

Estudio clínico para determinar la eficacia y seguridad de tisagenlecleucel en primera línea en pacientes pediátricos y adultos jóvenes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda B (LLAB) de alto riesgo (AR) con enfermedad mínima residual positiva al final del tratamiento de consolidación.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Adultos (18 - 64) , Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar
Género	Fases	Participantes esperados
Ambos	Fase II	140

Información

Identificador

2017-002116-14

Enfermedad investigada

Leucemia linfoblástica aguda B (LLAB) de alto riesgo

Título Científico

Ensayo fase II de tisagenlecleucel en primera línea en pacientes pediátricos y adultos jóvenes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda B (LLAB) de alto riesgo (AR) con enfermedad mínima residual positiva al final del tratamiento de consolidación.

Justificación

Aunque la tasa de supervivencia a los 5 años se aproxima al 90% en niños con LLA-B de novo, la supervivencia es baja tras la recaída. La práctica clínica en pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva de médula ósea (MO) al final del tratamiento de consolidación es la quimioterapia intensiva para alcanzar una remisión completa con EMR negativa seguido de trasplante alogénico (TCMA) con resultados poco favorables en pacientes de alto riesgo. La hipótesis es que la terapia con tisagenlecleucel (CTL019) en primera línea en el marco de la EMR pos de MO al final del tratamiento de consolidación puede ofrecer ventajas terapéuticas para la supervivencia libre de enfermedad duradera y un perfil de riesgo/beneficio favorable. Se propone: CTL019 puede demostrar remisiones duraderas en pacientes con baja carga tumoral y alto riesgo de recaída debido a EMR pos. En ensayos de células T-CAR en LLA-B recaída/refractaria (r/r) la baja carga tumoral se ha asociado con tasas de remisión y duración de la respuesta comparables con las de alta carga tumoral. CTL019 puede ofrecer terapia definitiva sin necesitar otra terapia en una parte significativa de pacientes. Datos preliminares sugieren que la terapia T-CAR puede ser definitiva sugiriendo que pacientes que alcanzan EMR neg tras la terapia T-CAR puedan no precisar TCMA posterior. La baja carga tumoral en pacientes pediátricos con LLA r/r está asociada con un menor riesgo de síndrome

de liberación de citoquinas intenso tras la infusión de CTL019. La recuperación temprana de células B puede ser un factor de riesgo de recaída. En el estudio CCTL019B2202, la segunda infusión tras la recuperación de células B sin recaída tumoral clínica o EMR, produjo una restauración de la aplasia de células B en 2 de los 8 pacientes. Para comprender este factor de riesgo, a los pacientes con recuperación de células B dentro de los 6 meses después de la infusión o con reaparición de EMR pos durante el ensayo se les ofrecerá una segunda infusión.

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia de la terapia con tisagenlecleucel medida con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años con evaluación del investigador.

Variables de Evaluación Primaria

Variable principal Tasa de SLE a los 5 años. La SLE se define como el tiempo desde la perfusión de tisagenlecleucel hasta la recidiva morfológica, aparición de una segunda neoplasia maligna o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Momentos temporales de evaluación primaria

Después de la perfusión de tisagenlecleucel, la eficacia se evaluará el día 28, luego cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en el segundo año y luego anualmente hasta fin de estudio. La recaída y la supervivencia se capturarán cada 3 meses a lo largo del estudio.

Objetivo Secundario

Evaluar:

- Proporción de pacientes libres de enfermedad sin TCM alogénico en 1 año.
- Supervivencia global (SG)
- Proporción de pacientes con RC o remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RCi) con enfermedad mínima residual - a los 3 meses de la infusión de tisagenlecleucel
- % de pacientes con RC o RCi con aplasia de células B persistente a lo largo del tiempo, después de la infusión de tisagenlecleucel.
- Tasas de éxito de fabricación de tisagenlecleucel en pacientes de ≥ 1 año y < 3 años.
- Impacto de tisagenlecleucel en las medidas de calidad de vida relacionada con la salud (QoL).
- Impacto de tisagenlecleucel en las mediciones neurocognitivas.
- Seguridad de la terapia con tisagenlecleucel.
- Prevalencia e incidencia de inmunogenicidad a tisagenlecleucel e impacto en eficacia, seguridad y cinética celular.

Variables de Evaluación Secundaria

- Proporción de pacientes que están libres de enfermedad sin TCM alogénico al cabo del primer año
- OS, es decir, el tiempo desde la perfusión de tisagenlecleucel hasta la fecha de la muerte por cualquier causa
- Proporción de pacientes que alcanzan una RC o RCi con EMR negativa a los 3 meses después de la perfusión de tisagenlecleucel
- Proporción de pacientes con enfermedad residual mínima negativa a los 3 meses después de la perfusión.
- Proporción de pacientes con RC o RCi con aplasia persistente de células B a lo largo del tiempo después de la perfusión de tisagenlecleucel
- Proporción de pacientes que presentan un producto de tisagenlecleucel fabricado correctamente (que cumplen todos los criterios de liberación) sobre el número total de pacientes incluidos entre ≥ 1 año y < 3 años de edad en los respectivos momentos - PedsQL 4.0 y EuroQol EQ-5D en pacientes de ≥ 8 años de edad; cambio respecto a la

basal

- Puntuaciones estandarizadas por edad en las pruebas cognitivas computarizadas de Cogstate (5 pruebas: función psicomotora (DET), atención (IDN), memoria de trabajo (ONB), aprendizaje visual (OCL) y función ejecutiva (GML) (en pacientes de ≥ 6 años de edad)
- Evaluación de los acontecimientos adversos, constantes vitales, pruebas analíticas y otros parámetros
- Prevalencia e incidencia de inmunogenicidad preexistente e inducida por el tratamiento
- Inmunogenicidad preexistente e inducida por el tratamiento en la respuesta clínica, la cinética celular (Cmax y AUC0-28d, Clast) y la seguridad
- Niveles transgénicos de tisagenlecleucel evaluados mediante PCR cuantitativa en sangre, médula ósea y LCR si procede
- Expresión de tisagenlecleucel detectada por citometría de flujo en sangre y la médula ósea
- Cmax, Tmax, AUCs y otros parámetros cinéticos celulares relevantes en la sangre, la médula ósea y LCR si procede
- Tiempo de recuperación de células B y niveles transgénicos a lo largo del tiempo
- Relación dosis-exposición-respuesta:
 - \geq Variables de respuesta (p. ej., DFS, OS, respuesta a los 3 meses), acontecimientos de seguridad principales (p. ej., CRS, acontecimientos neurológicos, citopenias) y relaciones con la dosis
 - \geq Variables de respuesta (p. ej., DFS, OS, respuesta a los 3 meses), acontecimientos de seguridad principales (p. ej., CRS, acontecimientos neurológicos, citopenias) y relaciones con los parámetros de exposición relevantes (p. ej., AUC y Cmax)
 - \geq Parámetros de cinética celular y relación con la dosis

Momentos temporales de evaluación secundaria

Pacientes que alcancen una RC o CRi al año después de la infusión sin TCM, supervivencia global, pacientes que alcancen una RC o RCi con EMR negativa a los 3 meses después de la infusión

Criterios de Inclusión

- Leucemia linfoblástica aguda de células B que exprese CD19 (en sangre periférica o médula ósea con citometría de flujo)
- Pacientes diagnosticados de LLA-B de novo de AR según el INC que recibieron tratamiento de primera línea y presenten enfermedad mínima residual $\leq 0.01\%$ al final del tratamiento de consolidación (AR definido con los criterios del INC en el momento inicial de la presentación de la leucemia como edad ≥ 10 o recuento de leucocitos (WBC) $\leq 50 \times 10^9$ células/L). La enfermedad mínima residual de médula ósea al final del tratamiento de consolidación se recogerá antes de la selección y se evaluará con citometría de flujo de múltiples parámetros utilizando el análisis del laboratorio central.
- Edad de 1 a 25 años en el momento de la selección
- Estado funcional de Lansky (edad < 16 años) o de Karnofsky (edad ≥ 16 años) $\geq 60\%$ en la selección
- Función orgánica adecuada durante el periodo de selección:
 - Función renal según la edad/sexo como se indica en el protocolo.
ALT ≤ 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) para la edad
AST ≤ 5 veces el LSN para la edad
Bilirrubina total < 2 mg/dL (para pacientes con síndrome de Gilbert, bilirrubina total < 4 mg/dL)
 - Función pulmonar adecuada definida como:
sin disnea o leve (\leq grado 1)
saturación de oxígeno de $> 90\%$ en el aire ambiental
 - Función cardíaca adecuada definida como LVSF $\geq 28\%$ confirmado con ecocardiograma (ECO) o LVEF $\geq 45\%$ confirmado con ECO o ventriculografía isotópica (MUGA) dentro de las 6 semanas de la selección.
- Se permite quimioterapia de inducción o de consolidación previa descrita en el protocolo.
- Los formularios de consentimiento informado por escrito (FCI) y de asentimiento firmados, si procede, deberán obtenerse antes de cualquier procedimiento del estudio.
- Deberán cumplir los criterios institucionales para someterse a leucoféresis.

-Cuando se hayan confirmado todos los criterios de elegibilidad, deberá haber un producto de leucoféresis de células no movilizadas recibido y aceptado por el centro de fabricación.

NOTA: El producto de leucaféresis no será enviado o evaluado para su aceptación por el centro de fabricación hasta que se reciba la

confirmación documentada de todos los otros criterios de elegibilidad clínicos.

Cualquier otro criterio de inclusión definido en el protocolo.

Criterios de Exclusión

1. Médula M3 (\geq 25% de blastos con criterios morfológicos) al final de la terapia de inducción de primera línea
2. Médula M2 (es decir \geq 5% de blastos con criterios morfológicos) o M3 o enfermedad extramedular persistente al final de la terapia de consolidación de primera línea. Los pacientes con enfermedad previa en el sistema nervioso central (SNC) son aptos si no se observa afectación activa de leucemia en el SNC en el momento de la inclusión
3. LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)
4. Hipodiploide: menos de 44 cromosomas y/o índice de ADN $<$ 0.81, u otra evidencia clara de un clon hipodiploide.
5. Terapia previa con inhibidor de la tirosina quinasa
6. Pacientes con síndromes genéticos concomitantes asociados con fallo en la función de médula ósea: como pacientes con anemia de Fanconi, síndrome de Kostmann, Síndrome de Shwachman u otro síndrome conocido de fallo medular. Los pacientes con síndrome de Down no serán excluidos.
7. Pacientes con leucemia/linfoma de Burkitt (es decir, pacientes diagnosticados de LLA-B madura, leucemia con células B [slg (inmunoglobulina de superficie) positiva y positividad restringida de kappa o lambda] TODAS, con morfología FAB L3 y/o translocación MYC)
8. Neoplasia maligna previa, excepto carcinoma in situ cutáneo o del cuello del útero tratado con propósito curativo y sin evidencia de enfermedad activa.
9. Que hayan sido tratados con terapia previa anti-CD19.
10. Tratamiento previo con cualquier gen o terapia de células T diseñada.
11. Infección bacteriana, viral o fúngica aguda, incontrolada, amenazante para la vida (por ejemplo, hemocultivo positivo \geq 72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel).
12. Presencia de hepatitis B o C activa o previa, determinado con serología (para los criterios detallados, véase Suplemento 3). La serología deberá repetirse, si el intervalo entre el análisis realizado en la selección y la infusión de tisagenlecleucel supera las 8 semanas.
13. Positividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), indicado con serología. La serología deberá repetirse, si el intervalo entre el análisis realizado en la selección y la infusión de tisagenlecleucel supera las 8 semanas.
14. Pacientes que hayan recibido un producto medicinal en investigación dentro de los últimos 30 días antes de la selección.

NOTA: No deberán utilizarse terapias en investigación en ningún momento durante el estudio hasta la primera recaída después de la infusión de tisagenlecleucel.

15. Si los pacientes están tomando alguna de las siguientes medicaciones su infusión (incluyendo una segunda infusión) deberá retrasarse hasta que las medicaciones se hayan suspendido de acuerdo con lo descrito en el protocolo:

Medicaciones que han de suspenderse $>$ 72 horas antes de la infusión de tisagenlecleucel: Dosis sistémicas terapéuticas de esteroides.

Medicaciones que han de suspenderse por lo menos 1 semana antes de la infusión de tisagenlecleucel:

\geq 6-tioguanina, asparginasa (no pegilada), vincristina, 6- mercaptopurina y metotrexato intratecal

c. Medicaciones que han de suspenderse por lo menos 2 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel:

\geq Antraciclina y citarabina

\geq Metotrexato intravenoso

\geq Radioterapia: zona de radiación que no sea el SNC

d. Medicaciones que han de suspenderse por lo menos 4 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel: asparginasa pegilada

e. Medicaciones/terapia que han/ha de suspenderse por lo menos 8 semanas antes de la infusión de tisagenlecleucel:

¿ Radioterapia: terapia de radiación craneal (para sujetos SNC 3)

16. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia NOTA: Las mujeres potencialmente fértiles deberán presentar una prueba de embarazo en suero negativa dentro de las 24 horas antes de la leucoféresis, depleción linfocitaria y antes de la infusión de tisagenlecleucel.

17. Mujeres en edad fértil, definidas como todas las mujeres fisiológicamente capaces de quedarse embarazadas, salvo que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras reciban el tratamiento del estudio y durante por lo menos 12 meses después de la infusión de tisagenlecleucel y hasta que ya no se detecten células TCAR con reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en dos análisis consecutivos. Los métodos anticonceptivos altamente eficaces están descritos en el protocolo.

18. Los varones sexualmente activos deberán utilizar un preservativo durante el coito mientras reciban el tratamiento del estudio y durante por lo menos 12 meses después de la infusión de tisagenlecleucel y hasta que ya no se detecten células T-CAR con qPCR en dos análisis consecutivos.

Calendario

Autorización 13/09/2018	Inicio de Ensayo No aportado	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 26/10/2018
-----------------------------------	--	-------------------------------------	---

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Trial Monitoring Organization (TMO)

+34 93 3064464

NA

eccc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Centros

No iniciado (---/---/---)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU
Esplugues de Llobregat
BARCELONA

Medicamentos

tisagenlecleucel
Dispersion for infusion

Principios Activos: TISAGENLECLEUCEL|

Huérfano **Experimental**

RoActemra
Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: tocilizumab|

Experimental

Sin resultados

A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy

State Not initiated	Type of participants Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Adults (18 - 64) , Teens , Children , Infants and preschool
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 140

Information

Identifier

2017-002116-14

Investigated Disease

High-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia

Scientific Title

A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy

Rationale

While the 5-year survival rate approaches 90% for children with de novo B-ALL, survival poor following relapse. Current accepted clinical practice for EOC bone marrow (BM) MRD positive patients is intensified chemotherapy to achieve an MRD negative complete remission (CR) followed by allogeneic stem cell transplant (SCT) with poor outcomes reported in some high-risk patients. We hypothesize that tisagenlecleucel (CTL019) therapy in the first-line EOC BM MRD pos. setting may offer a therapeutic advantage for durable disease free survival and favorable benefit/risk profile. The following are proposed:

CTL019 may demonstrate durable remissions in a patient setting of a low tumor burden and high risk of relapse due to MRD pos. In several CAR-T cell trials in r/r B-ALL, low tumor burden has been associated with comparable remission rates and duration of response as with higher tumor burden.

CTL019 may offer definitive therapy without the need of additional therapy in a significant fraction of patients. Preliminary data suggests CAR-T therapy may be definitive suggesting that patients who attain MRD neg.after CAR-T therapy may not require further allogeneic transplantation.

Low tumor burden in pediatric patients with r/r ALL is associated with a lower risk of severe cytokine release

syndrome following CTL019 infusion.

In addition, early B-cell recovery may be a risk factor for disease relapse. In study [CCTL019B2202], second infusion of tisagenlecleucel after B-cell recovery, but without clinical or MRD tumor relapse, resulted in restoration of B-cell aplasia in 2 of 8 patients. Therefore, to better understand this risk factor, second infusion of CTL019 will be offered to subjects with B-cell recovery within 6 months of initial infusion or have re-emergence of MRD pos. during the trial.

Main Objective

To evaluate efficacy of tisagenlecleucel therapy as measured by the 5 years disease-free survival (DFS) rate by investigator assessment.

Primary Endpoints

5-year DFS rate. DFS is defined as the time from tisagenlecleucel infusion to morphologic relapse, occurrence of secondary malignancy or death due to any cause, whichever occurs first.

Temporary moments of secondary assessment

After tisagenlecleucel infusion, efficacy will be assessed at Day 28, then every 3 months for the first year, every 6 months for the second year, then yearly until the EOS. Relapse and survival will be captured every 3 months throughout the study.

Secondary Objective

- Proportion of patients who are disease free without allogeneic SCT at 1 year
- Overall survival (OS)
- Proportion of patients achieving MRD-negative CR or CRi at month 3 post-tisagenlecleucel infusion
- Proportion of patients in CR or CRi with persistent B-cell aplasia over time post tisagenlecleucel infusion
- Tisagenlecleucel manufacturing success rate in patients \geq 1 year and $<$ 3 years - Impact of tisagenlecleucel on health-related Quality of Life (QoL) measures - Impact of tisagenlecleucel on neurocognitive measures - Safety of tisagenlecleucel therapy
- Prevalence and incidence of immunogenicity to tisagenlecleucel and its impact on efficacy, safety and cellular kinetics
- Characterize in vivo cellular kinetic profile of tisagenlecleucel transgene and CD3+ CAR-positive viable T cells including second infusion
- Evaluate the relationship between B-cell and transgene persistence
- Evaluate dose-exposure-response relationship

Secondary Endpoints

- Proportion of patients who are disease free without allogeneic SCT at 1 year
 - OS, i.e. the time from date of tisagenlecleucel infusion to the date of death due to any reason
 - Proportion of patients achieving MRD-negative CR or CRi at month 3 post-tisagenlecleucel infusion
 - Proportion of patients in CR or CRi with persistent B-cell aplasia over time post tisagenlecleucel infusion
 - Proportion of patients who have tisagenlecleucel product successfully manufactured (meet all release criteria) over the total number of patients enrolled for the age \geq 1 year and $<$ 3 years at respective time points
 - PedsQL 4.0 and EuroQol EQ-5D in patients \geq age 8 years; change from baseline
 - Cogstate computerized cognitive battery age standardized scores (5 tests: psychomotor function (DET), attention (IDN), working memory (ONB), visual learning (OCL) and executive function (GML) (in patients \geq age 6 years)
 - Evaluation of adverse events, vital signs, laboratory and other parameters.
 - Prevalence and incidence of pre-existing and treatment induced immunogenicity - Pre-existing and treatment
-

induced immunogenicity on clinical response, cellular kinetics (Cmax, AUC0-28d, Clast) and safety

- Tisagenlecleucel transgene levels by qPCR in blood, bone marrow, and CSF if available
- Expression of tisagenlecleucel detected by flow cytometry in blood and bone marrow
- Cmax, Tmax, AUCs and other relevant cellular kinetic parameters in blood, bone-marrow, and CSF if available
- B-cell recovery time and transgene levels over time
- Dose-exposure-response relationship:
 - ¿ Response endpoints (e.g. DFS, OS, Month 3 response) and key safety events (e.g. CRS, neurological events, cytopenias) and relationships with dose
 - ¿ Response endpoints (e.g. DFS, OS, Month 3 response) and key safety events (e.g. CRS, neurological events, cytopenias) and relationship with relevant exposure parameters (e.g. AUC and Cmax)
 - ¿ Cellular kinetic parameters and relationship with dose

Temporary moments of secondary assessment

Subjects achieving CR or CRi at 1 year post infusion without SCT, overall survival, subjects achieving MRD negative CR or CRi at month 3 post infusion

Inclusion criteria

Patients eligible for inclusion in this study have to meet all of the following criteria:

1. CD19 expressing B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia 2. De novo NCI HR B-ALL who received 1st line treatment and are at MRD \leq 0.01% at EOC. EOC bone marrow MRD will be collected prior to screening and will be assessed by multi-parameter flow cytometry using central laboratory analysis.
 3. Age 1 to 25 years at the time of screening
 4. Lansky (age <16 years) or Karnofsky (age \geq 16 years) performance status \geq 60% at screening
 5. Adequate organ function during the screening period
 - ¿ Renal function based on age/gender as described in the protocol
 - ¿ ALT \leq 5 times ULN for age
 - ¿ AST \leq 5 times ULN for age
 - ¿ Total bilirubin <2 mg/dL (for Gilbert's Syndrome patients total bilirubin <4 mg/dL)
 - ¿ Adequate pulmonary function defined as - no or mild dyspnea (\leq Grade 1)
 - oxygen saturation of > 90% on room air
 - ¿ Adequate cardiac function defined as LVFS \geq 28% confirmed by echocardiogram or LVEF \geq 45% confirmed by echocardiogram or MUGA within 6 weeks of screening
 6. Prior induction and consolidation chemotherapy allowed, as described in the protocol
 7. Signed written informed consent and assent forms, if applicable, must be obtained prior to any study procedures
 8. Must meet the institutional criteria to undergo leukapheresis 9. Once all other eligibility criteria are confirmed, must have a leukapheresis product of non-mobilized cells received and accepted by the manufacturing site.
- NOTE: Leukapheresis product will not be shipped to or assessed for acceptance by the manufacturing site until documented confirmation of all other clinical eligibility criteria is received.
- Other protocol-defined inclusion criteria may apply.

Exclusion criteria

Patients eligible for this study must not meet any of the following criteria:

1. M3 marrow (\geq 25% blasts by morphologic criteria) at the completion of first-line induction therapy
2. M2 (i.e. \geq 5% blasts by morphologic criteria) or M3 marrow or persistent extramedullary disease at the completion of first-line consolidation therapy. Patients with previous CNS disease are eligible if there is no active CNS involvement of leukemia at the time of enrollment.
3. Philadelphia chromosome positive (Ph+) ALL
4. Hypodiploid: less than 44 chromosomes and/or DNA index < 0.81, or other clear evidence of a hypodiploid clone
5. Prior tyrosine kinase inhibitor therapy
6. Subjects with concomitant genetic syndromes associated with bone marrow failure states: such as patients with

Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman syndrome or any other known bone marrow failure syndrome. Patients with Down syndrome will not be excluded.

7. Patients with Burkitt's lymphoma/leukemia (i.e. patients with mature B-ALL, leukemia with B-cell [slg positive and kappa or lambda restricted positivity] ALL, with FAB L3 morphology and /or a MYC translocation).

8. Prior malignancy, except carcinoma in situ of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease.

9. Has had treatment with any prior anti-CD19 therapy

10. Treatment with any prior gene or engineered T cell therapy

11. Uncontrolled acute life threatening bacterial, viral or fungal infection (e.g. blood culture positive \geq 72 hours prior to tisagenlecleucel infusion)

12. Presence of active or prior hepatitis B or C as indicated by serology. Serology must be repeated, if the interval between testing at screening and tisagenlecleucel infusion exceeds 8 weeks. 13. Human Immunodeficiency Virus (HIV) positivity as indicated by serology. Serology must be repeated, if the interval between testing at screening and tisagenlecleucel infusion exceeds 8 weeks.

14. Subject had an investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening

NOTE: Investigational therapies must not be used at any time while on study until the first relapse following CTL019 infusion.

15. If subjects are taking any of the medications defined in the protocol, their infusion (including a second infusion) must be delayed until the medications have been stopped (details according to in the protocol):

a. Medications to be stopped > 72 hours prior to tisagenlecleucel infusion: Therapeutic systemic doses of steroids. b.

Medications to be stopped at least 1 week prior to tisagenlecleucel infusion:

\geq 6-thioguanine, asparaginase (non-pegylated), vincristine, 6-mercaptopurine, and intrathecal methotrexate

c. Medications to be stopped at least 2 weeks prior to tisagenlecleucel infusion:

\geq Anthracyclines and cytarabine \geq Intravenous methotrexate.

\geq Radiotherapy: Non-CNS site of radiation d. Medications to be stopped at least 4 weeks prior to tisagenlecleucel infusion: Pegylated-asparaginase

e. Medications/Therapy to be stopped at least 8 weeks prior to tisagenlecleucel infusion:

\geq Radiotherapy: Cranial radiation (for CNS 3 patient) therapy

16. Pregnant or nursing (lactating) women

NOTE: Female study participants of reproductive potential must have a negative serum pregnancy test performed within 24 hours before leukapheresis, lymphodepletion and prior to tisagenlecleucel infusion.

17. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective method of contraception while taking study treatment and for at least 12 months after the tisagenlecleucel infusion and until CAR-T cells are no longer present by qPCR on two consecutive tests. Highly effective contraception are detailed in the protocol.

Women are considered post-menopausal and not of child bearing potential if they have had 12 months of natural (spontaneous) amenorrhea with an appropriate clinical profile (e.g. age appropriate history of vasomotor symptoms) or have had surgical bilateral oophorectomy (with or without hysterectomy), total hysterectomy or tubal ligation at least six weeks ago. In the case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment is she considered not of child bearing potential.

18. Sexually active males must use a condom during intercourse while taking study treatment and for at least 12 months after the tisagenlecleucel infusion and until CAR T-cells are no longer present by qPCR on two consecutive tests. A condom is required for all sexually active male participants to prevent them from fathering a child AND to prevent delivery of study treatment via seminal fluid to their partner. In addition, male participants must not donate sperm for the time period specified above.

Other protocol-defined exclusion criteria may apply.

Calendar

Authorization

13/09/2018

Start of Trial

No aportado

End of trial

No aportado

Last Update

26/10/2018

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Trial Monitoring Organization (TMO)

+34 93 3064464

NA

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Sites

Not started (---/---/---)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU

Esplugues de Llobregat

BARCELONA

Medication

tisagenlecleucel

Dispersion for infusion

Active Principles: TISAGENLECLEUCEL|

Orphan

Experimental

RoActemra

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: tocilizumab|

Experimental

No results