

Tisagenlecleucel versus standaardbehandeling bij volwassen patiënten met recidiverende of refractaire agressieve B-cel non-Hodgkin lymfoom: een gerandomiseerd, open label, fase III-onderzoek

Gepubliceerd: 19-12-2018 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508343-48-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om de behandelstrategie van tisagenlecleucel te vergelijken met de Standard of Care-behandeling met betrekking tot het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56315

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BELINDA - CCTL019H2301

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

lymfeklierkanker, Non-Hodgkin Lymphoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CART-Cel therapie, Non-Hodgkin lymfoom, tisagenlecleucel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Event vrije overleving, gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot de datum van de eerst gedocumenteerde ziekteprogressie of stabiele ziekte op of na de beoordeling van week 12 ($\pm$ 1 week), beoordeeld volgens de Lugano-criteria door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC), of door het overlijden van de patiënt op elk moment.

Secundaire uitkomstmaten

- Event Free Survival, beoordeeld door de lokale onderzoeker
- Algehele overleving: gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van overlijden
- Algemene responsratio: algemeen responsratio gemeten volgens de Lugano-criteria
- Duur van de respons: tijd vanaf de datum van de eerste gedocumenteerde respons van CR of PR tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressie (SD of PD op of na de beoordeling van week 12 ($\pm$ 1w) zal worden gezien als progressie) of overlijden als gevolg van agressieve B-cel NHL
- Tijd tot de respons: tijd vanaf de datum van de randomisatie tot de datum waarop een patiënt voor het eerst een CR- of PR-respons heeft bereikt op of na

de beoordeling van week 12.

- Evaluatie van de veiligheid van tisagenlecleucel vs standard of care: Type, frequentie en ernst van ernstige en niet-ernstige bijwerkingen en laboratoriumabnormaliteiten en stopzettingen van de behandeling als gevolg van bijwerkingen
- Vergelijken van de Patient Reported Outcomes over de kwaliteit van leven tussen de twee behandelarmen: Tijd tot definitieve verslechtering in SF-36v2, FACT-Lym en EQ-VAS
- Evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van beide behandelarmen in histologische subgroepen (DLBCL, NOS, FL3B, andere) en moleculaire subgroepen (bijvoorbeeld GCB, ABC, andere): door middel van Event Free Survival, Overall Survival en AEs.
- Karakterisering van de in vivo cellulaire kinetiek van de tisagenlecleucel getransduceerde cellen in de doelweefsels (bloed, beenmerg, cerebrale spinale vloeistof en andere weefsels, indien beschikbaar), gemeten met qPCR samengevat door klinische respons bij patiënten die tisagenlecleucel ontvangen in arm A of na crossover: Samenvatting van qPCR-gedetectedeerde tisagenlecleucel-transgenconcentraties in perifeer bloed en beenmerg (en ander weefsel, indien beschikbaar) en cellulaire kinetische parameters van perifere bloedprofielmonsters op tijdstip en klinische responsstatus
- Karakteriseren van de incidentie en prevalentie van immunogeniciteit van tisagenlecleucel (humoraal en cellulair) en de impact op cellulaire kinetiek en werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die tisagenlecleucel ontvangen in arm A of na crossover: Samenvatting van de reeds bestaande en door de behandeling

geïnduceerde immunogeniciteit (cellulair en humoraal) van tisagenlecleucel.

Niveaus van reeds bestaande en door behandeling geïnduceerde immunogeniciteit.

Cellulaire kinetische parameters, concentratie-tijdprofiel volgens

immunogeniciteitscategorie (positief / negatief) en werkzaamheid (respons van maand 3)

- Om de aanwezigheid van Replication Combinant Lentivirus (RCL) te beoordelen bij patiënten die tisagenlecleucel ontvangen: RCL by VSV-qPCR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin lymfoom (NHL) bestaat uit een heterogene groep maligniteiten. In de in de Verenigde Staten (VS) zijn er in 2017 72.240 nieuwe gevallen en 20.140 sterfgevallen (Siegel et al 2017). In Europa waren er voor 2012 naar schatting 93.500 nieuwe gevallen en 37.800 sterfgevallen door NHL (Ferlay et al 2015).

Tisagenlecleucel (CART-19) is een CAR-T-cel van de tweede generatie. Tisagenlecleucel is een product gemaakt van autologe T-cellen die ex vivo genetisch zijn gemodificeerd om CD19 op het oppervlak van B-cellen te herkennen. Recente klinische onderzoeken met tisagenlecleucel in r/r CLL, r/r ALL en r/r B-cellymfomen hebben aangetoond dat tisagenlecleucel een veelbelovende en duurzame anti-tumor werkzaamheid heeft (Porter et al 2011, Grupp et al 2013, Maude et al 2014, Schuster et al 2017). Bijgevolg lijkt tisagenlecleucel een therapeutikum te zijn alternatief voor patiënten met B-cel maligniteiten (inclusief DLBCL) die ongevoelig zijn voor de huidige therapieën.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508343-48-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om de behandelstrategie van tisagenlecleucel te vergelijken met de Standard of Care-behandeling met betrekking tot het uitstellen van ziekteprogressie/stabiele ziekte op of na de week 12 beoordeling of sterftegeval op elk moment.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de tisagenlecleucel-behandelstrategie wordt vergeleken met de SOC-behandelstrategie bij volwassen patiënten met agressieve B-cel-NHL na falen van eerstelijns immunochemotherapie van met rituximab en anthracycline. Het falen van eerstelijns therapie wordt gedefinieerd als refractorisch (gebrek aan respons of progressie tijdens therapie) of recidief/progressie binnen 365 dagen na de laatste dosis eerstelijnsbehandeling (bij patiënten die Complete Respons hebben bereikt bij de eerstelijnsbehandeling). Gescreende patiënten zullen niet-gemobiliseerde leukaferese voor autologe T-celverzameling ondergaan na het verkrijgen van geïnformeerde toestemming (Tenzij er in het verleden al T-cellen zijn afgenomen en beschikbaar zijn voor gebruik) . Patiënten worden 1:1 gerandomiseer in arm A (tisagenlecleucel) of arm B (Standard of Care). Patiënten die in arm B zitten, kunnen bij een Stable Disease of Progressive Disease response na 12 weken behandeling overgaan naar behandeling in arm A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in Arm A krijgen tisagenlecleucel, en patiënten in Arm B worden behandeld volgens Standard of Care, en kunnen kiezen uit de volgende behandelingen: R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx. Patiënten die in arm B zitten en niet voldoende reageren op hun behandeling om over te gaan tot een stamceltransplantatie, kunnen overgaan op een andere immuno-chemotherapie. Dit is afhankelijk van de beslissing van de onderzoeksarts. Patiënten die niet langer in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie (bijv. door bijwerkingen, slechte tolerantie, verslechtering in functioneren) na 2 cycli immuno-chemotherapie, kunnen overgaan op een behandeling met medicatie (ibrutinib of lenalidomide). Patiënten die een Complete respons of Partial Respons hebben na 2 cycli standaard immuno-chemotherapie of een behandeling met medicatie, krijgen een hoge dosis chemotherapie en een autologe stamceltransplantatie.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: er kunnen bijwerkingen voorkomen na tisagenlecleucel infusie, na de leukaferese procedure, chemotherapie om lymfocyten te verminderen, en na onderzoeksprocedures zoals beenmergpunctie, PET-CT scan, MUGA, bloedafname, tumorbiopsie, en lumbaalpunctie.

Belasting Arm A: Leukaferese, eventuele overbruggingschemotherapie, chemotherapie om lymfocyten te verlagen, eenmalige infusie van tisagenlecleucel, mogelijke opname in het ziekenhuis D1 - D21 (afhankelijk van medische conditie), 8 controles in de eerste 28 dagen na tisagenlecleucel infuus, en 12 bezoeken daarna.

Lichamelijk onderzoek: 12x

Bloedonderzoek: gemiddeld 45ml, maximaal 67.5 ml per visite.

Chemo om lymfocyten in de patiënt te verminderen: 1 keer (3 tot 7 dagen

voorafgaand aan infusie tisagenlecleucel)

CT/MRI: maand 9, maand 12, maand 18, maand 24, maand 36, maand 48, maand 60.

CT/MRI hersenen: indien klinisch geïndiceerd

PET-CT: screening, week 6, week 12 en maand 6

MUGA/Echo: screening en indien klinisch geïndiceerd

ECG: screening en dag infusie en indien klinisch geïndiceerd

Beenmergbipt: screening en week 12 daarna indien er een compleet response wordt bereikt en er bij screening de ziekte in het beenmerg zat

Lumbale punctie: screening en daarna indien klinisch geïndiceerd

Tumor bipt: screening, week 12 en daarna indien klinisch geïndiceerd

Vragenlijsten: 13x

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

Belasting Arm B: Leukaferese, standard of care chemotherapie, patiënten die reageren krijgen een hoge dosis chemotherapie, gevolgd met een stamceltransplantatie (indien dit gezien wordt als de beste behandeloptie), 16 ziekenhuis bezoeken in totaal.

Lichamelijk onderzoek: 20x

Bloedonderzoek: gemiddeld 45ml, maximaal 67.5 ml per visite.

CT/MRI: maand 9, maand 12, maand 18, maand 24, maand 36, maand 48, maand 60.

CT/MRI hersenen: indien klinisch geïndiceerd

PET-CT: screening, week 6, week 12 en maand 6

MUGA/Echo: screening, daarna indien klinisch geïndiceerd en bij de crossover visite

ECG: screening, daarna indien klinisch geïndiceerd en bij de crossover visite

Beenmergbipt: screening en daarna indien er een compleet response wordt bereikt en er bij screening de ziekte in het beenmerg zat

Lumbale punctie: screening en daarna indien klinisch geïndiceerd

Tumor bipt: screening

Vragenlijsten: 12x

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

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

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bevestigde (door lokale histopathologische beoordeling), agressieve B-cel NHL bij terugval/progressie of PR na eerstelijnsbehandeling.
2. Terugval of progressie binnen 365 dagen na de laatste dosis van een anti-CD20 antilichaam en anthracycline met eerstelijns immunochemotherapie of refractair (geen CR bereikt hebben).
3. Patiënt die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (HSCT) volgens de beoordeling van de onderzoeker.
4. Ziekte die zowel actief is op de PET-scan (Deauville-score van 4 of 5) als meetbaar op de CT-scan, gedefinieerd als:
 - a. Nodulaire laesies: > 15 mm op de lange as, ongeacht de lengte van de korte as, en/of
 - b. Extranodulaire laesies: > 10 mm lang EN kortste as
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status van 0 of 1
6. Adequate orgaanfuncties
7. Moet een leukaferesemateriaal van niet-gemobiliseerde cellen beschikbaar hebben voor productie van tisagenlecleucel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een eerdere behandeling met een anti-CD19-therapie, adaptieve T-celtherapie of een ander gentherapieproduct
2. Behandeling met een systemische tweedelijns antikankertherapie voor lymfoma voorafgaand aan randomisatie. Alleen steroïden en lokale bestraling zijn toegestaan voor ziektebestrijding.
3. Actieve betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) veroorzaakt door de lymfom is uitgesloten, behalve als de betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel effectief is behandeld en de lokale behandeling >4 weken vóór randomisatie plaatsvond
4. Een eerdere allogene Stamceltransplantatie
5. Een klinisch significant actieve infectie
6. Cardiovasculaire aandoeningen (zie pagina 31 van het protocol voor specificaties)
7. Patiënten met een actieve neurologische auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijv. Guillain-Barré-syndroom (GBS), Amyotrofische laterale sclerose (ALS)) en klinisch significant actieve cerebrovasculaire aandoeningen (bijv. hersenoedeem, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-11-2019
Aantal proefpersonen:	12

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:	19-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den 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:	20-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-03-2020
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:	16-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2020
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:	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:	10-02-2021
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:	01-03-2021
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)
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2023
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
CTIS	CTIS2023-508343-48-00
EudraCT	EUCTR2016-002966-29-NL
CCMO	NL66861.000.18