

Een pilot studie om de haalbaarheid, veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van het toevoegen van de BiTE antistof Blinatumomab in zuigelingen met MLL-herschikte acute lymfatische leukemie die volgens het Interfant-06 protocol behandeld worden. Een gezamenlijke studie van het Interfant network.

Gepubliceerd: 11-07-2017 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid van 1 kuur blinatumomab, toegevoegd aan de Interfant-06 backbone, bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde ALL te beoordelen. De secundaire doelstellingen zijn: • evaluatie van de haalbaarheid • de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Blinatumomab in zuigelingen met ALL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Lymfatische Leukemie (ALL), Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Amgen Research GmbH, Uxbridge, Verenigd Koninkrijk;Go4Children;Mammoet B.V.;Amgen (drug supply)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute lymfatische leukemie, blinatumomab, fase 2, pediatrische patienten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van klinisch relevante toxiciteit gedefinieerd als iedere toxiciteit die mogelijk of met zekerheid toe te schrijven is aan blinatumomab EN resulteert in het permanent stopzetten van de blinatumomab OF overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

Toxiciteit / haalbaarheid:

1. Incidentie en gradering van (serious) adverse events
2. Aantal onderbrekingen van de behandeling als gevolg van toxiciteit die voorkomt tijdens blinatumomab
3. Proportie van de patiënten die een volledige kuur (4 weken) blinatumomab ontvangen
4. Incidentie en gradering van de 'key safety parameters tot de start van de onderhoudsfase en tijdens de lange termijn follow-up.

Activiteit / Effectiviteit:

5. MRD respons op de volgende tijdstippen: TP2 d33 (einde van de inductie),
TPblina1 d15 (na 15 dagen blinatumomab) en
TPblina2 d29. (na complete kuur blinatumomab)
6. MRD respons op de volgende tijdstippen: TP2 d33 (einde van de inductie) en
TP4 (einde van Protocol IB)
7. Proportie van MR patiënten met $MRD > 5 \times 10^{-4}$ voor OCTADAD (indicatie voor SCT)
8. cCR / CR en EFS 6 maanden na inductie, en de lange termijn EFS en OS

Farmacokinetiek:

9. Steady state concentratie van blinatumomab (CSS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfatische leukemie (ALL) bij zuigelingen is een zeldzame ziekte. In tegenstelling tot sterk verbeterde prognose ($> 85\%$ EFS) bij oudere kinderen met ALL, hebben kinderen <1 jaar met ALL nog steeds een significant slechtere prognose met een EFS van 47%. Met name de kinderen met een mixed lineage leukemia- herschikking (MLL-R), die wordt gevonden in 80% van de patiënten, hebben een slechtere prognose dan oudere kinderen met ALL. Recidieven treden vroeg op en overleving na recidief is slechts 20%. Daarom moet de upfront behandeling worden verbeterd en hebben deze patiënten innovatieve strategieën nodig gericht tegen nieuwe targets.

Blinatumomab is een bispecifiek antilichaam ontworpen om CD19 positieve B cellen en CD3 positieve T-cellen te binden, dit resulteert in T-cel activering en een cytotoxische T-celrespons tegen CD19 tot expressie bringende cellen. In vitro gegevens tonen aan dat CD19 positieve lymfoom cellijnen buitengewoon gevoelig zijn voor blinatumomab gemedieerde cytotoxiciteit. Blasten in infant ALL brengen CD19 tot expressie.

Blinatumomab behoort tot een nieuwe klasse van bispecifieke antilichaam constructies, bispecifiek T-cel inwerkende (BITE®) genaamd . BITEs zijn ontworpen om T-effector geheugencellen richting targets cellen te leiden. Het

lijkt op standaard cytotoxische T-lymfocyt activering.

Omdat blinatumomab cellen aanvalt die CD19 uitdrukken, een marker uitsluitend uitgedrukt door B-cellen, waaronder voorloper B-ALL-cellen, de cytotoxiciteit is zeer selectief. Blinatumomab rekruteert en activeert T-cellen via CD3. In vitro induceren deze geactiveerde T-cellen doelcel lysis variërend tussen 10-100 pg / mL, waaruit blijkt dat blinatumomab een uiterst krachtige molecuul is.

Blinatumomab heeft zowel de aanwezigheid van CD19 positieve leukemie cellen en T-cellen voor de cytotoxische activiteit nodig.

Ook uit klinische studies blijkt dat blinatumomab effectief is en goed wordt verdragen bij kinderen en volwassenen met ALL die al zijn voorbehandeld met intensieve chemotherapie. Onze hypothese is dat 1 kuur blinatumomab veilig aan de Interfant-06 backbone kan worden toegevoegd en dat het de MRD waarden zal verlagen.

De toxiciteits- en werkzaamheid gegevens van deze pilot studie met blinatumomab zullen gebruikt worden om te beoordelen of blinatumomab uitgebreider (bv in een gerandomiseerde studie) onderzocht gaat worden in het nieuwe gemeenschappelijke protocol van de COG / JPLSG en de Interfant groep.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de veiligheid van 1 kuur blinatumomab, toegevoegd aan de Interfant-06 backbone, bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde ALL te beoordelen.

De secundaire doelstellingen zijn:

- evaluatie van de haalbaarheid
- de voorlopige respons van deze regimes te bepalen
- farmacokinetiek van blinatumomab te beoordelen bij zuigelingen.

Onderzoeksopzet

Het is een prospectieve, open-label, niet-gerandomiseerde, internationale multicenter pilot-studie uitgevoerd binnen de Interfant studiegroep. Dit is een samenwerkingsverband dat bestaat uit alle grote Europese studiegroepen en diverse grote pediatrie oncologie studiegroepen buiten Europa.

Deze pilot wordt uitgevoerd in geselecteerde centra met ervaring met blinatumomab in Europa en Australië en wordt gebruikt om de uitvoerbaarheid te bepalen van het toevoegen van een kuur blinatumomab aan de standaard arm van het Interfant-06 protocol.

Blinatumomab wordt toegediend gedurende 4 weken direct na inductie behandeling (zie figuur 2 in protocol).

Kinderen met ALL worden behandeld volgens de huidige standaard therapie, namelijk het Interfant-06 protocol. De enige interventie zal de toevoeging van 1 kuur blinatumomab zijn.

Deze studie zal geen gerandomiseerde vraag bevatten vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en de onbevredigende uitkomst van een controlegroep zonder blinatumomab. Bovendien is de belangrijkste doelstelling om de veiligheid en de haalbaarheid van een blinatumomab kuur in de Interfant-06 backbone te beoordelen. Voor wat de secundaire doelstelling betreffende de evaluatie van de werkzaamheid van dit nieuwe schema betreft, zal er een historische vergelijking met de MRD en EFS gegevens van het Interfant-06 protocol worden uitgevoerd.

De toxiciteit en veiligheidsgegevens van deze pilot studie zullen direct van invloed zijn op de medicatiekeuze en het doseringsschema wat gegeven zal worden aan zuigelingen binnen de toekomstige wereldwijd samenwerkende COG / JPLSG / Interfant onderzoeksgroep, waar een groot aantal patiënten het mogelijk zal maken om gerandomiseerde vragen te beantwoorden.

Zie ook figuur 2. Behandeling schema in protocol

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is Blinatumomab. Blinatumomab zal toegediend worden als een continue intraveneuze infusie, gedurende 28 dagen. Na de inductietherapie volgens het Interfant-06 protocol. Na de 4 weken blinatumomab wordt de therapie volgens het interfant-06 protocol gecontinueerd.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's en belasting gerelateerd aan het onderzoek

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft versnelde goedkeuring verleend voor blinatumomab (BLINCYTO, Amgen Inc.) voor de behandeling van Philadelphia-chromosoom-negatieve recidief of refractaire voorloper B-cel ALL bij volwassenen en kinderen (>28 dagen oud).

In 2015 is het goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA) voor volwassenen en in augustus 2018 voor kinderen. In de EU en de VS is blinatumomab goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia negatieve B-ALL in eerste of tweede CR met positieve MRD.

Blinatumomab wordt toegevoegd als een extra kuur aan het Interfant-06 behandelprotocol. Dit verhoogt het risico van blinatumomab gerelateerde bijwerkingen. De belangrijkste en de meerderheid van de bijwerkingen zijn waargenomen in de eerste week van de behandeling, gedurende deze periode is de meest intensieve controle vereist.

Medisch belangrijke toxiciteit: 1) Neurologische bijwerkingen 2) Cytokine release syndrome (CRS) 3) immuunsuppressie, veroorzaakt door de daling van immunoglobulinen en neutropenie.

Neurologische bijwerkingen worden voornamelijk beschreven bij volwassen

patiënten, de bijwerkingen zijn niet toegenomen bij de combinaties van intrathecale therapie en blinatumomab in de pediatrische studie. Neurologische bijwerkingen zullen echter nauwlettend gevolgd worden en dosis aanpassingen en regels voor het stoppen van zijn gedefinieerd in de huidige studie.

CRS was dosisbeperkend bij kinderen met recidief / refractair ALL bij gebruik als inductie behandeling. Bij patiënten met een lagere tumorload (minder aanwezige leukemie cellen), zoals bij patiënten na inductiebehandeling, worden er minder bijwerkingen verwacht.

De verminderde immunoglobulinen kunnen worden aangevuld met intraveneuze immunoglobulinen. In het algemeen kunnen deze bijwerkingen worden beheerd door standaard ondersteunende zorg. Alle recidief/ refractaire (R/R) pediatrische ALL patiënten in fase II van de studie ervaren AE's, meestal griepachtige verschijnselen. Bijwerkingen ongeacht de causaliteit waren koorts (74%), anemie (33%), misselijkheid (31%), hoofdpijn (28%), hoge bloeddruk (26%), en hoesten (21%), verhoogde alanine aminotransferase (18%), verhoogde aspartaat aminotransferase (18%) en febrile neutropenie (15%). CRS gebeurde in drie (8%) patiënten.

Een andere mogelijk risico is dat blinatumomab ineffectief is. Strikte stop regels zijn vastgelegd om de respons tijdens de behandeling met blinatumomab te controleren (sectie 5.5.3) . In het geval van progressie van de ziekte zullen patiënten verder gaan met ADE/MAE kuren van het Interfant-06 protocol.

Patiënten moeten gedurende 4 dagen tot 4 weken worden opgenomen, er zullen 2 extra beenmerg puncties en 2 lumbaalpuncties worden gedaan. Voor de PK analyse worden 2 bloedmonsters (2 ml) afgenomen. Bloedmonsters worden afgenomen uit de centraal veneuze lijn en zijn vaak onderdeel van de standaardzorg bij de behandeling van kinderen met ALL, die een zeer intensieve behandeling nodig hebben, waarbij nauwkeurige controle van de veiligheidsparameters op het laboratorium noodzakelijk is. De hoeveelheid bloed zal worden geminimaliseerd passend bij deze pediatrische populatie.

Mogelijke voordelen gerelateerd aan het onderzoek

Terwijl het resultaat bij oudere kinderen verbetert tot > 85% EFS, hebben kinderen met ALL minder dan 50% EFS. Vooral die met MLL-R, welke wordt gevonden in 80% van de kinderen, hebben een slechtere prognose dan oudere kinderen met ALL. Recidieven treden vroeg op en de overleving na recidief is slechts 20%.

Het huidige Interfant-06-protocol verbeterde niet significant de outcome van de kinderen met ALL. Deze kinderen kunnen voordeel hebben van innovatieve strategieën gericht tegen nieuwe targets. Blinatumomab als monotherapie heeft complete remissies getoond in CD19 positieve recidief /refractaire ALL en is ook effectief bij MRD-positieve patiënten. Bij de pediatrische fase II studies in intensief voorbehandelde R/R ALL patienten had een derde van de patiënten complete remissie (CR), meestal na de eerste kuur.

In het huidige Interfant-06 protocol komen MR patiënten die MRD levels = of > 10^{-4} hebben aan het begin van OCTADAD in aanmerking voor allogene stamceltransplantatie (SCT). Wanneer meer patiënten een MRD niveau bereiken < 10^{-4} voor OCTADAD zullen minder patiënten een allogene SCT nodig hebben,

mogelijk zal de toxiciteit en de aan de behandeling gerelateerde mortaliteit van een allogene SCT verminderen.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patienten moeten behandeld worden volgens het Interfant-06 protocol; 2. Patiënten moeten nieuw gediagnosticeerde, CD19 positieve B-precursor acute lymfatische leukemie hebben; 3. Morfologische verificatie van de diagnose,

bevestigd door immuunfenotypering; 4. ≤ 365 dagen oud op het moment van de diagnose van ALL; 5. > 28 dagen oud aan het begin van blinatumomab toediening; 6. MR en HR patiënten volgens de risico stratificatie van het Interfant-06 protocol, dus ook alle MLL-rearranged en MLL niet-evalueerbare patiënten (deze laatste zijn gestratificeerd en worden behandeld volgens MR); 7. M1 en M2 beenmerg na inductie ($\sim$ dag 33). Als het perifere bloed pancytopenie laat zien op dag 33 is het gerechtvaardigd om de beenmergpunctie uit te stellen op basis van het Interfant06 protocol. Als het beenmerg op dag 33 hypocellulair is en men daarom niet in staat is om de M1 of M2-status te bepalen, dan moet de beenmergpunctie herhaald worden; 8. Schriftelijke toestemming van de ouders of verzorgers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bifenotypische ALL; 2. Volwassen B-ALL; 3. Aanwezigheid van t (9; 22) (q34; q11) of BCR-ABL-fusietranscript; 4. M3 merg na inductie; 5. Patiënten met syndroom van Down (vanwege de toegenomen toxiciteit bij conventionele chemotherapie); 6. Klinisch relevante CNS pathologie die behandeld moet worden (bijvoorbeeld instabiele epilepsie); 7. Bewijs van CNS betrokkenheid van ALL (CNS2 of CNS3) aan het eind van de inductie. Patiënten met CNS op het moment van diagnose komen in aanmerking als de CNS1 status is verkregen alvorens registratie (lumbaal punctie bij $\sim$ dag 29 van de inductie, zie definities CNS status in Bijlage D van het protocol); 8. Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV); 9. Bekende overgevoeligheid voor immunoglobulinen of een van de producten of onderdelen die tijdens de dosering moeten worden toegediend.

Exclusie criteria voor start (-d3) van blinatumomab: 1. Perifere neutrofielen $< 0,5 \times 10^9/l$ en WBC $< 2 \times 10^9/l$ (geldt alleen voor M1 beenmerg, met een uitstel van maximaal 2 weken. Patiënten met M2 beenmerg zullen hun bloedbeeld niet herstellen en kunnen starten zodra aan de andere inclusiecriteria is voldaan); 2. Perifere bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$ (geldt alleen voor M1 beenmerg met een maximaal uitstel van 2 weken. Patiënten met M2 beenmerg zullen hun bloedbeeld niet herstellen en kunnen starten zodra aan de andere inclusiecriteria is voldaan); 3. Creatinine $> 1,5 \times \text{ULN}$, gebaseerd op de normaal waarden voor leeftijd en geslacht van de lokale laboratoria; 4. Totaal bilirubine $> 3 \times \text{ULN}$ behalve als de patiënt gedocumenteerd Gilbert Syndroom heeft; 5. Chemotherapie gerelateerde toxiciteit die niet hersteld is tot $\leq$ graad 2; 6. Symptomen en/of klinische symptomen en/of radiologische en/of echografische tekenen van een acute of ongecontroleerde chronische infectie, een andere gelijktijdige ziekte of medische aandoening die door de behandeling kan worden verergerd of de naleving van het protocol ernstig zou bemoeilijken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-07-2018
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BLINCYTO
Generieke naam:	blinatumomab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
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

ID: 24025

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004674-17-NL
CCMO	NL59901.078.17
Ander register	NL5993 (=NTR6359)