

Een gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd fase 3 onderzoek naar de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van de BiTE®-antistof blinatumomab als consolidatietherapie versus conventionele consolidatiechemotherapie bij pediatrische proefpersonen met een eerste recidief van een hoog-risico B-precursor acute lymfatische leukemie (ALL)

Gepubliceerd: 12-08-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling:- De voorvalvrije overleving (EFS: event-free survival) na toediening van blinatumomab evalueren in vergelijking met de standaard (SOC: standard of care) chemotherapie
Secundaire doelstelling(en):- Het effect van blinatumomab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53052

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20120215

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymphoblastische leukemie (ALL), leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute lymfatische leukemie, blinatumomab, pediatrische/adolescente patiënten, phase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- EFSEFS = event free survival na blinatumomab in vergelijking met standaard chemotherapie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- OS
- MRD respons, gedefinieerd als een MRD niveau $<10^{-4}$ aan het einde van de behandeling met het experimenteel product
- Incidentie van bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige), therapiegebonden

bijwerkingen, bijwerkingen van belang, klinisch significant

veranderingen van laboratoriumwaarden

- Overlevingsstatus 100 dagen na alloHSCT
- Incidentie van de ontwikkeling van anti-blinatumomab antilichamen

(blinatumomab arm alleen)

- populatie farmacokinetische (PK) analyse

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blinatumomab is een bispecifiek, uit één keten bestaand antilichaamconstruct dat is ontworpen om B cellen met CD19-expressie en T cellen aan elkaar te koppelen, waardoor T cel activatie en een cytotoxische T cel respons tegen de cellen met de CD19 expressie optreden. In vitro gegevens wijzen erop dat CD19+ lymfom en leukemiecellijnen extreem gevoelig zijn voor door blinatumomab gemedieerde cytotoxiciteit

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- De voorvalvrije overleving (EFS: event-free survival) na toediening van blinatumomab evalueren in vergelijking met de standaard (SOC: standard of care) chemotherapie

Secundaire doelstelling(en):

- Het effect van blinatumomab op de totale overleving (OS: overall survival) evalueren in vergelijking met SOC chemotherapie
- De reductie van minimale residuele ziekte (MRD: minimal residual disease) na toediening van blinatumomab evalueren in vergelijking met SOC chemotherapie
- De veiligheid van blinatumomab in vergelijking met SOC chemotherapie evalueren
- De veiligheid van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (alloHSCT) na toediening van blinatumomab evalueren in vergelijking met alloHSCT na SOC chemotherapie

Onderzoeksopzet

Na een inductietherapie en 2 consolidatiecycli voor hoog risico (HC1 en HC2),

zullen de personen volgens een 1:1 verhouding gerandomiseerd worden om een derde consolidatiekuur te krijgen die bestaat ofwel uit blinatumomab (Arm 1A), ofwel uit de standaard consolidatie chemotherapie voor hoog risico (HC3) (Arm 2A). De meeste personen die cytomorfolologische CR2 hebben of bereiken (M1 beenmerg) nadat ze de consolidatietherapie hebben beëindigd, zullen alloHSCT ondergaan. Na alloHSCT zullen de personen gevolgd worden voor de ziekte- en overlevingsstatus gedurende maximum 36 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering en toediening van het experimenteel product van Amgen: Blinatumomab zal toegediend worden als een continue intraveneuze infusie (CIVI). Een behandelingscyclus van blinatumomab bestaat uit 4 weken CIVI van blinatumomab. De alloHSCT kan uitgevoerd worden op om het even welk moment na het einde van de infusie van blinatumomab. Indien, in geval van aanpassing, 3 cycli worden toegediend, wordt een cyclus gedefinieerd als 4 weken CIVI van blinatumomab gevolgd door een behandelingsvrij interval van 2 weken. De personen die gerandomiseerd zijn in de blinatumomab arm, zullen een dosis van 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ ontvangen. Dosering en toediening van het experimenteel product niet afkomstig van Amgen: HC3 is de standaard intensieve consolidatie chemotherapiekuur gebaseerd op veranderingen van de HR2 kuur van de AIEOP-BFM (Associazione Italiana Ematologica Oncologia Pediatrica-Berlin-Franklin-Munster) voor ALL. HC3 zal beschouwd worden als experimenteel product niet afkomstig van Amgen. HC1 is de standaard intensieve consolidatie chemotherapiekuur gebaseerd op veranderingen van de HR1 kuur van de AIEOP-BFM voor ALL. HC2 is de standaard intensieve consolidatie chemotherapiekuur gebaseerd op veranderingen van de HR3 kuur van de AIEOP-BFM voor ALL. In geval van aanpassing van de studiedesign, zullen HC1 en HC2 ook beschouwd worden als experimenteel product niet afkomstig van Amgen.

Inschatting van belasting en risico

De overleving voor eerste relapse van B-precursor acute lymfoblastische leukemie (B-ALL) is suboptimaal. Blinatumomab is een veelbelovend nieuw agens voor de behandeling van B-lineage lymföid maligniteiten. In een fase 2-onderzoek van volwassen B-ALL, kregen patiënten met MRD-persistentie of relapse na inductie- en consolidatietherapie blinatumomab als 4-weeken CIVI in een dosis van 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$. Van de 21 behandelde patiënten werden 16 patiënten MRD-negatief zoals beoordeeld door kwantitatieve PCR voor rearrangements van immunoglobuline of T-cellreceptorgenen of specifieke genetische aberraties. Onder de 16 responders waren patiënten moleculair refractair geweest voor eerdere chemotherapie. De waarschijnlijkheid voor relapsevrije overleving was 78% bij een mediane follow-up van 405 dagen (Topp et al, 2011; Topp et al, 2012a; Topp et al, 2012b). Blinatumomab was even effectief en werd even goed verdragen in een anekdotisch rapport van een kleine serie pediatrische gevallen (Handgretinger et al, 2011; Schlegel et al, 2014). Blinatumomab wordt momenteel geëvalueerd bij kinderen met R/R ALL in een door Amgen gesponsorde Fase 1/2 studie (MT103-205) die wordt uitgevoerd in

samenwerking met de Children's Oncology Group (COG) en de I-BFM European childhood leukemia cooperative group, met veelbelovende vroege resultaten. Met ingang van September 2013 zijn 34 patiënten behandeld in het fase 1-deel. Over alle dosisniveaus hadden 11 (32%) patiënten CR (Gore et al, 2013; Stackelberg et al, 2013). Het fase2-gedeelte van de studie wordt uitgevoerd bij 13 COG en 14 Europese instellingen en sloot de verkrijging in mei 2014.

Het niveau van enkel agens activiteit gezien met blinatumomab werd niet gezien bij recente fase 2- ALL-studies buiten het gebruik van tyrosinekinaseremmers (TKI) bij patiënten met Ph+ ALL. Dit betekende een ondersteuning van een fase 3- gerandomiseerd klinisch onderzoek met EFS eindpunten. Deze studie gebruikt een benadering om te testen of het opnemen van blinatumomab in de behandeling van high-risk first relapse B-ALL zal leiden tot vermindering van de percentages second relapse en EFS verbeteren.

Bovendien zal succes bij relapsed B-ALL aanvullende rationale opleveren voor het testen van blinatumomab bij nieuw gediagnosticeerde B-ALL patiënten om de percentages first relapse te verlagen.

Omdat de ervaring met blinatumomab relatief beperkt blijft, zal deze studie nauwgezette regels voor voortijdig stoppen hanteren voor medisch belangrijke bijwerkingen, zoals relevante neurologische voorvallen, bij proefpersonen die blinatumomab krijgen. Bovendien is het potentieel voor bijwerkingen van langdurige depletie van CD19+ normale lymfocyten bij daling van immuunglobulinen na behandeling met blinatumomab onbekend en dus is monitoring op immuunglobulineherstel en op potentiële bijwerkingen met betrekking tot vertraagd herstel opgenomen.

Neurologische voorvallen zijn beschreven met blinatumomab, voornamelijk bij volwassenen, maar hierop wordt in deze studie toch nauwgezet gemonitord. Eén mogelijke ongerustheid betreft de veiligheid van combinatie van blinatumomab met intrathecale chemotherapie. In de huidige fase 1/2 pediatrische studie die hierboven wordt genoemd, zijn intrathecale MTX of intrathecale triples opgenomen voorafgaand aan cyclus 1, op dag 15 van cyclus 1 en op dag 29 van elke cyclus. Er zijn in deze setting geen ongebruikelijke of toegenomen CZS-effecten gezien (Gore et al, 2013; Stackelberg et al, 2013).

CRS is ook beschreven. Dit komt meer voor bij patiënten met een hogere leukemiebelasting. Premedicatie met dexamethason onmiddellijk voorafgaand aan de behandelingsstart om eerste-dosis-effecten te verzachten wordt in het protocol gemandateerd. Een anti-IL6 monoklonaal antilichaam (d.w.z. tocilizumab) bleek effectief te zijn bij één patiënt wat betreft reversie van overte en levensbedreigende CRS (Teachey et al, 2013). Andere vaak optredende voorbijgaande bijwerkingen geassocieerd met cytokine-afgifte zijn pyrexie, hoofdpijn en verhoging van de leverenzymen, die niet hebben geleid tot staking van de behandeling.

Het potentiële profijt dat tot nu toe is gemeld voor blinatumomab weegt dus op tegen het potentiële risico.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

patiënten met philadelphia chromosoom negatieve ALL met hogo risico recedief
(zoals gedefinieerd in de I-BFM SG/IntRe ALL criteria
- patiënten met M1 of M2 beenmerg op het moment van randomisatie
- leeftijd > 28 dagen en < 18 jaar op het moment van het informed consent/assent
- De legale vertegenwoordiger(s) en of de patiënt heeft informed consent gegeven
volgens de lokale wetgeving/ richtlijnen voor de aanvang van de studie
specifieke procedures

-Het beschikbaar zijn van het volgende materiaal van recidief diagnose voor centrale MRD analyse door PCR: kloon specifieke primers en referentie DNA, almede primersequenties en geanalyseerde sequenties van klonale herrangschikkingen (gevallen met ge*soleerde extramedullaire terugval of gevallen met technische en / of logistieke problemen om beenmergmateriaal te verkrijgen en te verwerken zijn vrijgesteld van het verstrekken van dit materiaal. In deze gevallen is centrale MRD-analyse alleen door Flow mogelijk toegestaan)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- klinisch relevante CNS pathologie waarvoor behandeling vereist is (vb onstabiel epilepsie)
- gelijktijdige aanwezigheid van ALL in CNS (CNS 2 , CNS 3) ;patiënten met CNS relaps op het moment van de relaps zijn insluitbaar als ze succesvol zijn behandeld voor de start van het onderzoek
- abnormale renale en lever functie voor de start van de behandeling (dag 1) , gedefinieerd als abnormaal serum creatinine (zie tabel 6 protocol) of totale bilirubine > 3.0 mg/dl voor de start van de behandeling
- perifeer neutrofielen < 500 / μ l voor de start van de behandeling
- perifeer plaatjes < 50.000/ μ l voor de start van de behandeling
- gelijktijdige behandeling met ander onderzoeksmiddel of hulpmiddel of er is minder dan 4 weken sinds het stoppen van de behandeling met het andere onderzoeksmiddel of hulpmiddel . Andere onderzoeks procedures tijdens de studie zijn niet toegelaten behalve de procedures zoals vereist volgens IntRe ALL richtlijnen
- chemotherapie toxiciteiten die niet niet zijn afgenomen tot < graad 2
- symptomen of klinische tekens en/of radiologische en/of sonografische tekens die een acute of ongecontroleerde chronische infectie aantonen, elke andere gelijktijdige aandoening of ziekte die door de behandeling zou kunnen verergeren of die trouwe naleving van het protocol ernstig zou kunnen bemoeilijken
- bekende overgevoeligheid voor immunoglobulines of een ander bestanddeel van het geneesmiddel (exclusief asparaginase)
- gedocumenteerde HIV -infectie
- vrouwelijke adolescente patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven of die plannen om zwanger te worden of borstvoeding te geven terwijl ze behandelend worden met het onderzoeksgeneesmiddel en tot ten minste 48 hours na de laatste dosis blinatumomab, of 12 maanden na de laatste dosis chemotherapie
- vrouwelijke adolescente patienten die al menstrueren en die niet bereid zijn om zich te onthouden of een effectieve vorm van anticonceptie toe te passen tijdens de behandelingsfase van het onderzoek en tot minste 48 hours na de laatste dosis blinatumomab, of 12 maanden na de laatste dosis chemotherapie
- seksueel actieve mannelijke patienten die niet bereid zijn om zich te onthouden of een condoom te gebruiken tijdens de behandelingsfase van het

onderzoek en tot minste 48 uur erna

- seksueel actieve mannelijke patienten die niet bereid zijn om geen sperma te doneren tijdens de behandelingsfase van het onderzoek en tot minste 48 uur erna

Zie sectie 4.2 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-02-2017
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bite Antibody Blinatumomab
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2021
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: 26-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2022

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

ID

EUCTR2014-002476-92-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02393859

NL52375.078.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 30-05-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900