

Een fase 1/2 dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van anti-CD7 allogene CAR-T-cellen (WU-CART-007) bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire acute lymfatische T-celleukemie (T-ALL)/lymfoblastoom (LBL)

Gepubliceerd: 21-12-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelen • Karakteriseren van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (DLT), en maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) (als er geen MTD is gedefinieerd) en definieer de aanbevolen dosis voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53869

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WU-CART-007

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

T-celleukemie (T-ALL)/lymfoblastoom (LBL)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wugen, Inc.
Overige ondersteuning: Wugen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische T-celleukemie (T-ALL) of lymfoblastoom (LBL), CAR-T cel behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelen

- Karakteriseren van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (DLT),
en maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) (als er geen MTD is gedefinieerd) en definieer de aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van WU-CART-007 in T-ALL/LBL (fase 1).
- Om de voorlopige antitumoractiviteit te onderzoeken, zoals gemeten aan de hand van objectief responspercentage (ORR) van WU-CART-007 bij recidiverende/refractaire (R/R) T-ALL/LBL-patiënten (fase 2).
ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten dat CR), CRh, CRi, morfologische leukemievrije toestand (MLFS) en partiële respons (PR) bereikt bij patiënten met alleen EMD (fase 2).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Om het volledige remissiepercentage (CRR) van WU-CART-007 te onderzoeken bij R/R T-ALL/LBL-patiënten. CRR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten die een volledige remissie (CR) + CR met gedeeltelijke hematologische bereiken herstel (CRh) + CR met onvolledig hematologisch herstel (CRi).
- Om de duur van de respons (DOR) van WU-CART-007 te onderzoeken in R/R T-ALL/LBL-patiënten.
- Om het voorlopige effect op totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) te onderzoeken
- Het evalueren van de voorlopige antitumoractiviteit zoals gemeten aan de hand van het CR-percentage, gedefinieerd als het percentage patiënten dat een CR bereikt
- Het bepalen van de mate van succesvolle overgang naar hematopoëtische celtransplantatie (HCT) bij daarvoor in aanmerking komende patiënten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De patiëntenpopulatie zal bestaan **uit volwassenen en adolescenten met R/R T-ALL/LBL.

CD7+ve T-ALL/LBL vertegenwoordigt een belangrijke on vervulde medische behoefte, vooral voor die patiënten die terugvallen waar momenteel geen effectieve of gerichte therapieën voor bestaan. De beschikbaarheid van kant-en-klare CAR-T-therapie kan een voordeel zijn en de vroege ziektesterfte verminderen die gepaard gaat met productievertragingen van autologe CAR-T-therapieën. De beschikbaarheid van een effectieve "kant-en-klare" therapie heeft het potentieel om het aantal vroegtijdige sterfgevallen van patiënten te voorkomen of te verminderen, anders waarschijnlijk als gevolg van de tijd die nodig is om

autologe CAR-T-cellen te verwerken. (p.34, studieprotocol 2.0, 13okt2022)

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Karakteriseren van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (DLT), en maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis (MAD) (als er geen MTD is gedefinieerd) en definieer de aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D) van WU-CART-007 in T-ALL/LBL (fase 1).
- Om de voorlopige antitumoractiviteit te onderzoeken, zoals gemeten aan de hand van het volledige responspercentage (CRR), objectief responspercentage (ORR) en responsduur (DOR) van WU-CART-007 bij recidiverende/refractaire (R/R) T-ALL/LBL-patiënten (fase 2). CRR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten dat een volledige remissie (CR) + CR met gedeeltelijk hematologisch herstel (CRh) + CR met onvolledig hematologisch herstel (CRi) bereikt. ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten dat CR), CRh, CRi, morfologische leukemievrije toestand (MLFS) en partiële respons (PR) bereikt bij patiënten met alleen EMD.

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-human, multicenter, fase 1/2, single-agent studie bij patiënten met R/R T-ALL/T-LBL die andere behandelingsopties hebben opgebruikt, volgens de onderzoeker.

Het onderzoek zal bestaan **uit 2 fasen, Fase 1 en Fase 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

WU-CART-007 is een allogene, broedermoord-resistente genetisch gemodificeerde T-cel getransduceerd met een 2e generatie 4-1BB-CD3z chimere antigeenreceptor (CAR) gericht op humane cluster van differentiatie (CD) 7. Het zal worden geleverd als gecryopreserveerd geneesmiddel in injectieflacons of cryozakken met actief geneesmiddel (CAR+ve [CAR-positieve] T-cellen) en zal intraveneus (IV) worden toegediend als een enkele dosis.

Inschatting van belasting en risico

Cytokine-afgiftesyndroom;

Hemofagocytair lymfohistiocytose (is een ernstige ontsteking die fataal kan zijn en optreedt wanneer uw immuunsysteem overactief wordt;

Neutropenie/aantal neutrofielen verlaagd;

Neurotoxiciteit;

Graft-versus-hostziekte;

Huid: huiduitslag, roodheid van de huid, ernstige blaarvorming;

Maagdarmkanaal: diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, verlamming van de darm, bloeding uit de darm en onvermogen om te eten;
Lever: abnormale levertesten met mogelijke gele verkleuring van de huid en/of ogen en vermoeidheid;
Langdurig laag aantal bloedcellen (pancytopenie);
Risico's van lymfodepletiechemotherapie;
Bijwerkingen van Fludarabine;
Bijwerkingen van Cyclofosfamide;
Bijwerkingen van Cladribine.

Voordelen

- Om het voorlopige effect op totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) te onderzoeken
- Het evalueren van de voorlopige antitumoractiviteit zoals gemeten aan de hand van het CR-percentage, gedefinieerd als het percentage patiënten dat een CR bereikt

Contactpersonen

Publiek

Wugen, Inc.

4260 Forest Park Ave Suite 100
St. Louis MO 63108
US

Wetenschappelijk

Wugen, Inc.

4260 Forest Park Ave Suite 100
St. Louis MO 63108
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bewijs van gerecidiveerde of refractaire T-ALL of T-LBL, zoals gedefinieerd door classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) met beenmerg met $\geq$ 5% lymfoblasten door morfologische beoordeling of bewijs van extramedullaire ziekte bij screening.
- Recidiverende of refractaire ziekte gedefinieerd als ten minste een van de volgende criteria:
 - a. Primair refractair: het niet bereiken van Complete Remissie na inductiechemotherapie, per onderzoeker.
 - b. Early Relapse: recidiverende ziekte binnen 12 maanden na de eerste diagnose.
 - c. Late recidief (recidiverende refractaire ziekte): recidiverende ziekte na 12 maanden na initiële diagnose EN falen van herinductietherapie na recidief van de ziekte.
 - d. Recidiverende of refractaire ziekte na allogene transplantatie, en voldoen aan de volgende criteria:
 - i. Er moet een histologische bevestiging zijn van terugval na HSCT van T-ALL of T-LBL.
 - ii. Allogene HSCT ondergaan >90 dagen voorafgaand aan de inschrijving van een matchgerelateerde of niet-gerelateerde donor, navelstrengbloeddonor, haplo-identieke of autologe stamcellen.
 - iii. Van alle immunosuppressiva gedurende minimaal 2 weken, met uitzondering van fysiologische doses corticosteroïden,
 - iv. Geen voorgeschiedenis van Grade 2 of hoger (volgens Cairo-Bishop) veno-occlusieve ziekte (VOD) of actieve graft-versus-hostziekte (GvHD) (zie uitsluitingscriteria hieronder voor uitzonderingen).
- Adequate nier-, lever-, ademhalings- en cardiovasculaire functie, zoals gedefinieerd in de hoofdtekst van het protocol.
- Levensverwachting >12 weken
- Leeftijd: Onderste leeftijdsgrens van 12 jaar. Adolescenten van 12-17 jaar komen in aanmerking voor inschrijving gebaseerd op:
 - o De aanbeveling en goedkeuring van de DSC na beoordeling van veiligheidsgegevens
 - en klinisch voordeel van eerdere en huidige dosisniveaus.
 - o Overleg met de juiste regelgevende instanties na indiening van

bovengenoemde gegevens.

- ECOG/Karnofsky prestatiestatus 0 of 1 bij screening (volwassenen leeftijd >16) of Lansky prestatiestatus 60 en hoger (adolescenten ≤ 16),
- Mogelijkheid om de aard van dit onderzoek te begrijpen, te voldoen aan protocolvereisten en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven. Voor minderjarigen, de bereidheid van de wettelijke voogd om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven met instemming van de patiënt, indien van toepassing.
- Bereid om deel te nemen aan WUC-007-02 voor follow-up op lange termijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als:

- Ze zijn eerder behandeld met anti-CD7 behandeling.
- Niet hersteld zijn van de effecten van eerdere therapieën.
- Wash-out periode van ten minste 5 halfwaardetijden vanaf de laatste dosis van welke dan ook experimentele therapie voorafgaand aan de screeningperiode.
- Actieve of latente hepatitis B of actieve hepatitis C hebben, ongeacht welke ongecontroleerd is infectie, of onbehandeld HIV-positief.
- Een ernstige actieve infectie heeft op het moment van de behandeling, of een andere ernstige onderliggende medische aandoening die het vermogen van de patiënt een protocolbehandeling krijgen.
- Graad 2 tot 4 acuut of uitgebreid chronisch GvHD hebben waarvoor systemische behandeling nodig is immunosuppressie (steroïden). Graad 1 GvHD niet vereist immunosuppressie is acceptabel en graad 2 huid GvHD indien behandeld met alleen lokale therapie is acceptabel.
- Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden hebben die naleving van het protocol niet mogelijk maken.
- Zwangere of zogende (zogende) vrouwen
- Vereist verboden medicijnen of behandelingen, bijv. steroïden of antineoplastiek agenten (volledig gedefinieerd in Sectie 6.2 criterium # 13).
- Behandeld met anti-T-cel monoklonale antilichamen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-10-2023

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-11-2023
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
Ander register	2021-004324-14
EudraCT	EUCTR2021-004324-14-NL
CCMO	NL83142.000.22