

Estudio para evaluar la seguridad y eficacia de UCART19 en niños con una recaída de su leucemia linfoblástica aguda de células B o que no ha respondido a otros tratamientos

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar
Género Ambos	Fases Fase I	Participantes esperados 18

Información

Identificador

2015-004293-15

Enfermedad investigada

Niños con leucemia linfoblástica aguda de células B que han recaído o para los cuales no han funcionado los tratamientos previos

Título Científico

Estudio abierto, no comparativo, de fase 1 para evaluar la seguridad y la capacidad de UCART19 de inducir una remisión molecular en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B recurrente /refractaria

Justificación

Este ensayo pretende tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída o refractaria, que es una enfermedad en la que los linfocitos B (también llamados células B) pueden expresar CD19 la cual ha vuelto a aparecer o puede que ésta no haya respondido a otros tratamientos antileucémicos. Esta enfermedad puede responder al tratamiento con células UCART19 diseñadas para luchar y destruir las células leucémicas que expresan CD19. Los objetivos principales de este estudio son evaluar la seguridad de UCART19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída o refractaria y evaluar los efectos de UCART19 en las células leucémicas

Objetivo Principal

- Evaluar la seguridad de UCART19 en pacientes pediátricos con LLA-B recurrente o refractaria.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

- Acontecimientos adversos graduados según los criterios National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) version V4.3 Junio 14, 2010, durante el estudio, excepto síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y enfermedad injerto contra huesped los cuales se graduarán siguiendo los sistemas de graduación de Lee, Cairo y Harris respectivamente
- Exploración clínica y evaluación cardiaca (ECG, ecocardiografía)
- Signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, nivel de saturación de oxígeno)
- Parámetros analíticos: hematología, coagulación y bioquímica.
- Monitorización de infecciones por virus/bacterias/protozoos

Momentos temporales de evaluación primaria

La seguridad se evaluará de forma continua a lo largo del ensayo

Objetivo Secundario

- Evaluar la capacidad de UCART19 de conseguir una remisión completa molecular el D28 tras la primera infusión de UCART19

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

- 1- La actividad de UCART19 incluye análisis y evaluación de sangre minuciosa y en aspirado medular si está indicado.
- 2- Enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo y/o qPCR

Momentos temporales de evaluación secundaria

- 1: Día 28 tras la administración de la infusión de UCART19
- 2: Durante el periodo de screening, en D-1 (previo a la administración de UCART19), en los días (14), 28, 56, Y 84 post administración de UCART19 y en los meses 4, 6, 9 y q2 post-administración UCART19.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes masculinos o femeninos
2. Edad entre 6 meses y <18 años
- 3a. Pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) CD19 positivas recurrente /refractaria ((National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017),
 - Confirmada morfológicamente con > 5% de blastos leucémicos en la médula ósea
 - o presentando una carga cuantificable de enfermedad mínima residual de 1×10^{-3} (por citometría de flujo y/o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) al final del último tratamiento de inducción
 - que haya agotado las opciones de tratamiento alternativas
 - Se define enfermedad recurrente como:
 - segunda o posterior recurrencia en médula ósea
 - cualquier recidiva en médula ósea tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
 - Se define enfermedad refractaria cuando no se alcanza una respuesta completa (CR) tras dos ciclos de un régimen de quimioterapia estándar (refractaria primaria). Los pacientes refractarios a regímenes de quimioterapia posteriores tras una remisión inicial son considerados quimio-refractarios.
 - Los pacientes con LLA cromosoma Filadelfia positiva (Ph+) son candidatos si son intolerantes o han fracasado tras dos líneas de terapia con inhibidores de la tirosina kinasa (TKIs), o si la terapia con TKIs está contraindicada.
4. Esperanza de vida estimada > de 12 meses (a criterio del investigador)
- 6a. Estado funcional Lansky (edad < 16 años en el momento del consentimiento/asentimiento) o Karnofsky (edad >

16 años en el momento del consentimiento/asentimiento) > 50.

35. Función orgánica adecuada, definida como:

a. Aclaramiento de creatinina > 30 mL/min: (calculado utilizando el método estándar del centro). En casos dudosos, se puede utilizar una prueba de recogida de orina de 24 horas para estimar el aclaramiento de creatinina con mayor precisión).

b. ALT/AST en suero < 3 x LSN

c. Bilirrubina total < 1,5 x LSN (salvo que el paciente tenga antecedentes de Síndrome de Gilbert, en cuyo caso, la bilirrubina total debe ser < 2,5 x LSN)

d. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 45% y ausencia de hallazgos significativos en el ECG

44. Disponibilidad de un donante para un potencial trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en el caso de aplasia medular persistente sin evidencia de leucemia residual

7. Consentimiento informado por escrito del/los progenitor(es) o representante legal y o asentimiento por escrito del paciente cuando sea aplicable, obtenido antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio

Criterios de Exclusión

34. Pacientes que no desean ser sometidos a un seguimiento de seguridad durante 15 años.

9. Mal cumplimiento previsible de los procedimientos del estudio

10. Tratamiento previo con productos de terapia génica o terapia con células modificadas genéticamente. Se permite el tratamiento previo con blinatumomab.

11a. Utilización de terapia anti-leucémica previa (incluyendo terapias aprobadas y otros productos en investigación) en un periodo de cinco semividas antes de la administración de UCART19. Se debe interrumpir el tratamiento con Inotuzumab ozogamicina al menos 28 días antes de la administración de UCART19. Se permite la participación en registros sin intervención o estudios epidemiológicos.

12. Leucemia de células B CD19 negativas

15. Leucemia aguda de células de Burkitt (LLA L3)

45a. Sospecha clínica de afectación extramedular (excepto afectación del SNC y aislada de piel)

37a. Evidencia de progresión de la enfermedad tras la citorreducción, si se ha administrado 17a. Leucemia activa del SNC 28. Disfunción significativa y clínicamente activa del SNC 29. Antecedentes conocidos de toxicidad neurológica severa por blinatumomab

30. Inmunodeficiencia primaria o síndrome de fracaso medular

14. Peso < 8.8 kg

16a. Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en los 6 meses previos a la selección: cualquier infusión de linfocitos de donante debe haber terminado >6 semanas antes de la selección.

31. Radioinmunoterapia, radioterapia, en las 8 semanas previas a la inclusión (excepto profilaxis de la afectación del SNC)

18. Utilización de rituximab y otros anticuerpos antiCD20 de los que se sabe que tienen el mismo epítipo que rituximab o antiCD20 de los que no se conoce el epítipo, en los 3 meses previos a la infusión de UCART19.

19. Presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante dirigidos contra UCART19

20. Enfermedad injerto contra huésped activa aguda o crónica que requiera terapia de uso sistémico.

21. Pacientes actualmente en tratamiento con agentes inmunosupresores que no puedan ser interrumpidos

22. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los materiales de prueba o compuestos relacionados incluyendo productos murinos y bovinos.

24. Infección activa sistémica bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica no controlada con tratamiento adecuado, y presencia de cultivos sanguíneos positivos en los 7 días previos a la inclusión.

33. Pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

25a. Hallazgos anormales durante el periodo de selección, cualquier enfermedad o hallazgo de laboratorio que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del paciente

26. Cualquier tratamiento médico/quirúrgico que pudiera interferir con la capacidad de cumplir con los requisitos del estudio

27a. Riesgo de embarazo o no cumplimiento con la contracepción (si es aplicable). Las niñas en edad fértil deben haber dado negativo en un test de embarazo en los 7 días previos a la inclusión. En el marco de este estudio, las participantes femeninas en edad fértil y los participantes masculinos con parejas en edad fértil deben utilizar un método efectivo de contracepción, así como sus parejas, desde el periodo de selección hasta 12 meses tras la

última administración de la dosis del medicamento en investigación (MEI).

36. Cualquier contraindicación conocida para cualquiera de los fármacos que se utilizarán para la linfodepleción (fludarabina, ciclofosfamida, alemtuzumab) u otros fármacos propuestos por seguridad (incluyendo tocilizumab, rituximab).

Criterios de elegibilidad para la administración de UCART19 (en las 24 horas previas a la infusión)

38. Función orgánica adecuada incluyendo función hepática y renal en base a la última evaluación realizada en el periodo de linfodepleción, definida como:

- Aclaramiento de creatinina > 30 mL/min (calculado utilizando el método estándar del centro). En casos dudosos, se puede utilizar una prueba de recogida de orina de 24 horas para estimar el aclaramiento de creatinina con mayor precisión).

- ALT/AST en suero < 3 x LSN

- Bilirrubina total < 1,5 x LSN (salvo que el paciente tenga antecedentes de Síndrome de Gilbert, en cuyo caso, la bilirrubina total debe ser < 2,5 x LSN)

39. Ausencia de signos clínicos de insuficiencia cardiaca

40. Ausencia de infección activa sistémica bacteriana, fúngica, protozoaria o viral no controlada con tratamiento adecuado, y ausencia de cultivos sanguíneos positivos en los 7 días previos a la administración de UCART19.

41a. Ausencia de evidencia de progresión de la enfermedad tras la linfodepleción (por ejemplo, aumento significativo del recuento de blastos periféricos)

42. Nivel de saturación de oxígeno basal >92% en aire ambiente

43a. Ausencia de hallazgos anormales durante el periodo de linfodepleción, y de cualquier otra enfermedad o hallazgo de laboratorio que, en la opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del paciente.

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
21/12/2018	No aportado	No aportado	12/02/2019

Promotor

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S) Francia

50 rue Carnot 92284 Suresnes cedex

Contact Person

Laboratorios Servier S. L. - Departamento de I+D

+34 91 7489670

+34 91 300 32 49

maria.dequintanabaras@servier.com

Monetary support: Laboratorios Servier|

Centros

No iniciado (21/12/2018)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU

Esplugues de Llobregat

BARCELONA

Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas

Medicamentos

UCART19

Perfusión*

Principios Activos: CD19CAR/RQR8+_TCR_{CD3}_T-cells|

Experimental

Sin resultados

A study to evaluate the safety and efficacy of UCART19 in children with B cell lymphoblastic leukaemia that has relapsed or not responded to other treatments

State Not initiated	Type of participants Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Teens , Children , Infants and preschool
Gender Both	Phases Phase I	Expected Participants 18

Information

Identifier

2015-004293-15

Investigated Disease

Children with B-cell lymphoblastic leukaemia that has relapsed or for whom previous treatment has not worked.

Scientific Title

A phase 1, open label, non-comparative, study to evaluate the safety and the ability of UCART19 to induce molecular remission in paediatric patients with relapsed /refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia

Rationale

This trial aims to treat relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia, which is a disease that could express the CD19 tag on the lymphocytes B (also called B-cells) which has come back after or is not responding to other anti-leukemic treatments. This disease may respond to this treatment with UCART19 cells targeting the leukemic cells expressing the CD19 tag in order to kill them. The main aims of this study are to evaluate the safety of UCART19 in paediatric patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and to evaluate the effect of UCART19 on leukaemia cells.

Main Objective

To evaluate the safety of UCART19 in paediatric patients with relapsed or refractory B-ALL.

Primary Endpoints

- Adverse events graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Event

(NCI-CTCAE) version V4.3 June 14, 2010, throughout the study, except CRS, TLS and acute GvHD events that will be graded according to the grading systems of Lee, Cairo and Harris, respectively ;

- Clinical examination and cardiac evaluation (ECG, echocardiography) ;
- Vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature, respiratory rate, oxygen saturation level),
- Laboratory data assessments: haematology, biochemistry, coagulation parameters ;
- Viral / bacterial / protozoal infection monitoring,

Temporary moments of secondary assessment

safety will be evaluated on an on-going basis throughout the trial

Secondary Objective

To determine the ability of UCART19 to achieve molecular remission at D28 after the first UCART19 infusion

Secondary Endpoints

- 1- The activity of UCART19 will include a careful examination and valuation of the blood and the marrow if indicated.
- 2- MRD evaluation by multiparameter flow cytometry and/or qPCR

Temporary moments of secondary assessment

- 1: Day 28 after the first UCART19 infusion
- 2: During the screening period, at D-1, (D14), D28, D56, D84, M4, M6, M9, M12

Inclusion criteria

1. Male or female patients
2. Age ranging between 6 months and <18 years
- 3a. Patients with relapsed or refractory CD19-positive B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017),
 - Morphologically confirmed with \geq 5% leukemic blasts in the bone marrow
 - or presenting a quantifiable MRD load of 1×10^{-3} (by multiparameter flow cytometry and/or quantitative polymerase chain reaction) at the end of the last induction treatment
 - Who have exhausted alternative treatment optionsRelapsed disease is defined as:
 - second or subsequent bone marrow relapse or,
 - any bone marrow relapse after allo-SCT.Refractory disease is defined by not achieving an initial complete response (CR) after 2 cycles of a standard chemotherapy regimen (primary refractory). Subjects who were refractory to subsequent chemotherapy regimens after an initial remission were considered chemo-refractory
- Patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) ALL are eligible if they are intolerant to or have failed 2 lines of tyrosine kinase inhibitor therapy (TKI), or if TKI therapy is contraindicated.
4. Estimated life expectancy \geq 12 weeks (according to investigator's judgement)
- 6a. Lansky (age < 16 years at the time of assent/consent) or Karnofsky (age \geq 16 years at the time of assent/consent) performance status \geq 50
- 35.a Adequate organ function defined as:
 - a. Creatinine clearance \geq 30 mL/min (as calculated using the method standard for the institution). In equivocal cases, a 24-hour urine collection test can be used to estimate the creatinine clearance more accurately.
 - b. Serum ALT/AST \leq 3 x ULN
 - c. Total bilirubin \leq 1.5 x ULN (unless the patient has a history of Gilbert's Syndrome, in which case, total bilirubin

must be \leq 2.5 ULN)

d. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) \geq 45% and no clinically significant ECG findings

44. Availability of a donor for potential allo-HSCT in the event of persistent marrow aplasia without evidence of residual leukemia

7. Written informed consent from parent(s) or legal representative and or written assent from patient when applicable obtained prior any study-specific procedure of the protocol

Exclusion criteria

34. Patients unwilling to undergo a safety follow-up for 15 years

9. Foreseeable poor compliance to the study procedures

10. Previous treatment with gene or gene-modified cell therapy medicine products. Prior treatment with blinatumomab is allowed

11a. Use of previous anti-leukemic therapy (including approved therapies and other investigational products) within 5 half-lives prior to UCART 19 administration. Inotuzumab ozogamicin must be stopped at least 28 days prior to UCART19 administration. Participation in non-interventional registries or epidemiological studies is allowed

12. CD19-negative B-cell leukaemia

15. Burkitt cell acute leukaemia (L3 ALL)

45a. Clinically suspected extramedullary involvement (except CNS and isolated skin involvement)

37a. Evidence of disease progression after cytoreduction, if administered 17a. Active CNS leukemia 28. Clinically active significant CNS dysfunction

29. Known history of severe neurological toxicity related to blinatumomab

30. Primary immunodeficiency or bone marrow failure syndrome

14. Weight < 8.8 kgs

16a. Allogeneic HSCT within 6 months prior to screening; any donor lymphocyte infusions must be completed > 6 weeks prior to Screening

31. Radioimmunotherapy, radiotherapy, within 8 weeks (except prophylaxis of CNS involvement) prior to Inclusion

18. Use of rituximab and other anti CD20 antibodies known to have the same epitope as rituximab or anti CD20 for which the epitope is unknown within 3 months prior to UCART19 infusion

19. Presence of donor-specific anti-HLA antibodies directed against UCART19

20a. Active, acute or chronic GvHD requiring systemic use therapy

21. Patients currently treated with immunosuppressive agents that cannot be stopped 22. A known hypersensitivity to any of the test materials or related compounds including murine and bovine products

24. Active systemic bacterial, fungal, protozoal or viral infection not controlled by adequate treatment, and presence of positive blood cultures within 7 days before Inclusion

33. Patients tested positive for human immunodeficiency virus (HIV) and/or or human T-lymphotropic virus (HTLV)

25a. Abnormal findings during the screening period, any other medical condition(s) or laboratory findings that in the opinion of the investigator, might jeopardize the patient's safety

26. Any planned medical/surgical treatment that might interfere with the ability to comply with the study requirements

27a. Risk of pregnancy or non compliance with contraception (if applicable) .Girls of childbearing potential must have been tested negative in a pregnancy test within 7 days prior to inclusion. Within the frame of this study, female participants of childbearing potential and male participants with partners of childbearing potential must use an effective method of birth control, as well as their partners, from the screening period up to 12 months after the last dose of Investigational Medicinal Product (IMP) administration.

36a. Any known contraindication to any of the drugs that will be used for the lymphodepletion (fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab) or other drugs proposed for safety issues (including tocilizumab, rituximab).
ELIGIBILITY CRITERIA FOR UCART19 ADMINISTRATION (WITHIN 24 HOURS PRIOR TO INFUSION)

38a. Adequate organ functions including renal and hepatic function based on the last assessment performed within the lymphodepletion period, defined as:

- Creatinine clearance \geq 30 mL/min (as calculated using the method standard for the institution. In equivocal cases, a 24-hour urine collection test can be used to estimate the creatinine clearance more accurately.

- Serum ALT/AST \leq 3 x ULN

- Total bilirubin \leq 1.5 x ULN (unless the patient has a history of Gilbert's Syndrome, in which case, total bilirubin must be \leq 2.5 ULN)

- 39. No clinical signs of cardiac failure
- 40. No active systemic bacterial, fungal, protozoal or viral infection not controlled by adequate treatment, and absence of positive blood cultures within 7 days before UCART19 administration
- 41a. No evidence of disease progression after lymphodepletion (e.g., significant increase in peripheral blast count)
- 42. Baseline oxygen saturation level > 92% in room air
- 43a. No Abnormal findings during the lymphodepletion period, neither any other medical condition(s) or laboratory findings that, in the opinion of the investigator, might jeopardize the patient's safety

Calendar

Authorization 21/12/2018	Start of Trial No aportado	End of trial No aportado	Last Update 12/02/2019
------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------

Sponsor

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S) Francia

50 rue Carnot 92284 Suresnes cedex

Contact Person

Laboratorios Servier S. L. - Departamento de I+D

+34 91 7489670

+34 91 300 32 49

maria.dequintanabaras@servier.com

Monetary support: Laboratorios Servier|

Sites

not initialized (21/12/2018)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU
Esplugues de Llobregat
BARCELONA
Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas

Medication

UCART19
Perfusión*

Active Principles: CD19CAR/RQR8+_TCR $\alpha\alpha\alpha$ _T-cells|

Experimental

No results