

Blinatumomab toegevoegd aan prefase en consolidatiebehandeling van volwassenen met een precursor B-cel lymfatische leukemie. Een fase II studie.

Gepubliceerd: 14-12-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511050-44-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling:-Evalueren van het aandeel patiënten die een MRD-negatieve respons bereiken (volgens PCR) na de eerste...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 146 ALL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymfatische leukemia, precursor B-cel lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Amgen,Er is KWF subsidie aangevraagd,Shire

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische leukemia, Blinatumomab, Consolidatiebehandeling, Prefase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aandeel MRD-negatieve respons door PCR/FCM na de eerste consolidatiekuur met blinatumomab. MRD-negatieve respons wordt gedefinieerd als $MRD < 10^{-4}$.

Secundaire uitkomstmaten

-MRD-spiegel na inductiechemotherapie

-MRD-spiegel na tweede consolidatie met blinatumomab

-Hematologische respons na inductie, blinatumomab consolidatie I en blinatumomab consolidatie II

-Gebeurtenisvrije overleving, d.w.z. tijd vanaf inschrijving tot geen CR die het protocol volgen (d.w.z. na voorfase, inductie, consolidatie I, of blinatumomab na consolidatie I), recidive of overlijden door om het even welke oorzaak, indien dat eerder gebeurt. GVO voor patiënten zonder CR die het protocol volgen wordt vastgelegd op 1 dag; dit omvat ook patiënten die pas na de start van intensivering 1 een eerste CR hebben. Patiënten die nog steeds in eerste CR zitten en in leven zijn, worden geschrapt op de dag waarop laatst geweten was dat ze in leven waren.

-Recidivevrije overleving (hematologisch; d.w.z. tijd vanaf CR terwijl het protocol werd gevolgd tot recidive of overlijden door om het even welke oorzaak, indien dat eerder gebeurt)). Patiënten die nog steeds in eerste CR zitten en in leven zijn, worden geschrapt op de dag waarop laatst geweten was dat ze in leven waren.

- Algehele overleving, gemeten vanaf het ogenblik van inschrijving tot overlijden door om het even welke oorzaak. Patiënten die nog steeds in leven zijn of verloren gegaan zijn voor follow-up worden geschrapt op de datum waarop laatst geweten was dat ze in leven waren.
- Ongunstige bijwerkingen
- RVO en AO OS vanaf start allogene transplantatie en vanaf start onderhoud RVO, afhankelijk van wat van toepassing is
- Kinetiek van T-cellen en B-cellen en evaluatie van voorspellende waarde
- Vergelijking van de resultaten of van flowcytometrische MRD-metingen op dezelfde tijdstippen (zijstudie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blinatumomab is een nieuw, actief bispecifiek monoklonaal antilichaam voor de behandeling of van lymfoïde maligniteiten, inclusief ALL, waarvan de activiteit voor remissie-inductie moet worden onderzocht in combinatie met een gestandaardiseerde behandeling om het resultaat van deze aandoening, die bij de meeste volwassen patiënten nog steeds dodelijk is, te verbeteren. Het uiteindelijke bewijs van doeltreffendheid ligt in een toename van het bereiken van MRD-negativiteit, de verlenging van die respons en de overleving op lange termijn. Daar het hematologische responspercentage bij volwassenen met ALL reeds hoog is en de overleving op lange termijn in een grote klinische proef vele jaren in beslag neemt, streeft deze proef ernaar de sterkte van de MRD-respons te verbeteren zoals gedefinieerd door het bereiken van een volledige MRD-negatieve respons (d.w.z. $< 10^{-4}$) na de eerste consolidatiefase waarbij blinatumomab wordt toegediend. Deze MRD-respons zal worden geëvalueerd door een RQ-PCR-analyse van patiëntspecifieke Ig/TCR genherschikkingen. Wanneer er MRD-gegevens ontbreken, zal er MRD-positiviteit worden verondersteld. Hoewel jongere patiënten (tot 40 jaar) intensiever worden behandeld dan oudere patiënten (ouder dan 40), kunnen de onderzoeksvragen in verband met blinatumomab in beide subgroepen worden onderzocht. Zowel jongere als oudere patiënten krijgen immers hetzelfde soort chemotherapiekuren, waarbij alleen voor patiënten ouder dan 60 de dosissen chemotherapiegeneesmiddelen worden

aangepast.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511050-44-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Evalueren van het aandeel patiënten die een MRD-negatieve respons bereiken (volgens PCR) na de eerste consolidatiefase waarin blinatumomab wordt toegediend.

Secundaire doelstellingen:

- Evalueren van de MRD-spiegel na inductiechemotherapie
- Evalueren van de MRD-spiegel na tweede consolidatie met blinatumomab
- Evalueren van de hematologische respons na inductie, consolidatie I met blinatumomab en consolidatie II met blinatumomab
- Evalueren van gebeurtenisvrije overleving (GVO)
- Evalueren van recidivevrije overleving (RVO)
- Evalueren van algehele overleving (OS)
- Documenteren van de veiligheid en toxiciteit van blinatumomab
- Evalueren van het klinisch resultaat van patiënten die onderhoud of allogene SCT krijgen
- Evalueren van kinetiek van T-cellen en B-cellen en de verschillende subsets ervan tijdens behandeling en evalueren van hun voorspellende waarde wat de moleculaire respons betreft
- Vergelijken van de resultaten van moleculaire en flowcytometrische MRD-metingen op dezelfde tijdstippen.

Onderzoeksopzet

Een toekomstgerichte studie met één groep in fase II waarin i.v. blinatumomab wordt toegevoegd aan de standaardvoorfase en daarop volgende therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een 5 durende voorfase met steroïden krijgen de patiënten twee weken lang een continu infuus met blinatumomab. Vervolgens wordt, na een onderbreking van een week, de eerste remissie-inductiekuur gegeven. Dan volgt er een therapie met 4 cycli chemotherapie en twee 4 weken durende kuren met blinatumomab en vervolgens, afhankelijk van de risicogroep, de geschiktheid en het vinden van een geschikte donor, ofwel een allogene stamceltransplantatie, ofwel een 2 jaar durende onderhoudsbehandeling.

Inschatting van belasting en risico

Langere behandelduur en in potentie een passagier cytokine release syndroom (<

5%) en neurologische complicaties die veelal volledig reversibel zijn.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

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)

- Primaire CD19-positieve precursor B-ALL (met uitzondering van rijpe B-cel ALL en B-lymfoblastair lymfoom, maar inclusief Philadelphia-positieve/BCR-ABL-positieve ALL) en CD19-positieve mixed phenotype acute lymfoblastische leukemie (MPAL);

- Patiënten van 18 tot en met 70 jaar;
- WHO-performance status 0-2;
- Negatieve zwangerschapstest bij inclusie, indien van toepassing;
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming;
- Patiënt is in staat een geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Rijpe B-celleukemie/lymfoom, B-lymfoblastair lymfoom, geïsoleerde extramedullaire ziekte;
- CML bij blastcrisis;
- Acute ongedifferentieerde leukemie;
- Eerdere behandeling met chemotherapie voor precursor B-ALL (maximaal 5 dagen steroïdebehandeling is toegestaan);
- Aanhoudende leverenzymaandoeningen (ASAT/ALAT) >5xULN ondanks voorbehandeling met steroïden;
- Ernstige cardiovasculaire aandoening (hartritmestoornissen waarvoor chronische behandeling nodig is, congestief hartfalen of symptomatische ischemische hartaandoening);
- Ernstige longdisfunctie (CTCAE-klasse III-IV);
- Ernstige neurologische of psychiatrische aandoening;
- Actieve, ongecontroleerde infectie;
- Klinisch duidelijke aandoening van het centraal zenuwstelsel;
- Patiënten met een momenteel actieve tweede maligniteit. Patiënten worden niet geacht een momenteel actieve maligniteit te hebben als ze de therapie hebben voltooid en door hun arts worden beschouwd als een risico van <30% op terugval binnen een jaar. Patiënten met de volgende geschiedenis /gelijktijdige aandoeningen zijn echter toegestaan:
 - o Basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - o Carcinoom in situ van de baarmoederhals
 - o Carcinoom in situ van de borst
 - o Incidentele histologische bevinding van prostaatcarcinoom
- Patiënt van wie bekend is dat hij/zij HIV-positief is;
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- Niet bereid of in staat een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken (alle mannen en alle premenopauzale vrouwen jonger dan 50 moeten anticonceptie gebruiken gedurende twee jaar na de laatste menstruatie, en vrouwen ouder dan 50 gedurende minstens één jaar);
- Huidige deelname aan een andere klinische proef;
- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het opvolgschema kan bemoeilijken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-06-2018
Aantal proefpersonen:	65
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Blinicyto
Generieke naam:	Blinatumomab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2021
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	ID
CTIS	CTIS2024-511050-44-00
EudraCT	EUCTR2017-000766-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03541083
CCMO	NL61022.078.17