

Een open-label fase 1/2-multicenter-onderzoek met één groep en meerdere cohorten voor het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van JCAR017 bij pediatrische proefpersonen met recidiverende/refractaire (r/r) acute lymfatische B-celleukemie (B-ALL) en non-Hodgkin-B-cellymfoom (B-NHL) (TRANSCEND PEDALL)

Gepubliceerd: 08-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Fase 1---:Vaststellen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van JCAR017 bij pediatrische proefpersonen met CD19+ r/r B-ALL.Fase 2:Evalueren van de volgende werkzaamheidseindpunten van de in fase 1 vastgestelde RP2D van JCAR017, in de volgende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48667

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0451-0335

JCAR017-BCM-004

TRANSCEND PEDALL

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

gerecidiveerd/refractair B-cel acute lymfoblastische leukemie en B-cel non-Hodgkin lymfoom

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: Fase 1/2, in kinderen, JCAR017, r/r B-ALL and B-NHL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

Aanbevolen fase 2-dosis (RP2D). Vaststellen van de farmacokinetiek (PK) en het aantal proefpersonen dat een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) ondervindt.

Fase 2 - cohort 1

(recidiverende/refractaire [r/r], acute lymfatische B-celleukemie [B-ALL]):

Algeheel responspercentage (ORR). Percentage van de proefpersonen dat een bevestigde complete respons (CR) of een complete respons met incompleet herstel van het bloedbeeld (CRi) bereikt

Fase 2 - cohort 2

(MRD+ BALL): Percentage minimale residuale ziekte (MRD)-negatief (MRD-).

Percentage van de proefpersonen dat *bevestigd MRD-negatief* bereikt

Fase 2 - cohort 3

(r/r non-Hodgkin-B-cellymfoom [B-NHL]): Algeheel responspercentage (ORR).

Percentage van de proefpersonen dat een CR of een partiële respons (PR) bereikt

Secundaire uitkomstmaten

1. Veiligheid - type, frequentie en ernst van bijwerkingen (AE's), met inbegrip van ernstige bijwerkingen (SAE's) en afwijkende waarden bij

laboratoriumonderzoek

2. Haalbaarheid van de vervaardiging van JCAR017 (alleen fase 1) - percentage JCAR017-product dat met succes is gegenereerd

3. Algeheel responspercentage (ORR) bij de niet-geselecteerde dosis van fase 1 - percentage van de proefpersonen dat een bevestigde CR of CRi bereikt

4. Duur van de respons (DOR) - tijd vanaf de eerste respons tot progressieve ziekte (PD), ziekterugval of overlijden door welke oorzaak ook, al naar gelang wat zich het eerste voordoet

5. Terugvalvrije overleving (RFS) - tijd vanaf de eerste respons tot documentatie van PD, ziekterugval of overlijden door welke oorzaak ook, al naar gelang wat zich het eerste voordoet

6. Best overall response (BOR)

7. Voorvalvrije overleving (EFS) - tijd vanaf infusie van JCAR017 tot PD, ziekterugval, begin van een nieuwe behandeling tegen kanker of overlijden door welke oorzaak ook, al naar gelang wat zich het eerste voordoet

8. Algehele overleving (OS) - tijd vanaf infusie van JCAR017 tot tijd van overlijden door welke oorzaak ook

9. MRD-responspercentage (alleen niet-geselecteerde RP2D-cohort in fase 1 en cohort 1 in fase 2) - percentage van de proefpersonen dat een CR of CRi en MRD-negatief beenmerg bereikt

10. Percentage hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) na respons op infusie van JCAR017 - percentage van de proefpersonen dat na infusie van JCAR017 een respons bereikt en vervolgens verder gaat met HSCT

11. Farmacokinetiek (PK) - Maximumconcentratie (C_{max}), tijd tot piekconcentratie (T_{max}), oppervlakte onder de curve (AUC), inclusief maximale expansie en duur van persistentie van JCAR017

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

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 is een lid van de immunoglobulinesuperfamilie en werkt als een positieve regulator van de B-celreceptor door de signaleringsdrempel voor B-celactivering te verlagen. CD19 is een aantrekkelijk therapeutisch doelwit omdat het tot expressie komt op de meeste B-celmaligniteiten, waaronder 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-celijn. Verder wordt CD19 niet afgegeven naar de bloedcirculatie, wat zorgt voor een beperking van ongewenste bijwerkingen.

Op CD19 gerichte chimere antigeenreceptoren

CD19-specifieke CAR's worden gegenereerd door middel van de fusie van een variabel fragment van enkelvoudige keten (scFv), afgeleid van een anti-CD19-monoklonaal antilichaam (mAb), met een intracellulair signaleringsdomein.

Expressie van de op CD19 gerichte CAR in autologe T-cellen wordt tot stand gebracht door middel van ex vivo transductie met gebruikmaking van een recombinante retrovirale of lentivirale vector. De CAR komt tot expressie op het T-celoppervlak en laat de getransfecteerde T-cellen zich richten op CD19 tot expressie brengende lymfoomcellen, leidend tot CD19-specifieke tumorcelherkenning, lysis, cytokineafscheiding en T-celproliferatie. In klinische onderzoeken hebben op CD19 gerichte CAR's een hoopgevende activiteit laten zien bij volwassen en pediatrische proefpersonen met r/r B-ALL en B-NHL.

CD19-CAR-T-celtherapie is een effectieve adoptieve celbehandeling en heeft de capaciteit om chemo-refractaire B-celleukemie en -lymfoom te overwinnen, zoals aangetoond in het klinische onderzoek ELIANA en door de recente goedkeuring van Kymriah in de VS.

Onderzoeksmiddel JCAR017

Het uiteindelijke onderzoeksmiddel JCAR017 dat in dit onderzoek wordt geëvalueerd, omvat twee individueel geformuleerde, --- suspensies van CD4+ CAR+ en CD8+ CAR+ T cellen in medium dat dimethylsulfoxide (DMSO) bevat, die afzonderlijk worden ontdooid en geïnfundeerd. JCAR017 wordt toegediend door middel van IV infusie.

De CD19-specifieke CAR en ingekorte humane epidermale groeifactor-receptor (EGFRt) worden ex vivo in autologe CD8+ en CD4+ T cellen ingebracht met behulp van een replicatie-incompetente, zelfinactiverende lentivirale vector. De CD19-specifieke CAR omvat een scFv-bindingsdomein, afgeleid van een muizen-CD19-specifiek monoklonaal antilichaam (mAb; FMC63), en 4-1BB- en CD3*-ketensignaleringsdomeinen. Het EGFRt-eiwit komt tot expressie als een afzonderlijk celoppervlakte-eiwit voor het volgen van cellen.

Raadpleeg de Brochure van de onderzoeker (IB) voor gedetailleerde informatie

over de/het beschikbare farmacologie, toxicologie, geneesmiddelmetabolisme, klinische onderzoeken en profiel van bijwerkingen (AE's) van het onderzoeksproduct (IP).

Doel van het onderzoek

Fase 1---:

Vaststellen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van JCAR017 bij pediatrische proefpersonen met CD19+ r/r B-ALL.

Fase 2:

Evalueren van de volgende werkzaamheidseindpunten van de in fase 1 vastgestelde RP2D van JCAR017, in de volgende drie ziektecohorten:

- Cohort 1 (r/r B-ALL): Algeheel responspercentage (ORR), gedefinieerd als het gedeelte van de proefpersonen met een complete respons (CR) of een complete respons met incompleet herstel van het bloedbeeld (CRi) op dag 28, die op dag 56 moet worden bevestigd
- Cohort 2 (MRD [minimale residuale ziekte]-positieve [MRD+] B-ALL): Percentage MRD-negatief gedefinieerd als het gedeelte van de proefpersonen met een negatieve MRD (MRD-)-respons op dag 28, die op dag 56 moet worden bevestigd
- Cohort 3 (r/r B-NHL [DGBCL, BL of PMBCL]): ORR gedefinieerd als het gedeelte van de proefpersonen met een CR of partiële respons (PR) op dag 28

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 1/2-onderzoek met één groep en meerdere cohorten waarin in fase 1 het mTPI 2 model voor dosisesescalatie is geïntegreerd en in Fase 2 Simon's optimale opzet met twee stadia om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van JCAR017 bij pediatrische proefpersonen met CD19+ r/r B-ALL en B-NHL---.

Fase 1

Er worden maximaal 5 dosisniveaus JCAR17 beoordeeld.

Inschrijving begint bij pediatrische proefpersonen met r/r B-ALL op dosisniveau 1 (DN1) van $0,05 \times 10^6$ chimere antigenreceptor (CAR)+ T-cellen/kg (maximaal DN1 van 5×10^6 JCAR017 CAR+ T-cellen [niet aangepast aan gewicht]). Na bevestiging van de veiligheid en verdraagbaarheid van deze dosis worden er meer proefpersonen ingeschreven op hogere dosis/doses (maximaal $0,75 \times 10^6$ CAR+ T-cellen [niet aangepast aan gewicht]) om de RP2D vast te stellen.

Dosisescalatie/de-escalatie geschiedt volgens een algoritme met een waarschijnlijkheidsinterval voor toxiciteit (mTPI-2) met een beoogd percentage dosisbeperkende toxiciteit (DLT) van 30% en een gelijkwaardigheidsinterval van 25% tot 30%. Een dosisniveau wordt als onveilig beschouwd (er worden geen extra pediatrische proefpersonen meer op dat dosisniveau ingeschreven) als het naar

schatting 95% of meer kans heeft om het beoogde percentage DLT van 30% te overschrijden (d.w.z. $P(DLT > 30\% | \text{gegevens}) > 95\%$) met ten minste 3 pediatrische proefpersonen die op dat dosisniveau behandeld zijn. Een dosisniveau mag pas als veilig volgens het mTPI-2-algoritme aangemerkt worden als ten minste 3 DLT-evalueerbare pediatrische proefpersonen de DLT-periode voltooid hebben en het niveau als veilig ingeschat wordt.

Na selectie van de RP2D voor JCAR017 worden er meer proefpersonen ingeschreven totdat er minimaal 10 pediatrische proefpersonen op de vastgestelde RP2D behandeld worden. Het totaal aantal pediatrische proefpersonen dat ingeschreven en behandeld wordt, hangt af van het aantal geteste dosisniveaus en het aantal DLT*s dat per dosisniveau waargenomen wordt.

Een Beoordelingscommissie voor de veiligheid komt tijdens fase 1 regelmatig bijeen om de DLT*s te beoordelen en een dosis voor fase 2 aan te bevelen aan de hand van een geïntegreerde beoordeling van de veiligheid, farmacokinetische (PK) gegevens en voorlopige werkzaamheidsgegevens van ten minste 10 pediatrische proefpersonen die met de RP2D zijn behandeld. Ook kan overwogen worden het bereide product JCAR017 te analyseren.

Fase 2

Er worden maximaal 71 voor het primaire eindpunt evalueerbare pediatrische proefpersonen (< 18 jaar) in een van de ondergenoemde 3 cohorten met de RP2D behandeld. De steekproefgrootte voor cohort 1 en 2 wordt berekend volgens Simons optimale model in twee stadia en wordt gebaseerd op de primaire eindpunten ORR (cohort 1 en 3) en het percentage MRD-negatief (cohort 2). De 10 of meer pediatrische proefpersonen die in fase 1 met de RP2D zijn behandeld, maken deel uit van de steekproefgrootte (d.w.z. cohort 1 en cohort 2). Volgens het protocol is het in fase 2 de bedoeling 81 voor het primaire eindpunt evalueerbare pediatrische proefpersonen te behandelen, mits evaluatie van de resultaten na voltooiing van de eerste fase van de studie dit in elk cohort toelaat.

- Cohort 1: 48 evalueerbare pediatrische proefpersonen met r/r B-ALL (13 proefpersonen in stadium 1 en 35 proefpersonen in stadium 2)
- Cohort 2: 23 evalueerbare pediatrische proefpersonen met MRD+ B-ALL (9 proefpersonen in stadium 1 en 14 proefpersonen in stadium 2)
- Cohort 3: 10 evalueerbare pediatrische proefpersonen met r/r B-NHL (DGBCL, BL of PMBCL) (vanwege het uiterst lage incidentiecijfer en dus de naar verwachting geringe toename van het aantal proefpersonen, is er geen formele steekproefgrootte voor deze groep).

Celgane kan ervoor kiezen de vastgestelde RP2D bij nog eens maximaal 20 B-ALL-proefpersonen tussen de 18 en 25 jaar te testen in een optioneel fase 2-cohort, indien er na overleg met de Beoordelingscommissie voor de veiligheid een zodanig risico-/voordelenprofiel is vastgesteld dat een dergelijke verkenning gerechtvaardigd is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na opname in het onderzoek zal bij iedere proefpersoon een niet-gestimuleerde

leukafereseafname plaatsvinden ter verkrijging van een toereikende hoeveelheid perifere mononucleaire bloedcellen (PMBC's) voor de productie van het onderzoeksproduct (IP) JCAR017. Proefpersonen krijgen 3 dagen fludarabine intraveneus (IV) (30 mg/m²) en cyclofosfamide IV (300 mg/m²) voor chemotherapie voor LD. Twee tot 7 dagen na voltooiing van de chemotherapie voor LD zal JCAR017 als een enkelvoudige dosis op dag 1 worden toegediend door middel van IV infusie. Het uiteindelijke geneesmiddelpaak JCAR017 bestaat uit twee individueel geformuleerde, bevroren suspensies van CD4+ CAR+ en CD8+ CAR+ T cellen die in een verhouding van 1:1 worden toegediend in een formulering met dimethylsulfoxide (DMSO). In fase 1 worden er maximaal 5 dosisniveaus JCAR17 beoordeeld. Het eerste dosisniveau is 0,05x10⁶ CAR+ T-cellen/kg (maximumdosis van 5x10⁶ JCAR017 CAR+ T-cellen [niet aangepast aan gewicht]). De aangemerkte RP2D wordt in fase 2 toegepast. JCAR017-dosering wordt voor alle dosisniveaus gelimiteerd op 100 kg.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek brengt risico's met zich mee door de onderzoeksprocedures, de behandeling met chemotherapie voor lymfocytendepletie en de behandeling met JCAR017. De twee meest significante bijwerkingen die zijn waargenomen met genetisch gemodificeerde T-cellen in eerder onderzoek, zijn cytokineafgiftesyndroom (CRS) en neurologische toxiciteit.

Deelname aan het onderzoek betekent ook extra tijd van proefpersonen (maximaal 24 bezoeken aan het ziekenhuis), extra of langere ziekenhuisopnamen, aanvullende tests en instructies die moeten worden opgevolgd.

Hoewel de risico's voor de deelnemende proefpersonen aanzienlijk zijn, zijn ze aanvaardbaar wanneer ze worden afgewogen tegen de verwachte werkzaamheid van JCAR017 in deze ziektepopulatie, mits deze proefpersonen nauwkeurig klinisch worden gecontroleerd.

JCAR017 biedt de patiënten mogelijk een aanzienlijke klinische activiteit. Huidige klinische onderzoeken (in klinische onderzoeken van op CD19 gerichte CAR's) hebben een hoopgevende activiteit laten zien bij volwassen en pediatrie proefpersonen met r/r acute lymfatische B-celleukemie (ALL) en B-cel-NHL. Het remissiepercentage bij met JCAR017 behandelde proefpersonen verbeterde in aanzienlijke mate, in vergelijking met historische gegevens. Daarom kan JCAR017 de gelegenheid bieden om de percentages en de duur van remissies te verhogen, wat mogelijk leidt tot een verlengde overleving voor een populatie met, historisch gezien, slechte klinische uitkomsten. Thans beschikbare behandelingen hebben een beperkte activiteit.

Ondanks recente ontwikkelingen in de behandeling van B-celmaligniteiten hebben vele patiënten een terugval of refractaire ziekte, en blijven ze met de huidige behandelingsopties ongeneesbaar. Er zijn daarom dringend nieuwe behandelingen nodig.

Concluderend, het huidige baten/risicoprofiel van JCAR017 na toediening van de

chemotherapie voor lymfocytendepletie wordt in het voorgestelde klinische onderzoek aanvaardbaar geacht, gegeven de mogelijkheid van een duurzame remissie, het in het algemeen beheersbare veiligheidsprofiel en het plan voor risicoverlaging van mogelijke veiligheidsproblemen in verband met de toediening van JCAR017, met inbegrip van routinepraktijken voor bewaking van de veiligheid in het onderzoek.

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

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)

1. Fase 1: Betrokkene <18 jaar oud en weegt ≥ 6 kg op het moment van ondertekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) / geïnformeerde instemmingsformulier (IAF). Fase 2: Onderwerp ≤ 25 jaar oud en weegt ≥ 6 kg op het moment van ondertekenen van de ICF / IAF.

2. De proefpersoon (indien van toepassing: ouder/wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt) moet, voorafgaand aan de uitvoering van onderzoeksgerelateerde beoordelingen/procedures, het ICF/IAF begrijpen en er vrijwillig mee akkoord gaan.

3. De proefpersoon is bereid en in staat zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en andere vereisten van het protocol.

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

5. Aanwijzingen voor CD19-expressie aan de hand van flowcytometrie (perifeer bloed of beenmerg) of immunohistochemie (beenmergbiopsie).

6. De proefpersoon heeft een Karnofsky-score van ≥ 50 (proefpersonen ≥ 16 jaar oud) of een Lansky-score ≥ 50 (proefpersonen < 16 jaar oud).

7. Diagnose van B-cel ALL of B-cel NHL zoals hieronder gedefinieerd: Fase 1:

Fase 1: Proefpersonen met r/r B-ALL, gedefinieerd als morfologische aanwijzingen voor ziekte in BM (5% of meer lymfoblasten aan de hand van morfologie) en een van het volgende: Eerste of verdere beenmergterugval of Elke beenmergterugval na allogene HSCT, of Primair refractair, gedefinieerd als het niet bereiken van een CR of een CRi na 2 of meer afzonderlijke inductieregimes (of chemo-refractair, gedefinieerd als het niet bereiken van CR/CRi na 1 cyclus standaardchemotherapie voor recidiverende leukemie), of Niet in aanmerking komend voor allogene HSCT. --

Fase 2: Proefpersonen met één of meer van het volgende:, Cohort 1: r/r B-ALL, gedefinieerd als morfologische aanwijzingen voor ziekte in BM (5% of meer lymfoblasten aan de hand van morfologie) en: Eerste of verdere beenmergterugval, of Elke beenmergterugval na allogene HSCT, of Primair refractair, gedefinieerd als het niet bereiken van een CR of een CRi na 2 of meer afzonderlijke inductieregimes (of chemo-refractair, gedefinieerd als het niet bereiken van CR/CRi na 1 cyclus standaardchemotherapie voor recidiverende leukemie), of Niet in aanmerking komend voor allogene HSCT.

Cohort 2: MRD+ B-ALL, gedefinieerd als: $< 5\%$ lymfoblasten aan de hand van morfologie met MRD gedetecteerd met behulp van een gevalideerde test bij een frequentie van 1×10^{-4} of hoger in BM-cellen. Patiënten die in aanmerking komen voor inschrijving in Cohort 2 zijn die met MRD-positieve morfologische CR2 na re-inductie wanneer deze personen eerder een vroege terugval (< 36 maanden) na eerstelijns chemotherapie hadden meegemaakt. Onderwerpen die in MRD + morfologische CR3 en hoger zijn, ongeacht de tijd om in eerdere regels terug te vallen, komen ook in aanmerking.

Patiënten die bij screening een morfologische terugval hebben (r / r B-ALL) en MRD + worden na bruggenchemotherapie komen ook in aanmerking voor behandeling

in Cohort 2.

Cohort 3: r/r B-NHL (DLBCL, BL of PMBCL), gedefinieerd als Meetbare ziekte na 1 of meer chemotherapielijnen en/of mislukte HSCT of niet in aanmerking komend voor HSCT. Opmerking: B-NHL-patiënten met betrokkenheid van secundair CZS-lymfoom komen in aanmerking, maar bij de selectie van onderwerpen moet rekening worden gehouden met klinische risicofactoren voor ernstige neurologische bijwerkingen en alternatieve behandelingsopties. Proefpersonen mogen alleen worden ingeschreven als de onderzoeker van mening is dat het potentiële voordeel opweegt tegen het risico voor de proefpersoon.

8. Proefpersonen met Philadelphia-chromosoompositieve ALL komen in aanmerking als ze intolerant zijn voor tyrosinekinaseremmer (TKI)-therapie of als bij hen één of meer therapielijnen met TKI zijn mislukt, of als TKI-therapie gecontra-indiceerd is.

9. Adequate orgaanfunctie, gedefinieerd als: Adequate BM-functie ten aanzien van behandeling met chemotherapie voor lymfocytendepletie naar het oordeel van de onderzoeker. Proefpersonen met adequate nierfunctie, die wordt gedefinieerd als: Subjecten die niet aan de criteria voldoen, maar die een creatinineklaring of een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) hebben van radio-isotoop, > 70 ml/min/1,73 m² komen in aanmerking. Alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) en totale bilirubine $< 2,0$ mg/dl (of $< 3,0$ mg/dl voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert of leukemische / lymfomateuze infiltratie van de lever). Adequate longfunctie, gedefinieerd als $\leq$ graad 1 dyspnoe volgens de Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) en zuurstofverzadiging (SaO₂) $\geq 92\%$ in kamerlucht. Adequate hartfunctie, gedefinieerd als een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) $\geq 40\%$, bepaald door middel van een echocardiogram (ECHO) of MUGA scan ('multigated acquisition' scan), binnen 4 weken voorafgaand aan leukaferese.

10. Adequate vaattoegang voor de leukafereseprocedure.

11. Proefpersonen moeten ermee instemmen geen bloed, organen, sperma of eicellen te doneren voor gebruik bij andere mensen gedurende ten minste 1 jaar na LD-chemotherapie. Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens om aanbevelingen te doen met betrekking tot de duur van onthouding van weefseldonatie na behandeling met JCAR017. Daarom mogen proefpersonen die met JCAR017 worden behandeld geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie.

Zie protocol voor meer inclusie criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit die niet in remissie is geweest gedurende ten minste 2 jaar voorafgaand aan het begin van deelname., 5. Proefpersonen die eerder een op CD19 gerichte therapie hebben gekregen, moeten sinds het voltooien van de eerdere op CD19 gerichte therapie een bevestigde CD19-positieve ziekte hebben., 6. Eerdere therapie met CAR-T-cellen of andere therapie met genetisch gemodificeerde T-cellen., 7. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van of actieve infectie met hepatitis B-virus, hepatitis C-virus of humaan immunodeficiëntievirus (hiv)., 8. 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., 9. Aanwezigheid van acute of chronische 'graft versus host' (GVH) ziekte., 10. De proefpersoon heeft actieve auto immuunziekte waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is., 11. De proefpersoon heeft hartaandoeningen (CTCAE versie 4.03 graad 3 of 4) binnen de afgelopen 6 maanden., 12. De proefpersoon heeft een bijkomend genetisch syndroom, met uitzondering van het Down-syndroom., 13. De proefpersoon heeft actieve CZS-ziekte en een ernstige neurologische achteruitgang. Proefpersonen met CZS-2- of CZS-3-betrokkenheid komen in aanmerking, mits ze asymptomatisch zijn en geen ernstige neurologische achteruitgang hebben, en mits, naar het oordeel van de onderzoeker. --- 14. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het CZS ---- 15. De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding., 16. De proefpersoon heeft het volgende gebruikt:

Therapeutische doses corticosteroiden (gedefinieerd als > 0.4 mg [max]) binnen 7 dagen voorafgaand aan leukaferese of 72 uur voorafgaand aan infusie van JCAR017. Fysiologisch vervangende, topische en geïnhaleerde steroïden zijn wel toegestaan.

Een lage dosis chemotherapie (bijv. vincristine, rituximab, cyclofosfamide $\leq$ 300 mg/m²) toegediend na leukaferese om de ziekte onder controle te houden, moet $\geq$ 7 dagen voorafgaand aan de chemotherapie voor lymfocytendepletie worden gestaakt.

Cytotoxische chemotherapeutica die niet worden beschouwd als lymfotoxisch (zie hieronder) binnen 1 week voorafgaand aan leukaferese. Orale middelen tegen kanker, --- , zijn toegestaan als er voorafgaand aan de leukaferese ten minste 3 halfwaardetijden zijn verstreken.

Lymfotoxische chemotherapeutica (bijv. cyclofosfamide, ifosfamide, bendamustine) binnen 2 weken voorafgaand aan leukaferese.

Experimentele middelen binnen 4 weken voorafgaand aan leukaferese, tenzij er geen respons of PD 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 PD hebben in bestraalde laesies of moeten nog andere niet bestraalde laesies hebben om in aanmerking te komen voor deelname. Bestraling van een enkelvoudige laesie, mits er nog andere niet bestraalde, meetbare laesies aanwezig zijn, is toegestaan tot 2 weken voorafgaand aan leukaferese.

Allogene HSCT binnen 90 dagen voorafgaand aan de leukaferese. 17. Tumorinvasie van veneuze of arteriële bloedvaten (alleen B-NHL-proefpersonen)

18. Diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (PE) binnen 3 maanden voorafgaand aan leukaferese. Personen met DVT of PE die langer dan 3 maanden voorafgaand aan leukaferese plaatsvonden en die nog steeds therapeutische niveaus van antistollingstherapie nodig hebben, zijn ook uitgesloten.

19. Bestaan van CD19-negatieve kloon (en) van leukemiecellen.

Onderzoekopzet

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:	09-12-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2020

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: 27-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

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: 15-10-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
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:	26-05-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2018-001246-34-NL

NCT03743246;U1111-1220-3324

NL66379.000.18