

Een open-label fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van subcutane toediening van blinatumomab voor de behandeling van volwassenen met recidiverende of refractaire B-cel precursor acute lymfoblastische leukemie (R/R B-ALL)

Gepubliceerd: 04-04-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506136-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair:Dosisescalatie • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van subcutaan blinatumomab voor de behandeling van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56021

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20180257

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute lymfocyttaire leukemie, bloedkanker

Aandoening

recidiverende of refractaire B-cel precursor acute lymfoblastische leukemie (R/R B-ALL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blinatumomab, Fase 1/2 onderzoek, Recidiverende of refractaire precursor-B-cel ALL (R/R B-ALL), Subcutaan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie

- Dosisbeperkende toxiciteiten, tijdens de behandeling optredende

bijwerkingen (TEAE*s), ernstige TEAE*s, behandelingsgerelateerde TEAE*s en

bijwerkingen.

Dosisexpansie en fase 2 (Ph-IIR en Ph-IIM Cohorten)

- CR/CRh binnen de eerste 2 cycli voor Ph2a en Ph-IIR cohorten (R/R B-ALL)

en CR met MRD < 0,01% binnen de eerste 2 cycli voor Ph-IIM (MRD B-ALL)

Fase 2 Ph-IIC (SC1 en SC2 Cohorten)

- Blinatumomab PK-parameters na subcutane toediening, inclusief, maar niet

beperkt tot Cmax, gemiddelde concentratie (Cavg), tmax en AUC

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatie

- Farmacokinetische parameters van blinatumomab na subcutane toediening, waaronder, maar niet beperkt tot minimale concentratie over het toedieningsinterval (Cmin), maximale concentratie (Cmax), tijd tot maximale concentratie (Tmax), oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC)
- Vorming van antilichamen tegen blinatumomab
- Complete remissie / complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CR/CRh) tijdens de eerste 2 kuren

Dosisexpansie en fase 2 (Ph-IIR en Ph-IIM Cohorten)

- Blinatumomab PK-parameters na subcutane toediening inclusief, maar niet beperkt tot Cmin, Cmax, Tmax, oppervlakte onder de concentratietijd en AUC
- Vorming van antilichamen tegen blinatumomab
- RFS bij proefpersonen die respons bereiken (CR/CRh binnen de eerste 2 cycli voor Ph2a en Ph-IIR cohorten en CR met MRD $<0,01\%$ binnen de eerste 2 cycli voor Ph-IIM cohort) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste bereiken van deze respons tot de datum van de eerste terugval inclusief extramedullaire terugval, of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet
- Totale overleving wordt berekend vanaf het moment van aanvang van de eerste dosis SC blinatumomab tot overlijden door welke oorzaak dan ook
- Duur van volledige respons wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste begin van de respons (CR/CRh binnen de eerste 2 cycli voor Ph2a en CR met MRD

<0,01% binnen de eerste 2 cycli voor Ph2b) tot de terugval inclusief extramedullaire terugval.

- TEAE's, ernstige TEAE's, behandelingsgerelateerde TEAE's en bijwerkingen
- Samenvattende scores bij elke beoordeling en verandering ten opzichte van baseline zoals beoordeeld door de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ C30)

Fase 2 Ph-IIC (SC1 en SC2 Cohorten)

- Complete remissie / complete remissie met gedeeltelijk hematologisch herstel (CR/CRh) tijdens de eerste 2 kuren
- Vorming van antilichamen tegen blinatumomab
- RFS bij proefpersonen die respons bereiken (CR/CRh binnen de eerste 2 cycli) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste bereiken van deze respons tot de datum van de eerste terugval, inclusief extramedullaire terugval, of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet
- Totale overleving wordt berekend vanaf het moment van aanvang van de eerste dosis SC blinatumomab tot overlijden door welke oorzaak dan ook
- De duur van volledige respons wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste begin van de respons (CR/CRh binnen de eerste 2 cycli) tot terugval inclusief extramedullaire terugval
- TEAE's, ernstige TEAE's, behandelingsgerelateerde TEAE's en bijwerkingen
- Samenvattende scores bij elke beoordeling en verandering ten opzichte van baseline zoals beoordeeld door de European Organization for Research and

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfoblastische leukemie (ALL) is een kwaadaardige ziekte van lymfoïde voorlopercellen in het beenmerg of plaatsen in het lymfevatstelsel. Onvolgroeide lymfoblasten vermenigvuldigen zich in het beenmerg en kunnen andere organen binnendringen. Als een gevolg daarvan wordt de normale hematopoëse in het beenmerg onderdrukt. Acute lymfoblastische leukemie is een zeldzame kwaadaardige ziekte met een totale incidentie van 1,1/100.000 per jaar. Acute lymfoblastische leukemie heeft een bimodale distributie met een vroege piek bij 4 tot 5 jaar (incidentie van 4,5/100.000 per jaar) gevolgd door een tweede geleidelijke toename vanaf 50 jaar (incidentie van 2/100.000 per jaar). Het vertegenwoordigt 80% van acute leukemie in de kinderjaren en 20% van de gevallen van acute leukemie bij volwassenen (Howlader et al, 2012; Jabbour et al, 2005; Larson 2005; Pui and Evans 1998).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506136-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Dosisescalatie

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van subcutaan blinatumomab voor de behandeling van recidiverende of refractaire precursor-B-cel acute lymfoblastische leukemie (R/R B-ALL)
- Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en voorlopige aanbevolen dosis/doses voor fase 2 (RP2D) van subcutaan toegediend blinatumomab

Dosisexpansie en fase 2 (Ph-IIR en Ph-IIM Cohorten)

- Het beoordelen van de werkzaamheid van SC blinatumomab

Fase 2 Ph-IIC (SC1 en SC2 Cohorten)

- Het beoordelen van PK na subcutane toediening van SC1 en SC2 blinatumomab formulering

Secundair:

Dosisescalatie

- Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) na subcutane toediening van blinatumomab
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van SC blinatumomab
- Het beoordelen van de werkzaamheid van SC blinatumomab

Dosisexpansie and fase 2 (Ph-IIR en Ph-IIM Cohorten)

- Het bepalen van de PK na SC blinatumomab
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van SC blinatumomab
- Het beoordelen van de terugvalvrije overleving (RFS) geïnduceerd door SC blinatumomab
- Het beoordelen van het effect van SC blinatumomab op de totale overleving en op de duur van volledige respons
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SC blinatumomab
- Het beoordelen van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en uitkomsten van kwaliteit van leven met SC blinatumomab

Fase 2 Ph-IIC (SC1 en SC2 Cohorten)

- Het beoordelen van de werkzaamheid en immunogeniciteit, veiligheid en verdraagbaarheid van SC blinatumomab
- Het beoordelen van de terugvalvrije overleving (RFS) geïnduceerd door SC blinatumomab
- Het beoordelen van het effect van SC blinatumomab op de totale overleving en op de duur van volledige respons
- Het beoordelen van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en uitkomsten van kwaliteit van leven met SC blinatumomab

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label, fase 1/2-, dosisescalatie- en -expansie-onderzoek bij volwassen proefpersonen met R/R B-ALL, waarin de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van subcutaan blinatumomab als monotherapie wordt beoordeeld. Het onderzoek omvat een dosisescalatiefase en een expansiefase. Het onderzoek beoordeelt de subcutane toediening van blinatumomab als een mogelijk prettigere wijze van toediening en verkent hogere doses in de dosisescalatiefase van het onderzoek. Het onderzoek wordt uitgevoerd op ongeveer 40 locaties. Het onderzoek bestaat uit een screening- en prefaseperiode van maximaal 3 weken, een behandelperiode, een follow-upbezoek voor de veiligheid 30 (+/- 3) dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling, en een lange termijn follow-up periode (alleen voor dosisexpansie fase) van ongeveer 2 jaar nadat de eerste dosis onderzoeksproduct (IP) is ontvangen.

Dosisescalatie: tijdens de dosisescalatie wordt de veiligheid van de proefpersoon voor verschillende doses en toedieningsschema's van subcutaan blinatumomab bekeken. Proefpersonen worden ingeschreven in groepen van 3 tot 6 proefpersonen. Een team dat de dosissterkte evalueert (dose level review team, DLRT) komt bij elkaar nadat alle proefpersonen in elk cohort de

beoordelingsperiode voor dosisbeperkende toxiciteiten hebben afgerond om te bepalen of meer proefpersonen moeten worden ingeschreven in het cohort, of het terecht is om de dosis te escaleren of te de-escaleren, het toedieningsschema te veranderen of om het onderzoek stop te zetten vanwege veiligheidsrisico's. In totaal mogen maximaal 9 proefpersonen per dosissterkte ingeschreven worden. De dosisescalatie fase is intussen afgerond.

Dosisexpansie: maximaal 60 extra proefpersonen worden ingeschreven voor de aanbevolen fase 2-doses (RP2D) en -schema dat wordt bepaald aan de hand van de dosisescalatiefase om de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid nader te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen in dit onderzoek (in de dosisescalatie) zullen minimaal 2 en maximaal 5 cycli SC blinatumomab krijgen. Elke cyclus duurt 34 dagen en omvat een behandelingsperiode van 26 dagen en een behandelingsvrij interval van 8 dagen tussen dag 27 en dag 34

Inschatting van belasting en risico

Zie E2 / E9.

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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als alle volgende criteria van toepassing zijn:

- 101 De proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend voordat de onderzoeksspecifieke handelingen/procedures van start gingen en/of de wettelijk goedgekeurde vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend voordat de onderzoeksspecifieke handelingen/procedures van start gingen wanneer de proefpersoon een aandoening heeft die, volgens de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon kan verstoren om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
- 102 Leeftijd $\geq$ 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier

Ziektestatus: Alle proefpersonen moeten aan ten minste 1 van de inclusiecriteria #103, #104 of #105 voldoen om in aanmerking te komen. Alleen voor Ph-IIM cohort (proefpersonen met MRD+ ALL [fase 2]): proefpersonen komen in aanmerking voor Ph-IIM als ze B ALL hebben en voldoen aan de MRD-criteria die zijn gedefinieerd in inclusie criterium #109 hieronder. Met uitzondering van de ziektestatuscriteria (dwz inclusiecriteria #103, #104, #105, #106), moeten Ph-IIM-cohortpatiënten voldoen aan alle andere inclusiecriteria om in aanmerking te komen.

- 103 Proefpersonen met precursor-B-cel ALL die aan een van de volgende voorwaarden voldoet:
 - o Refractair (voor primaire inductie-) therapie of refractair voor ten minste 1 reddingstherapie OF
 - o Bij onbehandelde eerste, tweede, derde of later recidief of refractair recidief
- * Eerste recidief wordt gedefinieerd als het bereiken van eerste CR

(CR1) tijdens voorafgaande therapie en vervolgens recidief tijdens of na vervolghtherapie

* Primaire refractaire ziekte wordt gedefinieerd als de afwezigheid van CR na standaard inductietherapie

* Refractair recidief wordt gedefinieerd als het ontbreken van CR na reddingstherapie

* Tweede of later recidief wordt gedefinieerd als recidief na het bereiken van een tweede CR (CR2) tijdens de eerste of een latere reddingstherapie

* Refractair voor reddingstherapie wordt gedefinieerd als het niet bereiken van CR na reddingstherapie

- 104 Recidiverend of refractair op elk moment na de eerste reddingstherapie.

- 105 Recidief op elk moment na een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

- 106 Meer dan of gelijk aan 5% blasten in het beenmerg (uitzondering: geïsoleerd niet-CZS extramedullaire ziekte [EMD]).

- 107 Functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .

- 108 Proefpersonen met recidiverende of refractaire B-cel ALL Ph+-ziekte en die intolerant of refractair zijn voor eerdere tyrosinekinaseremmers (TKI*s) komen in aanmerking.

- 109 Alleen voor proefpersonen in het MRD-cohort (Ph-IIM cohort) moet de BMB $< 5\%$ en $\geq 0.1\%$ zijn. Dit vervangt inclusie criterium #106 voor proefpersonen in dit cohort.

- 111 Proefpersonen die zijn ingeschreven in SC1- en SC2-vergelijkingscohort (Ph-IIC) moeten toestemming geven om deel te nemen aan de aanvullende vereisten voor het verzamelen van PK-monsters.

- 112 Proefpersonen met geïsoleerde ($< 5\%$ BMB) niet-CZS extramedullaire ziekte (EMD) komen alleen in aanmerking voor fase 2-cohorten Ph-IIR en Ph-IIM.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is:

In verband met de ziekte

- Actieve ALL in het CZS. Aanwezigheid van > 5 witte bloedcellen (WBC*s) per kubieke millimeter in het cerebrospinale vocht (CSF) waarbij lymfoblasten aanwezig zijn (bevestigd door CSF-analyse) en/of klinische tekenen van leukemie van het CZS. Als er sprake is van CSF-leukemie moeten proefpersonen een intrathecale behandeling krijgen en gedocumenteerde negatieve CSF hebben voordat ze worden ingeschreven.

Andere medische aandoeningen

- Geschiedenis of aanwezigheid van klinische relevante pathologie of gebeurtenis van het CZS, zoals epilepsie, epileptische aanval op kinderleeftijd

of als volwassene, parese, afasie, beroerte, ernstig hersenletsel, dementie, ziekte van Parkinson, cerebellaire ziekte, organisch hersensyndroom of psychose of ernstige ($\geq$ graad 3) CZS-gebeurtenissen waaronder ICANS van eerdere CD19 CART of andere T-cel-'engager'-therapieën.

- Huidige auto-immuunziekte of geschiedenis van een auto-immuunziekte met mogelijke betrokkenheid van het CZS.
 - Actieve acute of chronische graft-versus-host-ziekte waarvoor systemische behandeling met immunosuppressieve medicatie nodig is.
 - Bekende overgevoeligheid voor blinatumomab of voor een van de bestanddelen van de geneesmiddelformulering.
 - Bekende infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) of chronische infectie met het hepatitis-B-virus of het hepatitis-C-virus.
 - Symptomen en/of klinische tekenen en/of radiologische en/of echografische tekenen die wijzen op een acute of ongecontroleerde chronische infectie, een andere gelijktijdige ziekte of medische aandoening die erger zou kunnen worden door de behandeling of die navolging van het protocol ernstig zou kunnen bemoeilijken.
-
- Geschiedenis van maligniteit, anders dan ALL in de 3 jaar vóór de start van de in het protocol gespecificeerde therapie met uitzondering van:
 - o Maligniteit behandeld met curatieve bedoeling, zonder aanwezigheid van bekende actieve ziekte gedurende 3 jaar vóór inschrijving, waarbij de behandelend arts van oordeel is dat er een laag risico op recidief is.
 - o Adequaate behandelde huidkanker (geen melanoom) of lentigo maligne zonder aanwijzingen van ziekte.
 - o Adequaate behandeld baarmoederhalscarcinoom in situ zonder aanwijzingen voor ziekte.
 - o Adequaate behandeld ductaalcarcinoom van de borst in situ zonder aanwijzingen voor ziekte.
 - o Intra-epitheliale neoplasie van de prostaat zonder aanwijzingen voor prostaatkanker.
-
- Allogene HSCT in de 12 weken vóór de start van de in het protocol gespecificeerde therapie.
 - Chemotherapie tegen kanker in de 2 weken vóór de start van de in het protocol gespecificeerde therapie. Met uitzondering van intrathecale chemotherapie en/of onderhoudstherapie in een lage dosis, bijvoorbeeld vinca-alkaloïden, mercaptopurine, methotrexaat of hydroxyurea (chemotherapie in een lage dosis zoals hierboven aangegeven moet worden stopgezet voor de pre-fase wordt begonnen) of chemotherapie en/of dexamethason in de pre-fase zoals beschreven in respectievelijk rubriek 6.1.2.1 en rubriek 6.1.2.2.
 - Immunotherapie (bijv. rituximab, alemtuzumab) in de 4 weken vóór de start van de in het protocol gespecificeerde therapie. Eerdere gefaalde therapie gericht op CD19 zoals eerder blinatumomab of CD19 CAR T-cellen is toegestaan (met aangetoonde aanhoudende CD19+-expressie), als de behandeling > 4 weken vóór de start van de therapie volgens het protocol is afgerond en geen eerdere

CZS-complicaties.

Ervaring met eerdere/gelijktijdige klinische onderzoeken

- Op dit moment onder behandeling met een ander experimenteel hulpmiddel of onderzoeksmiddel, of minder dan 30 dagen sinds beëindiging van behandeling met een ander experimenteel hulpmiddel of onderzoeksmiddel. Andere experimentele onderzoeken zijn niet toegestaan tijdens deelname aan dit onderzoek.

Diagnostische beoordelingen

- Afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening, zoals hieronder gedefinieerd:
 - o Totale bilirubine >3.0 mg/dL voorafgaand aan de start van de behandeling (tenzij vanwege de ziekte van Gilbert of Meulengracht)
 - o Geschatte creatinineklaring < 60 ml/min

Overige exclusies

- De vrouwelijke proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding of wil zwanger worden of borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende nog eens 96 uur na de laatste dosis van de in het protocol gespecificeerde therapie.
- Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid zijn 1 zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende nog eens 96 uur na de laatste dosis van de in het protocol gespecificeerde therapie. Zie rubriek 11.5 voor extra informatie over anticonceptie.
- Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen en die tijdens de screening een positieve zwangerschapstest hebben volgens een zwangerschapstest in serum en/of urine.
- De proefpersoon is waarschijnlijk niet beschikbaar voor alle door het protocol voorgeschreven onderzoeksbezoeken of -procedures en/of voldoet waarschijnlijk niet aan alle voorgeschreven onderzoeksprocedures, voor zover de proefpersoon en de onderzoeker kunnen nagaan.

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: 01-06-2023
Aantal proefpersonen: 3
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: 04-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-506136-32-00
EudraCT	EUCTR2019-004780-52-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04521231

Register

CCMO

ID

NL80600.056.22