

Fase II onderzoek met in de eerste lijn bij patiënten (kinderen en jongeren) met een hoog risico voorloper B-cel acute lymfatische leukemie die aan het einde van de consolidatiebehandeling een minimale resterende ziekte hebben (CCTL019G2201J)

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508081-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel: - Om de werkzaamheid van tisagenlecleucel therapie te evalueren gemeten aan de hand van de totale overleving (OS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54738

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CASSIOPEIA - CTL019G2201J

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

leukemie, Voorloper B-cel acute lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoog risico BCP-ALL, Minimale restziekte positief, T-Cell therapie, tisagenlecleucel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziektevrije overleving na 5 jaar (bepaald op basis van metingen in perifeer bloed en beenmerg, beoordeling van het centraal zenuwstelsel (symptomen en lumbaalpunctie) en lichamelijk onderzoek).

Secundaire uitkomstmaten

Compleet Response met of zonder volledig herstel van het aantal bloedcellen (jaar 1), algehele overleving, MRD-negatieve Compleet Response met of zonder volledig herstel van het aantal bloedcellen, immunogeniciteit, bijwerkingen, farmacokinetiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Terwijl de 5-jaarsoverleving voor kinderen met nieuw gediagnosticeerde B-cel Acute Lymfatische Leukemie (B-ALL) bijna 90% is (Hunger 2015), is de algehele overleving zeer slecht bij patiënten waarbij B-ALL terugkeert (Nguyen 2008). Daarom is er behoefte aan nieuwe behandelingen bij patiënten met een hoog risico op terugkeer van B-ALL. De reactie van B-ALL op de eerstelijns therapie kan patiënten identificeren met een hoog risico op terugkeer van B-ALL, nadat ze volledig in remissie waren. Een fase 3-studie voor B-ALL patiënten met een

hoog risico, toonde een extreem slechte 5-jaars ziektevrije overleving aan in patiënten met zowel minimale resterende ziekte (MRD) $\geq 0,1\%$ aan het einde van inductie therapie en MRD $\geq 0,01\%$ (MRD-positief) aan het einde van de consolidatie therapie (EOC). Onder de patiënten die een MRD $\geq 0,1\%$ bij EOI en een MRD $\geq 0,01\%$ bij EOC (N = 57) hadden, was de 5-jaars ziektevrije overleving 39%. Dit in vergelijking met een overleving van 79% voor de patiënten met EOI beenmerg MRD $\geq 0,1\%$ en EOC-beenmerg MRD $<0,01\%$ (N = 129) (Borowitz 2015).

In de klinische praktijk wordt tegenwoordig voor EOC MRD-positieve patiënten een intensieve chemotherapie ingezet om een negatieve **MRD te bereiken, gevolgd door allogene stamceltransplantatie. Dit laat slechte resultaten zien bij sommige patiënten met een zeer hoog risico B-ALL (Schultz 2014, Pulsipher 2013). In tegenstelling tot stamceltransplantatie, heeft de behandeling van MRD-positieve patiënten met tisagenlecleucel een hoge kans op een MRD-negatieve remissie en heeft het potentie voor langdurig klinisch voordeel voor de patiënten.

Tisagenlecleucel, dat op de markt gebracht wordt onder de naam Kymriah, is een behandeling waarbij de eigen T-cellen gebruikt worden voor de bestrijding van de B-ALL. T-cellen van een patiënt met B-ALL worden uit het lichaam gehaald (met leukaferese) en genetisch aangepast. Daarna krijgt de patiënt de aangepaste T-cellen weer terug. De aangepaste T-cellen richten zich tegen een eiwit dat CD19 heet en dat in zowel zieke als gezonde B-cellen aanwezig is. Tisagenlecleucel is een uitvinding van de universiteit van Pennsylvania. Novartis heeft de ontwikkeling voltooid. In 2017 heeft de FDA tisagenlecleucel goedgekeurd voor onvoldoende op behandeling reagerend of een teruggekeerd diffuus groot B-cellig lymfoom of B-ALL. Het was de eerste keer dat de FDA een behandeling goedkeurde, waarin gentherapie wordt gebruikt. Tisagenlecleucel wordt als monotherapie toegediend.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508081-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel:

- Om de werkzaamheid van tisagenlecleucel therapie te evalueren gemeten aan de hand van de totale overleving (OS)
- Om de werkzaamheid van de behandeling met tisagenlecleucel te evalueren gemeten aan de hand van de 5-jaars ziektevrije overleving (DFS) zonder censuur voor nieuwe antikankertherapie, met inbegrip van SCT, door beoordeling door de onderzoeker (d.w.z. gecombineerd effect van tisagenlecleucel en mogelijk daaropvolgende therapie op DFS)

Secundaire doelen:

- Percentage proefpersonen dat na 1 jaar ziektevrij is zonder allogene stamceltransplantatie.

- Om DFS-censuur voor nieuwe antikankertherapie te beoordelen, inclusief SCT (d.w.z. het effect van tisagenlecleucel op DFS als nieuwe antikanker therapie is niet beschikbaar)
- Percentage proefpersonen dat 3 maanden na het tisagenlecleucel infuus een MRD negatieve Compleet Respons heeft bereikt (met of zonder volledig herstel van het aantal bloedcellen)
- Percentage proefpersonen dat in de periode na het tisagenlecleucel infuus een Compleet Response heeft bereikt (met of zonder volledig herstel van het aantal bloedcellen) met blijvende B-cel aplasie.
- Percentage succesvolle productie van tisagenlecleucel bij proefpersonen ≥ 1 en < 3 jaar.
- Invloed van tisagenlecleucel op de kwaliteit van leven.
- Invloed van tisagenlecleucel op neurocognitie.
- Beoordeling van de veiligheid van tisagenlecleucel.
- Immunogeniciteit en de invloed daarvan op werkzaamheid, veiligheid en cellulaire kinetiek.
- Cellulair kinetisch profiel (waarden, persistentie)
- Relatie tussen B-cel en transgene persistentie.
- Relatie tussen de dosering, blootstelling en respons.

Onderzoeksopzet

Open-label, multicenter, fase II studie met één arm naar de werkzaamheid en veiligheid van tisagenlecleucel. Achtereenvolgens doorloopt de proefpersoon de volgende studiefasen: (pre)screeningsfase, pre-behandelingsfase, behandel- en vervolgfase en vervolgfase voor terugkeer en overleving.

Voor de geplande datum van het tisagenlecleucel infuus ondergaat de patiënt een leukaferese en worden de T-cellen genetisch aangepast. Voor teruggave van de aangepaste T-cellen is er een chemotherapie voor lymfodepletie (fludarabine en cyclofosfamide of cytarabine en etoposide), (tisagenlecleucel infuus).

Op de 29e dag na het tisagenlecleucel infuus wordt de werkzaamheid beoordeeld en daarna elke 3 maanden gedurende het 1e jaar, elke 6 maanden gedurende het 2e jaar en daarna jaarlijks tot het einde van de studie.

De studie is klaar als ongeveer 80% of de behandelde proefpersonen gedurende ≥ 5 jaar vervolgd is of ziektevrije overleving events (wat het eerste voorkomt). De geschatte duur van de studie na inclusie van de eerste patiënt is 8 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met 1 of 2 tisagenlecleucel infusen.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

Prescreening: Beoordeling van MRD in beenmerg.

Screening 4 weken, inclusief leukaferese

Chemotherapie voor lymfodepletie: fludarabine i.v. gedurende 4 dagen en cyclofosfamide i.v. gedurende 2 dagen.

Behandeling: 1-2 tisagenlecleucel infusen (premedicatie: acetaminofen of paracetamol plus antihistaminicum).

Studieprocedures (gebaseerd op studieduur van 8 jaar):

Lichamelijk onderzoek: 20.

Bloedonderzoek: 23 (6-20 ml).

Neurologisch onderzoek 1 en indien er klinische aanwijzingen zijn voor neurologische afwijkingen

Beenmergonderzoek: 7.

Lumbaalpunctie: 1.

Zwangerschapstest (indien relevant): 14

Pulseoximetrie: 2.

ECG: 2.

Echocardiografie/MUGA: 1.

Tanner staging (tot 18 jaar, tot Tanner stage 5): 10.

Cognitieve functietest: 7.

Vragenlijsten (2, kwaliteit van leven, 8 jaar en ouder): 7.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. CD19-expressie (gemeten in perifere bloed of beenmerg door flowcytometrie)
B-cel Acute
Lymfatische leukemie
2. De novo NCI High Risk B-ALL die eerstelijnsbehandeling kregen en een MRD $\geq 0,01\%$ bij EOC
(HR gedefinieerd door de NCI-criteria op het moment van de primaire diagnose van leukemie bij leeftijd ≥ 10 en/of WBC $\geq 50 \times 10^9$ cellen / L). EOC beenmerg MRD zal voorafgaand aan screening worden verzameld en zal worden beoordeeld door multi-parameter flowcytometrie met behulp van centrale laboratoriumanalyse.
3. Leeftijd van 1 tot 25 jaar op het moment van screening
4. Lansky (leeftijd < 16 jaar) of Karnofsky (leeftijd ≥ 16 jaar) Performance status $\geq 60\%$ bij screening
5. Adequate orgaanfunctie tijdens de screeningsperiode
6. De volgende inductie- en consolidatiechemotherapieën zijn toegestaan:
1e lijns patiënten: ≤ 3 keer standaard chemotherapie voor eerstelijns B-ALL, gedefinieerd als
4-geneesmiddeleninductie, Berlijn-Frankfurt-Münster (BFM) consolidatie of fase 1b, en
tussentijds onderhoud met hooggedoseerde methotrexaat. Protocollen die zijn toegestaan, omvatten het volgende: COG AALL0232 ([NCT00075725]), AALL1131 ([NCT02883049])
standaard arm, COG AALL1732, Europese ALLTogether 1e lijns trial, Dana Farber Cancer Institute (DFCI) 16-001 (Hoog risico), Nederlandse Childhood Oncology Group
(DCOG) ALL-11, Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker-kinderen leukemie-groep (EORTC-CLG) 58081 (variant 1), UKALL2011 of andere
vergelijkbare protocollen indien goedgekeurd door Novartis (Zie aanhangsel 4 voor goedgekeurde

regimes).

Aanvullende (versterkte) chemotherapie zoals clofarabine en ifosfamide toegevoegd

voor inductie / consolidatietherapie voorafgaand aan enrollment in studie, leukaferese of infusie is niet toegestaan. De deelnemer moet geïncludeerd zijn (CTL019 leukaferese geaccepteerd door de productiefaciliteit) voor start van de derde hoge dosis of geplande hoge dosis methotrexaat tijdens onderhoudstherapie.

8. Moet voldoen aan de institutionele criteria om leukaferese te ondergaan

9. Nadat alle andere eligibility criteria zijn bevestigd, moet het een niet-gemobiliseerd leukafereseproduct zijn cellen ontvangen en geaccepteerd door de productielocatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. M3-beenmerg ($\geq 25\%$ blasten volgens morfologische criteria) bij voltooiing van de eerstelijns inductietherapie
2. M2 ($\geq 5\%$ blasten door morfologische criteria) of M3-beenmerg of persistente extramedulaire ziekte bij de voltooiing van eerstelijns-consolidatietherapie of bewijs van progressie in het perifere bloed of nieuwe extramedullaire ziekte voorafgaand aan inclusie. Patiënten met eerder CNS ziekte komen in aanmerking als er geen actieve leukemie (gedefinieerd als CNS-3 by NCCNv1 2018) op het centraal zenuwstelsel op het moment van screening.
3. Philadelphia-chromosoom-positief (Ph +) ALL
4. Hypodiploïde: minder dan 44 chromosomen en / of DNA-index $<0,81$, of ander duidelijk bewijs van een hypodiploïde kloon
5. Voorafgaande tyrosinekinaseremmertherapie
6. Personen met bijkomende genetische syndromen geassocieerd met beenmergfalen: zoals personen met Fanconi-anemie, Kostmann-syndroom, Shwachman-syndroom of enige andere ander bekend beenmergfalen syndroom. Personen met het syndroom van Down zijn niet uitgesloten voor dit onderzoek.
7. Personen met Burkitt's lymfoom / leukemie (d.w.z. patiënten met volwassen B-ALL, leukemie met B-cel [slg-positieve en kappa of lambda-beperkte positiviteit] ALL, met FAB L3 morfologie en / of een MYC-translocatie)
8. Eerdere maligniteit, behalve in situ carcinoma van de huid of cervix behandeld met curatieve middelen en zonder aanwijzingen van nog actieve ziekte
9. Heeft een behandeling gehad met een eerdere anti-CD19-therapie
10. Behandeling met een eerdere gentherapie of gemanipuleerde T-celtherapie
11. Klinisch significante actieve infectie bevestigd door beelden, klinische evidentie of positieve lag uitslagen (bv. vloed kweken, PCR op DNA/RNA etd.

12. Aanwezigheid van actieve hepatitis B of C zoals (voor gedetailleerde criteria zie bijlage 3). Serologie moet worden herhaald als de tijd tussen de testen bij screening en tisagenlecleucel-infusie de 8 weken overschrijdt.
13. Humaan immunodeficiëntievirus (HIV) positiviteit aangetoond door serologie. Serologie moet worden herhaald als de tijd tussen de testen bij screening en tisagenlecleucel-infusie de 8 weken overschrijdt.
14. De patiënt had een onderzoeksmiddel gekregen binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening
- OPMERKING: Onderzoeksmiddelen mogen tijdens het onderzoek nooit worden gebruikt totdat de ziekte terugkomt na infusie van tisagenlecleucel.
15. Als proefpersonen één van de volgende geneesmiddelen gebruiken, moet de infusie (ook bij een tweede infusie) worden uitgesteld totdat de medicijnen zijn gestopt volgens de volgende richtlijnen:
- A. Medicijnen die moeten worden gestopt >72 uur vóór infusie met tisagenlecleucel:
- Therapeutische systemische doses van steroïden. Echter, de volgende fysiologische doseringen van steroïden zijn toegestaan: <12 mg/m²/dag hydrocortison of gelijkwaardig
- B. Medicijnen die minstens 1 week voorafgaand aan tisagenlecleucel-infusie moeten worden gestopt: 6-thioguanine, asparaginase (niet-gepegyleerd), vincristine, 6-mercaptopurine en intrathecaal methotrexaat
- c. Medicijnen die minstens 2 weken voorafgaand aan tisagenlecleucel-infusie gestopt moeten worden:
- Anthracyclines en cytarabine
 - Intraveneus methotrexaat
 - Radiotherapie: niet-CNS-plaats van bestraling
- d. Medicijnen die ten minste 4 weken vóór de infusie met tisagenlecleucel moeten worden gestopt:
- * Gepegyleerd-asparaginase
- e. Medicijnen/therapieën die minstens 8 weken voorafgaand aan tisagenlecleucel-infusie gestopt moeten worden: Radiotherapie: craniale bestraling (voor CNS 3 patiënten)
16. Zwangere of borstvoedende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-11-2019
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kymriah
Generieke naam:	tisagenlecleucel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
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:	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:	06-04-2020
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:	03-07-2020
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:	02-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
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:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2021
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)

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: 12-08-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2023

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	CTIS2023-508081-15-00
EudraCT	EUCTR2017-002116-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03876769
CCMO	NL66137.000.18