

Onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van CTL019 bij patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom

Gepubliceerd: 10-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Bepalen van de veiligheid en effectiviteit van CTL019 bij volwassenen met een relapsed of refractaire DLBCL en alle patiënten gedurende 5 jaar na behandeling met CTL019 volgen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55408

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCTL019C2201 (CART-DLBCL)

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

diffuus grootcellig B-cellymfoom, Gentherapie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: NOVARTIS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DLBCL, Lentiviraal, T-cel therapie, totale overleving duur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de effectiviteit van CTL019 therapie, gedefinieerd als de *overall response rate (ORR)*, dit is inclusief complete respons (CR) en partiële respons (PR) gebaseerd op Cheson 2007 criteria Novartis version 1.

Secundaire uitkomstmaten

Evalueren van CTL019 veiligheid, de tijd tot response (TTR), lengte van de response (DOR), ziekte vrije overleving (EFS), progressie vrije overleving (PFS), overleving (OS), veiligheid en effectiviteit in histologische en moleculaire subtypes. Bepalen van cellulair gemodificeerd CTL019 PK profiel in vivo (waarden, aanwezigheid) in target weefsels (bloed, beenmerg, liquor en ander weefsel indien beschikbaar). Beschrijven van optredende immunogeniciteit tegen CTL019 en beschrijven van de aanwezigheid van Replication competent lentivirus (RCL)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diffuus groot B-cel lymfoom (DLBCL) is de meest voorkomende type NHL lymfoma, ca 30-35%. Tweederde van de patiënten reageren goed op behandeling met een combinatie van chemotherapie, rituximab en eventueel radiotherapie. Eenderde van de patiënten zijn refractair of hebben een relapse na de 1e lijnsbehandeling en hebben een slechte prognose, met name patiënten die niet op 2e lijns chemotherapie reageren. De gemiddelde levensverwachting voor deze groep is 4 maanden. Een aantal patiënten kan met hoge dosis chemotherapie en autologe stamcel transplantatie behandeld worden, dit is echter een kleine

groep ivm hogere leeftijd en ernstigere bijwerkingen. Voor patiënten die niet op 2e lijns chemotherapie reageren of een relapse na ASCT hebben is er nu geen behandeling beschikbaar en zullen dus palliatief behandeld worden. Er is dringend behoefte aan nieuwe behandelingen waarmee de prognose van deze patiëntengroep verbeterd kan worden. De introductie van ex-vivo genetisch gemodificeerd T-cellen zou hierin een belangrijke rol kunnen spelen. CTL019 is een nieuwe aanvullende immunotherapy, waarbij autologe T-cellen genetisch gemodificeerd worden met behulp van een inactief gemaakt lentiviral vector (rdLVV). Hierbij komen op anti-CD19 gebaseerde receptoren tot expressie op het T-cell oppervlak (the GMO) om de CD19 antigenen op het oppervlak van maligne B-cellen (tumor cellen) te binden aan de T-cellen

Doel van het onderzoek

Bepalen van de veiligheid en effectiviteit van CTL019 bij volwassenen met een relapsed of refractaire DLBCL en alle patiënten gedurende 5 jaar na behandeling met CTL019 volgen.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden na screening behandeld met chemotherapie: fludarabine en cyclofosfamide, tijdens deze fase worden de autologe T-cellen, verkregen uit fereses, genetisch gemodificeerd. Na chemotherapie worden de gemodificeerde T-cellen geïnfundeerd. De patiënt wordt 5 jaar regelmatig gecontroleerd en tot 15 jaar na infusie worden bijwerkingen gemonitord.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Leucoferese, 3 dagen chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide) en CTL019 infusie

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van CTL019 behandeling na infusie en de onderzoeken o.a. beenmerg punctie, CT, bloedafname en biopsie

Belasting: eenmalige infusie van CTL019-cellen, daarna mogelijke opname D1-D21 (afhankelijk van medische conditie), 8 controles in de eerste 28 dagen, 15 bezoeken daarna (m2-m60)

Lichamelijk onderzoek: 6x eerste 28 dagen na infusie, daarna elke maand (tot m6) en daarna elke 3 maanden (m9-m12) en later elke 6 maanden (m18-m60)
Bloedonderzoek: maximaal 45 ml per keer. afhankelijk van nodige onderzoeken 2-6 buizen per visite.
Lymphodelpleting chemo: 1 maal (2-3 weken voor CTL019 infusie)
Aferese (B2206 protocol); 1 maal
CT/MRI: D28 en daarna elke 3 maanden

PET-CT: alleen M3

Beenmerg biopt: screening, M3 en bij CR nogmaals

Pregnancy: elke 3 maanden navraag, testen alleen bij scr en gedurende chemo periode

Tumor biopt: bij screening en M3

Vragenlijsten: Scr, M3, M6, M12, M18 en M24

Optioneel gebruik van lichaamsmateriaal (bloed en weefsels) en gegevens (anoniem) voor toekomstig onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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) Getekend informed consent
- 2) Histologisch bewezen DLBCL bij laatste terugkeer (door centrale patholoog beoordeeld voorafgaand aan inclusie)
- 3) Relapse of refractair na minimal 2 chemotherapie lijnen (inclusief rituximab en anthracycline) en niet gereageerd op autologe stamcel transplantatie of er niet voor in aanmerking gekomen.
- 4) Meetbare ziekte ten tijde van inclusie
- 5) Levensverwachting langer dan 12 weken
- 6) ECOG <2 bij screening
- 7) Goede orgaan functie:
 - Nierfunctie omschreven als: serum kreatininef *1.5 x ULN of eGFR * 60 mL/min/1.73 m²
 - Lever functie omschreven als:
 - * ALT * 5 x the ULN for age
 - * Bilirubine * 2.0 mg/dl, patiënten met Gilbert*Meulengracht syndrome mogen geincludeerd worden als: totale bilirubine * 3.0 x ULN en direct bilirubine * 1.5 x ULN. En deze patiënten moeten voldoen aan: longreserve omschreven als * Graad 1 dyspnoe, SAT > 91% zonder extra zuurstof, hemodynamisch stabiel en LVEF * 45% bevestigd door ECG of MUGA.
 - Beenmerg reserve (zonder transfusie) omschreven als:
 - * ANC > 1.000/mm³
 - * Absolute lymfocyten count (ALC) * 300/mm³
 - * Thrombocyten * 50.000/mm³
 - * Hb > 8.0 mg/dl .
- 8) Autoloog feres product, met niet gemobiliseerde cellen dat bewerkt kan worden, is aanwezig
- 9) Vrouwen in vruchtbare leeftijd en alle mannen moeten toestemmen met hoog effectieve anticonceptie voor minimaal 12 maanden na CTL019 infusie en totdat CAR-T cellen niet langer traceerbaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Eerdere behandeling met anti-CD19/anti-CD3 therapie of andere anti-CD19 therapie
- 2) Eerdere behandeling met een gentherapie product
- 3) Ziekte waarbij CNS betrokken is
- 4) Eerder allogene stamcel transplantatie
- 5) In aanmerking komen en geschikt zijn voor autologe stamceltransplantatie
- 6) Chemotherapie anders dan lymfodepletie chemo binnen 2 weken voor infusie.
- 7) Andere onderzoeksmedicatie binnen 30 dagen van van infusie. Opm: andere

onderzoeks behandelingen mogen niet gebruikt worden tijdens de studie tot de eerste progressie van CTL019.

8) De volgende medicaties zijn uitgesloten:

- * Steroiden: moeten minimaal 72 uur voor leukaferese en 72 uur voor CTL019 infusie gestopt worden. Toegestaan is: 6-12 mg/m² hydrocortisone of equivalent

- * Immunosuppressie: minimaal 2 weken voor leukaferese en 2 weken voor CTL019 infusie gestopt zijn

- * Antiproliferatieve therapieën, anders dan lymphodepletie chemotherapie, binnen 2 weken van leukaferese en 2 weken van CTL019 infusie.

- * Behandeling met andere antilichamen inclusief anti-CD20 therapie binnen 4 weken voor start studie inclusie of binnen 5 x halfwaarde tijd, welke de langste tijd is.

- * CNS profylaxe (intrathecal methotrexate) dient minimaal 1 week voor CTL019 infusie gestopt te zijn

9) Radiotherapie binnen 2 weken voor studie start inclusie

10) Actieve replicatie van of latente hepatitis B, actieve hepatitis C

11) HIV positieve patiënten

12) Actieve infectie (bacterieel, virus of schimmel), positieve bloedkweek binnen 72 uur voor infusie.

13) Bekend met hartproblemen: angina of myocard infarct binnen 6 maanden voor start screening.

14) Bekend met maligniteiten, met de volgende uitzonderingen:

- * behandelde basal cell of squamous cell carcinoom.

- * Behandelde baarmoederhals- of borst kanker in CR waarvoor chemotherapie meer dan 3 jaar voor start studie screening.

- * Primaire maligniteit, meer dan 5 jaar in CR.

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: 26-07-2016
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
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:	26-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
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:	10-06-2020
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:	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:	18-06-2021
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:	15-07-2021
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-003060-20-NL

NCT02445248

NL54154.000.15