klinisch significante hartziekte

13. Voorgeschiedenis van aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het CZS niet gerelateerd aan de onderzochte ziekte zoals epilepsie, convulsie, afasie, beroerte, hersenoedeem, ernstig hersenletsel, dementie, ziekte van Parkinson, cerebellaire ziekte, organisch hersensyndroom, of psychose.

14. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

15. Behandeling met alemtuzumab binnen 6 maanden van leukaferese, of behandeling met fludarabine of cladribine binnen 3 maanden van leukaferese.

16. Gebruik van het volgende (zie paragraaf 8.2 voor volledige details):

- Therapeutische doses corticosteroïden (gedefinieerd als > 20 mg/dag prednison of equivalent) binnen 7 dagen voorafgaand aan leukaferese of 72 uur voorafgaand aan infusie van JCAR017. Fysiologisch vervangende, topische en geïnhaleerde steroïden zijn wel toegestaan.
- Lage-dosis chemotherapie (bijv. vincristine, rituximab, cyclofosfamide ≤ 300 mg/m²) toegediend na leukaferese om de ziekte onder controle te houden, moet ≥ 7 dagen voorafgaand aan de chemotherapie voor lymfocytendepletie worden gestaakt.
- Cytotoxische chemotherapeutica die niet beschouwd worden als lymfotoxisch binnen 1 week voorafgaand aan leukaferese. Orale antikankermiddelen, waaronder lenalidomide en ibrutinib, zijn toegestaan als er voorafgaand aan de leukaferese ten minste 3 halfwaardetijden zijn verstreken.
- Lymfotoxische chemotherapeutica (bijv. cyclofosfamide 300 mg/m², ifosfamide, bendamustine) binnen 2 weken voorafgaand aan leukaferese.
- Experimentele middelen binnen 4 weken voorafgaand aan leukaferese, tenzij er geen respons of progressieve ziekte (PZ) is gedocumenteerd tijdens de experimentele behandeling en er ten minste 3 halfwaardetijden zijn verstreken voorafgaand aan de leukaferese.
- Immunosuppressieve behandelingen binnen 4 weken voorafgaand aan de leukaferese en infusie van JCAR017 (bijv. calcineurineremmers, methotrexaat of andere chemotherapeutica, mycofenolaat, rapamycine, thalidomide, immunosuppressieve antilichamen zoals anti tumornecrosefactor (TNF), anti IL 6, of anti IL 6R).
- Donorlymfocyteninfusie (DLI) binnen 6 weken voorafgaand aan infusie van JCAR017.
- Bestraling binnen 6 weken voorafgaand aan leukaferese. Proefpersonen moeten progressieve ziekte hebben in bestraalde laesies of moeten nog andere niet bestraalde, PET positieve laesies hebben om in aanmerking te komen voor deelname. Bestraling van een enkelvoudige laesie, mits er nog andere niet bestraalde, meetbare PET positieve laesies aanwezig zijn, is toegestaan tot 2 weken voorafgaand aan leukaferese. Eerdere WBRT voor proefpersonen die zijn ingeschreven in Cohort 5 is niet toegestaan
- Allogene HSCT binnen 90 dagen voorafgaand aan de leukaferese.

Zie protocol voor aanvullende uitsluitingscriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	02-11-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
14 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...
7-05-2025

Datum:	14-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

15 - EEN MULTICENTER FASE 2-ONDERZOEK ZONDER CONTROLEGROEP, MET MEERDERE COHORTEN, TE ...

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2020

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: 10-08-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2022
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:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2023
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	EUCTR2017-000106-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03484702;2017-000106-38
CCMO	NL61407.000.18