

Een bevestigend, multicenter onderzoek met één onderzoeksgroep ter evaluatie van de doeltreffendheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid van het BiTE® antilichaam blinatumomab bij volwassen patiënten met minimale residuele ziekte (MRD, minimal residual disease) van voorloper B-cel acute lymfoblastische leukemie

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Studie eindpunten Primair eindpunt- Proportie van patiënten die complete MRD respons bereiken gedefinieerd als afwezigheid van MRD na een behandeling met blinatumomab van 1 cyclus. Belangrijkste secundair eindpunt voor patiënten met PH-negatieve ALL...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39852

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLAST (MT103-203)

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

minimal residuele ziekte (MRD) van B-precursor ALL, zeer klein aantal kankerbloedcellen blijven in het beenmerg na chemotherapie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen Research (Munich) GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALL, blinatumomab, B-precursor, MRD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie eindpunten

Primair eindpunt

- Proportie van patiënten die complete MRD respons bereiken gedefinieerd als afwezigheid van MRD na een behandeling met blinatumomab van 1 cyclus.

Belangrijkste secundair eindpunt voor patiënten met PH-negatieve ALL.

- Hematologische herval-vrije overlevings kans na 18 maanden na de initiatie van blinatumomab

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Algehele overlevingskans
- Sterftecijfer binnen de 100 dagen na allogene HSCT
- Tijd tot hemotologisch herval
- Duur van de complete MRD respons

- Effect op MRD niveau
- Algehele incidentie en hevigheid van adverse events
- Levenskwaliteit van de patient tijdens en na de therapie
- Benutting van de resources

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Studie rationale

De detectie van minimale residuele ziekte (MRD) na inductie therapie en/of consolidatie therapie is een onafhankelijke voorspellende factor voor slechte afloop van acute lymphoblastische leukemie (ALL) bij volwassenen. Er zijn geen standaard behandelingen beschikbaar voor patienten met een MRD-positieve B-precursor voor acute lymphoblastische leukemie. Blinatumomab (MT103) is een bispecifiek enkelvoudig gevormd antilichaam ontwikkeld om B cellen te linken aan T cellen, wat resulteert in de activatie van deze T-cellen en een cytotoxisch antwoord van de T-cellen op CD19 uitzettende cellen. In vitro en ex vivo gegevens wijzen erop dat CD19 positieve lymfoen en leukemie cellijnen extreem gevoelig zijn voor blinatumomab gemedieerde cytotoxiciteit.

De recente Fase II klinische study, MT103-202, behandelde volwassen patienten die de B-precursor voor ALL met persistente of terugkerende MRZ bezaten met tot 7 cyclussen van een 4-weken behandeling van blinatumomab aan een dosis van 15µg/m²/day. Een volledige MRZ reactie werd vastgesteld bij 16 van de 20 geëvalueerde patiënten. De meerderheid van de patiënten bleven in complete hematologische respons tot meer dan 15 maanden zonder enige andere behandeling.

Blinatumomab werd ook toegediend aan 3 pediatrische patienten met ALL aan een dosis van 15µg/m²/day op basis van een artsenverklaring *named patient use*. Deze patienten hadden terugkerende ALL en geen behandelingsopties meer. Alle drie vertoonden ze een complete MRD respons op de blinatumomab. Na de stopzetting van de blinatumomab behandeling recidiveerde 1 patient, de twee andere patienten bleven in remissie.

Deze studie is ontwikkeld om de doeltreffendheid, veiligheid en de tolerantie van blinatumomab te bevestigen bij patienten met de MRD B-precursor voor ALL in complete hematologische remissie

Doel van het onderzoek

- 3 - Een bevestigend, multicenter onderzoek met één onderzoeksgroep ter evaluatie v ... 1-05-2025

Studie eindpunten

Primair eindpunt

- Proportie van patiënten die complete MRD respons bereiken gedefinieerd als afwezigheid van MRD na een behandeling met blinatumomab van 1 cyclus.

Belangrijkste secundair eindpunt voor patiënten met PH-negatieve ALL.

- het effect van blinatumomab op Hematologische herval

Secundaire eindpunten

- Algehele overlevingskans
- Sterftcijfer binnen de 100 dagen na allogene HSCT
- Tijd tot hematologisch herval
- Duur van de complete MRD respons
- Effect op MRD niveau
- Algehele incidentie en hevigheid van adverse events
- Levenskwaliteit van de patient tijdens en na de therapie
- Benutting van de resources

Onderzoeksopzet

Study design

Bevestigende multicenter, enkelvoudige-tak studie om de doeltreffendheid, veiligheid en tolerantie van blinatumomab te beoordelen bij patiënten met een MRD-positieve B-precursors voor ALL.

Alle geïnccludeerde patiënten worden statistisch gevalueerd voor het primaire eindpunt, proportie complete MRD repons. Het belangrijkste secundaire eindpunt *hematologische herval-vrije overlevingskans na 18 maanden* zal beoordeeld worden bij minstens 50 patiënten met PH-negatieve B-precursor voor ALL, die geen allogene HSCT ondergaan hebben tijdens de 18 maanden durende observatie periode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 continue infusen. 1 cyclus bestaat uit 4 weken van 15 µg/m²/d Blinatumomab met daarna telkens 2 weken rust voor de behandeling van patiënten met een minimale residuele ziekte van B-precursor acute lymfoblastische leukemie.

Inschatting van belasting en risico

Een centraal veneuze katheter is nodig voor de continue infusie. Dit houdt een risico in op infectie op de injectieplaats, binnen in de katheter of aan de tip van de katheter. Hier kunnen zich ook bloedstolsels vormen. Desalniettemin, worden deze algemeen gebruikt in de behandeling van leukemie en niet alleen bij

deze studie medicatie.

Door de bloedafname kan de patient zich wat flauw, ziek of ongemakkelijk voelen of een blauwe plek krijgen. In zeldzame gevallen wordt een kleine bloedprop gevormd of treedt er een infectie op de plaats van de prik op. Dit gebeurt echter niet vaak.

Wanneer de bloeddruk wordt gemeten, kan de manchet wat strak zitten en een kleine blauwe plek op de arm achterlaten.

Contactpersonen

Publiek

Amgen Research (Munich) GmbH

Staffelseestr. 2
Munich 81477
DE

Wetenschappelijk

Amgen Research (Munich) GmbH

Staffelseestr. 2
Munich 81477
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. patienten met B-precursor ALL in complete hematologisch remissie, gedefinieerd als minder dan 5% blasten in het beenmerg na tenminste 3 intense chemotherapie blokken (vb GMALL inductie I-II/consolidatie I, inductie/intensificatie/consolidatie of 3 blokken van hyper CVAD)
2. Aanwezigheid van minimale residuele ziekte op niveau van $\geq 10^{-3}$ (moleculair falen of moleculaire herval) in een assay met een gevoeligheid van tenminste 10^{-4} , gedocumenteerd na een interval van tenminste 2 weken na laatste systemische chemotherapie.
3. Voor de evaluatie van de minimale residuele ziekte, moeten patienten tenminste 1 moleculaire marker hebben gebaseerd op individuele herschikking van immunoglobulines of TCR-genen of een flow cytometrie-marker profiel, geëvalueerd door een nationaal of local referentie labo dat goedgekeurd is door de sponsor.
4. Beenmerg specimen of perifeer bloed van primaire diagnose (een voldoende hoeveelheid van DNA (30 µg) of een respectievelijke hoeveelheid van cel materiaal voor clone-specifieke MRD onderzoek moet ontvangen zijn door het centraal MRD lab en het lab moet bevestigen dat het staal aanwezig is.
5. Beenmerg functie zoals gedefinieerd in het protocol
6. Nier en lever functie zoals gedefinieerd in het protocol
7. Negatieve HIV test, negatieve Hepatitis B (HbsAg) en hepatitis C virus (ant-HCV) test
8. negatieve zwangerschapstest bij vrouwen of vrouwen met zwangerschapsrisico
9. ECOG performance status 0 of 1
10. gelijk aan of ouder dan 18 jaar
11. het vermogen hebben om geschreven patienten toestemmings formulier te begrijpen en te signeren
12. gesignde en gedateerde geschreven toestemmingsformulier is beschikbaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. aanwezigheid van circulerende blasten of hedendaagse betrokkenheid bij ALL.
2. Voorgeschiedenis van relevante CNS pathologie of hedendaagse relevante CNS pathologie (vb flauwvalle, paresis, aphasia, cerebrovasculaire ischemie/ hemorrhagie, ernstige hersenletsels, dementie, ziekte van Parkinson, cerebellaire ziekte, organisch hersen syndroom, psychosis, coordinatie of bewegingsaandoening)
3. hedendaagse infiltratie van cerebrospinaal vocht door ALL
4. voorgeschiedenis van of active relevante autoimmuun ziekte
5. prior allogene HSCT
6. toegelaten behandeling met TKI's (vb, Philadelphia chromosoom-positieve (Ph) patienten met geen documentatie van een behandelingsfalen of een intolerantie/contraindicatie voor tenminste 2 TKI's)
7. Systemische kanker chemotherapie binnen 2 weken voor de start van de studiebehandeling (behalve voor intrathecale prophylaxis).

8. Radiotherapie binnen 4 weken voor start studiebehandeling
9. autologe hematopoetische stamceltherapie (HSCT) binnen 6 weken voor de start studiebehandeling
10. Therapie met monoclonale antilichamen (rituximab, alemtuzumab) binnen 4 weken voor de studiebehandeling
11. Behandeling met enig onderzoeks product binnen de 4 weken voor de start van de studie behandeling.
12. Voorgaande behandeling me blinatumomab
13. gekende overgevoeligheid voor immunoglobulines of voor enig andere component van de studie medicatie formulatie
14. Active maligniteit anders dan ALL met uitzondering van basaal cel of squameus cel huidkanker of in situ cervixkanker.
15. Actieve infectie, of andere concurrerende ziekte of medische toestand dat kan interfereren met opstelling van de studie of als beoordeeld door de onderzoeker
16. zogende vrouwen of vrouwen met zwangerschapsrisico die niet een effectieve vorm van contraceptie willen gebruiken tijdens hun deelname aan de studie en tenminste 3 maanden daarna of mannelijke patienten die niet een effectieve contraceptie willen gebruiken tijdens hun deelname aan de studie en tenminste 3 maanden daarna

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-11-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Blinatumomab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-018314-75-NL

NCT01207388

NL37170.078.11