Estudio piloto de la infusión de células ARI-0001en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años) , Niños (2-11 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase I	10
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional	seguridad, eficacia	NO

Información

Identificador
2016-002972-29

Cod. Protocolo
CART19-BE-01

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Leucemia o linfoma

Título Científico
Estudio piloto de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z (células ARI-0001) en pacientes con leucemia o linfoma CD19+

resistente o refractaria a tratamiento

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad de la infusión de células ARI-0001 (linfocitos T diferenciadas adultas autólogas de sangre periférica expandidas y transducidas con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 [A3B1] conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z) en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractario al tratamiento y con un pronóstico inferior a 2 años

Variables de Evaluación Primaria

Evaluar la seguridad de la infusión de células ARI-0001 en base a los siguientes parámetros:
- Mortalidad relacionada con el procedimiento (MRP) al año y los 3 años, definida como cualquier fallecimiento no causado directamente por la leucemia/linfoma. Para la estimación de la MRP se considerará la recaída o progresión de la enfermedad como un evento competitivo.
- Evaluación de la toxicidad a los 3 meses y al año, definida como número de acontecimientos adversos grado III-IV empleando los CTC (common toxicity criteria) versión 3.0. Se prestará especial atención al síndrome de liberación de citocinas, la toxicidad neurológica y a la aparición de segundas neoplasias.

Momentos temporales de evaluación primaria

Mes 3, 1 año y 3 años

Objetivo Secundario

Evaluar la eficacia de la infusión de ARI-0001
¿ Evaluar la duración de la respuesta tras la infusión de ARI-0001
¿ Evaluar la supervivencia global tras la infusión de ARI-0001
¿ Evaluar la duración de las células ARI-0001 en sangre periférica, médula ósea y LCR tras su administración
¿ Evaluar el efecto del tratamiento con ARI-0001 sobre la calidad de vida de los pacientes
¿ Evaluar los acontecimientos adversos ocurridos a los 3 meses y al año

Variables de Evaluación Secundaria

- Tasa de respuestas (globales y completas) a los 3 meses y al año, definida de manera

diferente para cada enfermedad.
o Leucemia linfoide aguda y linfática crónica se emplearán los criterios habituales NCCN y IWCLL.
o Linfoma no-Hodgkin se emplearán los criterios de Lugano.
o En los pacientes con leucemia se cuantificará la persistencia de enfermedad mínima residual en médula ósea y sangre periférica mediante técnicas de citometría multiparamétrica y secuenciación de nueva generación.
- Supervivencia libre de progresión a los 2 años del procedimiento, definida como el tiempo transcurrido entre la infusión de ARI-0001 y la progresión de la enfermedad o la muerte. Los pacientes vivos y en remisión completa serán censurados en el momento del último seguimiento.
- Supervivencia global (SG) a los 2 años, definida como el tiempo transcurrido entre la infusión de ARI-0001 y el fallecimiento del paciente por cualquier causa. Los pacientes vivos serán censurados en el momento del último seguimiento.
- Supervivencia in vivo de las células ARI-0001 en sangre periférica, médula ósea y líquido cefalorraquídeo, lo que se determinará mediante citometría de flujo y PCR cuantitativa del transgén con periodicidad mensual en los primeros 6 meses y posteriormente trimestralmente hasta cumplir 2 años de la infusión.
- Calidad de vida de los pacientes incluidos, evaluada mediante un cuestionario que cumplimentarán los pacientes o sus tutores legales a los 3 y 6 meses y al año.
- Evaluación de la toxicidad a los 3 meses y al año, definida como número de acontecimientos adversos de cualquier tipo ocurridos a lo largo del estudio empleando los CTC (common toxicity criteria) versión 3.0.

Momentos temporales de evaluación secundaria

mes 3, mes 6, 1 año, 2 años y 3 años

Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de leucemia o linfoma CD19+, con un pronóstico vital inferior a 2 años que cumplan con las siguientes condiciones:
- Leucemia linfoide aguda del adulto en segunda o tercera respuesta, no candidato a trasplante por edad, enfermedades asociadas o ausencia de donante, o en recaída posttrasplante alogénico.
- Leucemia linfoide aguda pediátrica en segunda o tercera respuesta, refractaria o no candidato a trasplante por ausencia de donante, o en recaída post-trasplante alogénico, o enfermedad mínima residual elevada (0,1% o mayor) tras dos o más líneas de tratamiento.
- Linfoma folicular sintomático, que ha recibido al menos 2 esquemas de tratamiento (uno de ellos incluyendo rituximab) y con un intervalo libre de progresión inferior a 2 años. Podrán incluirse pacientes no candidatos a trasplante o en recaída post-trasplante.
- Leucemia linfática crónica sintomática, que al menos ha recibido 2 esquemas de tratamiento (uno de ellos incluyendo rituximab) y con un intervalo libre de progresión inferior a 2 años. Los pacientes con deleción de 17p o mutación de TP53 podrán incluirse tras la primera línea de tratamiento.
- Linfoma del manto en primera recaída (o superior) que no es candidato a trasplante, o bien en segunda recaída (o superior) post-trasplante.
- Linfoma difuso de células grandes en primera recaída (o superior) que no es candidato a trasplante, o bien en segunda recaída (o superior) post-trasplante.
2. Edad superior a 2 años e inferior a 80 años.

3. Estado funcional ECOG de 0 a 2 (Anexo II).
4. Esperanza de vida de al menos 3 meses.
5. Acceso venoso adecuado para realizar una linfoaféresis. Ausencia de contraindicaciones para la misma.
6. Firma del consentimiento informado (paciente o tutor legal).

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento con cualquier sustancia experimental o no comercializada en las cuatro semanas previas al reclutamiento, o que esté participando activamente en otro ensayo clínico terapéutico. 2. Diagnóstico de otra neoplasia, pasada o actual. Podrán incluirse pacientes que lleven en remisión completa más de 3 años, o con antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma o carcinoma in situ resecado completamente. 3. Afectación franca del sistema nervioso central (SNC-3) en el momento de la inclusión. Se permitirá la inclusión con pacientes con un grado menor (SNC-2) o con SNC-3 que haya respondido a quimioterapia intratecal. 4. Recaída precoz tras trasplante alogénico (menos de 3 meses para la aféresis de células mononucleadas, menos de 6 meses para la infusión de ARI-0001) o pacientes que estén en tratamiento inmunosupresor activo por enfermedad injerto contra huésped (corticoides u otros inmunosupresores sistémicos). 5. Infección activa que requiere tratamiento médico sistémico como, por ejemplo, infección renal crónica, infección pulmonar crónica o tuberculosis. 6. Infección por VIH. 7. Enfermedades médicas concurrentes e incontroladas incluyendo enfermedades cardiacas, renales, hepáticas, gastrointestinales, endocrinas, pulmonares, neurológicas o psiquiátricas que en opinión del investigador supongan un riesgo para el paciente. 8. Serología positiva para hepatitis B, definida como prueba positiva para HBsAg. Además, si el paciente es HBsAg negativo pero tiene anticuerpos anti-HBc será necesario realizar un test de ADN del virus de la hepatitis B, y si el resultado es positivo el paciente será excluido. 9. Serología positiva para hepatitis C, definida como prueba positiva para anticuerpos anti- VHC que se confirma mediante RIBA. 10. Afectación orgánica grave, definida como fracción de eyección cardíaca <40%; DLCO <40%; filtrado glomerular calculado <30 ml/min; o bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad (a menos que se deba a la LLC o a un síndrome de Gilbert). 11. Mujeres embarazadas o lactando. Las mujeres en edad fértil deberán tener una prueba de embarazo negativa en la fase de screening. 12. Mujeres en edad fértil, incluyendo aquellas cuyo último ciclo menstrual fue en el año previo al cribado, que no puedan o no deseen emplear métodos anticonceptivos altamente eficaces* desde el inicio del estudio hasta la finalización del mismo. 13. Varones que no puedan o no deseen emplear métodos anticonceptivos altamente eficaces* desde el inicio del estudio hasta la finalización del mismo. 14. Necesidad de tomar glucocorticoides de manera crónica en dosis superior a 10 mg/día de prednisona (o equivalentes) u otros inmunosupresores crónicos. * anticonceptivos hormonales, dispositivo intrauterino, sistemas intrauterino de liberación hormonal, abstinencia sexual, vasectomía de la pareja o oclusión tubárica bilateral.

Calendario

(Última actualización: 25/03/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
16/05/2017	15/06/2017	16/06/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
01/07/2019	No aportado	No aportado	13/09/2022	No aportado

Promotor

IDIBAPS España

Vilerroel, 170 08036 Barcelona

Contact Person

Hospital Clínic - Judit Pich Martinez

+34 93 2275400 2946

+34 93 2279877

jdelgado@clinic.cat

Monetary support: Instituto de Salud Carlos III|

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm Hospital Clinic de Barcelona

Villarroel, 170 - Planta 0 - Puerta 6b 08036 Barcelona

ceic@clinic.cat

932275766

Centros

No iniciado (13/06/2018)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (13/06/2018)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU

Esplugues de Llobregat

BARCELONA

Medicamentos

ARI-0001

Solución para perfusión

-

Principios Activos: Adult differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with a|

Experimental

Sin resultados

Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years) , Children (2-11 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase I	10
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter	safety, effectiveness	NO

Information

Identifier
2016-002972-29

Protocol Code
CART19-BE-01

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Leukemia o lymphoma

Scientific Title
Pilot study on the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the co-stimulatory regions 4-1BB and CD3z (ARI-0001 cells) in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to

therapy

Rationale

Not provided

Main Objective

To assess the infusion of ARI-0001 cells (Adult differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity [A3B1] conjugated with the co-stimulatory regions 4-1BB and CD3z) safety on patients with leukemia or lymphoma CD19+ resistant or refractory to treatment and with a prognosis of less than 2 years.

Primary Endpoints

To assess the infusion of ARI-0001 cells safety on the basis of the following parameters:
- Procedure-related mortality (PRM) at the first and third year, defined as any death not caused directly by leukemia / lymphoma. For the estimation of PRM, relapse or progression of the disease will be considered as a competitive event.
- Assessment of toxicity at 3 months and first year, defined as number of adverse events grade III-IV using CTC (common toxicity criteria) version 3.0. Particular attention will be paid to cytokine release syndrome, neurological toxicity and the occurrence of second malignancies.

Temporary moments of secondary assessment

Month 3, year 1 and year 3

Secondary Objective

¿Evaluate the infusion of ARI-0001 effectiveness ¿Evaluate the duration of the infusion of ARI-0001
¿Evaluate the overall survival after the infusion of ARI-0001
¿Evaluate the duration of ARI-0001 cells in peripheral blood, bone marrow and CSF after administration
¿Evaluate the effect of ARI-0001 treatment on patients quality of life
¿Assess adverse events occurring at 3 months and at the first year.

Secondary Endpoints

- Response rate (overall and complete) at 3 months and first year, defined differently for each disease.
oOn chronic lymphoid and acute lymphocytic leukemia, the usual criteria NCCN and IWCLL will be used.
oOn non-Hodgkin's lymphoma, the Lugano criteria will be used.
oOn patients with leukemia will be quantified the persistence of minimal residual disease, in bone marrow and peripheral blood, using multiparametric cytometry and new generation sequencing techniques.
- Progression-free survival at 2 years after the procedure, defined as the time lag between infusion of ARI-0001 and

the progression of disease or death. Patients alive and in complete remission will be censored at the last follow-up.
- Overall survival (OS) at 2 years, defined as the time lag between the infusion of ARI-0001 and the death of the patient from any cause. Living patients will be censored at the the last follow-up.
- In vivo survival of ARI-0001 cells in peripheral blood, bone marrow and cerebrospinal fluid, determined, monthly during the first 6 months and thereafter quarterly until the 2 years after infusion, by flow cytometry and quantitative transgene PCR.
- Quality of life of included patients, evaluated by a questionnaire completed by patients or their legal guardians at 3 and 6 months and a year after.
- Toxicity assessment at 3 months and a year after, defined as number of adverse events of any type occurring throughout the study using the common toxicity criteria (version 3.0)

Temporary moments of secondary assessment

month 3, month 6, 1 year, 2 years and 3 years

Inclusion criteria

1.Diagnosis of leukemia or CD19 + lymphoma, with a life expectancy less than 2 years that meet the following conditions:
Adult acute lymphoid leukemia in second or third response, not candidate for transplantation due to age, associated diseases or lack of donor, or in relapse post allogeneic transplant.
Pediatric acute lymphoid leukemia in second or third response, refractory or non-transplant candidate due to donor absence, or in relapse post allogeneic transplant, or with minimal residual residual disease (0.1% or greater) after two or more lines of treatment.
Symptomatic follicular lymphoma, which has received at least 2 treatment regimens (one of them including rituximab) and a progression-free interval of less than 2 years. Patients not candidates for transplantation or post-transplant relapse may be included.
Symptomatic chronic lymphocytic leukemia, which has received at least 2 treatment regimens (one of them including rituximab) and a progression-free survival of less than 2 years. Patients with a 17p deletion or TP53 mutation may be included after the first line of treatment.
Mantle cell lymphoma in the first relapse (or higher) when it is not a candidate for transplantation, or second post-transplant relapse (or higher).
Diffuse large cell lymphoma in first relapse (or higher) when it is not a candidate for transplantation, or second post-transplant relapse (or higher).
2.Age greater than 2 years and less than 80.
3.ECOG functional status from 0 to 2 (Annex II).
4.Life expectancy of at least 3 months.
5. Appropriate venous access to perform an apheresis procedure. Absence of contraindications for it.
6. Signature of informed consent (patient or legal guardian).

Exclusion criteria

1. Treatment with any experimental or non-marketed substance within four weeks prior to recruitment, or actively participating in another therapeutic clinical trial. 2. Diagnosis of another past or present neoplasm. Patients may be included in complete remission for more than 3 years, or with a history of non-melanoma skin cancer or completely resected in-situ carcinoma. 3. Central nervous system involvement (CNS-3) at inclusion. Inclusion will be permitted with patients with a lower grade (CNS-2) or with CNS-3 who have responded to intrathecal chemotherapy. 4. Early relapse after allogeneic transplantation (less than 3 months for apheresis of mononuclear cells, less than 6 months for infusion of ARI-0001) or patients on active immunosuppressive therapy for graft-versus-host disease

(corticosteroids or other systemic immunosuppressants). 5. Active infection requiring systemic medical treatment such as chronic kidney infection, chronic lung infection or tuberculosis. 6. HIV infection. 7. Concurrent and uncontrolled medical illnesses including cardiac, renal, hepatic, gastrointestinal, endocrine, pulmonary, neurological or psychiatric diseases which in the opinion of the researcher represent a risk to the patient. 8. Positive serology for hepatitis B, defined as a positive test for HBsAg. In addition, if the patient is HBsAg negative but has anti-HBc antibodies it will be necessary to perform a DNA test of the hepatitis B virus, and if the result is positive the patient will be excluded. 9. Positive serology for hepatitis C, defined as a positive test for anti-HCV antibodies confirmed by RIBA. 10. Severe organ failure, defined as a cardiac ejection fraction <40%; DLCO <40%; calculated glomerular filtrate rate <30 ml / min; Or bilirubin> 3 times the upper limit of normal (unless it is due to CLL or Gilbert syndrome). 11. Pregnant or lactating women. Women of childbearing potential should have a negative pregnancy test in the screening phase. 12. Women of childbearing age, including those whose last menstrual cycle was in the year prior to screening, who are unable or unwilling to use highly effective contraceptive methods * from the start of the study to the end of the study. 13. Men who are unable or unwilling to use highly effective contraceptive methods * from the start of the study to the completion of the study. 14. The need to take glucocorticoids in a chronic manner at doses higher than 10 mg / day of prednisone (or equivalent) or other chronic immunosuppressants. * Hormonal contraceptives, intrauterine device, intrauterine systems of hormonal release, sexual abstinence, vasectomy of the couple or bilateral tubal occlusion.

Calendar

(Last Update: 25/03/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
16/05/2017	15/06/2017	16/06/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
01/07/2019	Not aported	Not aported	13/09/2022	Not aported

Sponsor

IDIBAPS España

Vilerroel, 170 08036 Barcelona

Contact Person

Hospital Clínic - Judit Pich Martinez

+34 93 2275400 2946

+34 93 2279877

jdelgado@clinic.cat

Monetary support: Instituto de Salud Carlos III|

Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm Hospital Clinic de Barcelona

Villarroel, 170 - Planta 0 - Puerta 6b 08036 Barcelona

ceic@clinic.cat

932275766

Sites

not initialized (13/06/2018)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

not initialized (13/06/2018)

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU

Esplugues de Llobregat

BARCELONA

Medication

ARI-0001

Solución para perfusión

-

Active Principles: Adult differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with a|

Experimental

No results