

Effect of Blinatumomab in adult patients up to 55 years with acute lymphoblastic leukemia

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase II	38

Information

Identifier

2016-004877-42

Investigated Disease

Acute lymphoblastic leukaemia

Scientific Title

A phase II, open-label study to evaluate the effect of blinatumomab administered during consolidation to reduce the level of minimal residual disease (MRD) assessed through flow cytometry in adult patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy

Summary

Not provided

Main Objective

To assess the MRD reduction rate, determined by flow cytometry, after early consolidation following the inclusion of blinatumomab administered during the early consolidation phase in patients \leq 55 years with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with MRD < 0.1% ($< 1 \times 10^{\wedge}3$) after induction therapy

Primary Endpoints

The primary endpoint of the study will be the percentage of patients achieving MRD < 0.01% ($< 1 \times 10^{\wedge}4$).

Temporary moments of secondary assessment

Percentage of patients achieving MRD $< 0.01\%$ ($< 1 \times 10^{-4}$) at the end of early consolidation.

Secondary Objective

- ¿ To assess the MRD reduction rate, determined by flow cytometry, after late consolidation phase. ¿ To assess 5-year disease-free survival.
- ¿ To assess 5-year overall survival.
- ¿ To assess the extent of MRD reduction.
- ¿ To compare these efficacy results with those of similar patients treated with standard consolidation therapy without blinatumomab (Protocol ALL-AR-11), measured as a comparison of the percentages of patients reaching a MRD level of $< 0.01\%$ ($< 1 \times 10^{-4}$) at the end of the consolidation in this trial and in the ALL-AR-11 study.
- ¿ To assess the MRD kinetics during maintenance therapy and during the follow-up period once the ALL treatment has been completed.
- ¿ To assess the safety of treatment with blinatumomab administered during early and late consolidation

Secondary Endpoints

- ¿ Percentage of patients achieving MRD $< 0.01\%$ ($< 1 \times 10^{-4}$).
- ¿ Disease-free survival.
- ¿ Overall survival.
- ¿ Levels of minimal residual disease.
- ¿ Toxicity profile of the treatment with blinatumomab.

Temporary moments of secondary assessment

- ¿ MRD $< 0.01\%$ ($< 1 \times 10^{-4}$) at the end of late consolidation.
- ¿ 5-year disease-free survival.
- ¿ 5-year overall survival.
- ¿ Levels of minimal residual disease: after treatment with blinatumomab , during the maintenance period (every 3 months) and during follow-up after discontinuing treatment (every 3 months for the first 2 years after completing CT, every 6 months during year 3 and at the end of the follow-up)
- ¿ Toxicity profile of the treatment with blinatumomab administered after two consolidation cycles.

Criteria of inclusion

1. Men and women between 18 to 55 years of age, both inclusive.
2. Patients with Philadelphia chromosome-negative or BCR-ABL-negative, CD19-positive ALL, with high-risk characteristics. The definition of high-risk ALL implies the presence of one or more of the following factors:
 - Aged 30¿55 years.
 - Leukocytes $> 30 \times 10^9/l$ in B-precursor ALL.
 - Any of the following cytogenetic or molecular abnormalities:
 - o 11q23 abnormalities, or proven MLL rearrangement.
 - o Complex karyotype (more than 5 chromosome abnormalities).
 - Pro-B ALL, regardless of the number of leukocytes.
3. Previous treatment according to routine clinical practice in Spanish centres, in accordance with the PETHEMA protocol for patients with high-risk ALL (ALL-AR-11), in complete remission (MRD $< 0.1\%$) ($< 1 \times 10^{-3}$ centralised assessment through flow cytometry) after induction therapy.
4. ECOG < 2 .
5. Ability to understand the study and willingness to sign the written informed consent form

Criteria of exclusion

1. ALL with Philadelphia chromosome (Ph +).
2. Burkitt's leukemia (mature B phenotype) according to the WHO classification.
3. T cell ALL
4. ALL of precursors B with high risk characteristics with ER $\geq 0.1\%$ ($\geq 1 \times 10^{-3}$) after receiving induction chemotherapy.
5. Previous history or presence of clinically significant disease of the central nervous system (CNS): epilepsy, seizures, paresis, aphasia, stroke, brain injuries severe, dementia, Parkinson's disease, cerebellar disease, organic brain syndrome, psychosis.
6. Presence or history of autoimmune disease with potential CNS involvement.
7. Radiotherapy in the 2 weeks prior to the start of treatment with blinatumomab.
8. Immunotherapy (eg, rituximab) in the 4 weeks prior to the start of treatment with blinatumomab.
9. Any product under investigation for leukemia in the 4 weeks prior to the start of the treatment with blinatumomab.
10. Treatment with any investigational medication after signing the consent informed.
11. Candidate candidate for allogeneic transplantation of hematopoietic progenitors (TPH) in the moment of inclusion.
12. Known hypersensitivity to immunoglobulins or to any component of the product in investigation.
13. Abnormal laboratory values:
 - a. AST (SGOT) and / or ALT (SGPT) and / or alkaline phosphatase $\geq 5 \times$ LSN.
 - b. Total bilirubin $\geq 1.5 \times$ ULN (except if it is related to Gilbert's disease or Meulengracht).
 - c. Creatinine $\geq 1.5 \times$ LSN.
 - d. Creatinine clearance calculated < 50 ml / min.and. Hemoglobin ≥ 9 g / dl (transfusion allowed).
14. History of malignant disease different from ALL in the 5 years prior to the start of treatment with blinatumomab, with the exception of basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix
15. Non-controlled active infection, or any other concurrent medical condition or disease that it is considered that it interferes with the performance of the study according to the researcher's criteria.
16. HIV infection or chronic infection with hepatitis B virus (HBs Ag positive) or virus of the Hepatitis C (anti-HCV positive).
17. Pregnant or lactating women.
18. Women of childbearing age who are not willing to use effective contraception during Participation in the study and until at least 3 months later. Men who are not willing to take measures to avoid pregnancy of the couple during participation in the study and less until 3 months later.
19. Previous treatment with blinatumomab.
20. Patients who do not want or can not comply with the protocol.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
25/04/2018	27/06/2018	No aportado	29/06/2018

Sponsor

FUNDACIÓN PETHEMA España

Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid

Contact Person

FUNDACIÓN PETHEMA - Juan José Lahuerta Palacios

0034 91 3303011

jjlahuerta@telefonica.net

Monetary support: AMGEN|

Centers

Active

Hestia Duran i Reynals
Hospitalet de Llobregat, L'
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO
Santiago de Compostela

Inactive

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER

Murcia

MURCIA

Servicio de Hematología

Active

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Active

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Oviedo

ASTURIAS

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Medication

BLINCYTO

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Active Principles: BLINATUMOMAB|

Experimental

Estudio para evaluar el efecto del Blinatumomab en pacientes adultos hasta 55 años con leucemia linfoblástica aguda

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase II	Participantes 38

Información

Identificador

2016-004877-42

Enfermedad investigada

Leucemia Linfoblástica Aguda

Título Científico

Estudio de fase II, abierto, para evaluar el efecto del blinatumomab administrado durante la consolidación para reducir el nivel de enfermedad residual (ER) evaluada mediante citofluorometría en pacientes adultos hasta 55 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo (AR) sin cromosoma Filadelfia (Ph-) con buena respuesta (ER<0.1%) después del tratamiento de inducción

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar la frecuencia de la reducción de la ER, determinada por citometría de flujo, después de la consolidación precoz tras la inclusión de blinatumomab administrado durante la fase de consolidación precoz en pacientes \leq 55 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo (AR) sin cromosoma Filadelfia (Ph-) con ER<0,1% ($<1 \times 10^{-3}$) tras el tratamiento de inducción

Variables de Evaluación Primaria

La variable principal del estudio será el porcentaje de pacientes que alcanzan un nivel de ER <0,01% ($<1 \times 10^{-4}$).

Momentos temporales de evaluación primaria

Porcentaje de pacientes que alcanzan un nivel de ER $<0,01\%$ ($<1 \times 10^{-4}$) al final de la consolidación precoz

Objetivo Secundario

¿ Evaluar la frecuencia de la reducción de la ER, determinada por citometría de flujo, después de la consolidación tardía
¿ Evaluar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años
¿ Evaluar la supervivencia global a 5 años
¿ Evaluar la profundidad de la reducción de la ER. ¿ Comparar estos resultados de eficacia con los de pacientes similares tratados con terapia de consolidación estándar sin blinatumomab (Protocolo ALL-AR-11), medida como comparación de los porcentajes de pacientes que alcancen un nivel de ER $<0,01\%$ ($<1 \times 10^{-4}$) al final de la consolidación en el presente ensayo y en el estudio ALL-HR-11.
¿ Evaluar la cinética de la ER durante el tratamiento de mantenimiento y durante el periodo de seguimiento una vez finalizado el tratamiento de la LLA. ¿ Evaluar la seguridad del tratamiento con blinatumomab administrado durante la consolidación precoz y la tardía.

Variables de Evaluación Secundaria

¿ Porcentaje de pacientes con ER $<0,01\%$ ($<1 \times 10^{-4}$).
¿ Supervivencia libre de enfermedad.
¿ Supervivencia global.
¿ Niveles de enfermedad residual.
¿ Perfil de toxicidad del tratamiento con blinatumomab.

Momentos temporales de evaluación secundaria

¿ ER $<0,01\%$ ($<1 \times 10^{-4}$) al final de la consolidación tardía
¿ Supervivencia libre de enfermedad a 5 años
¿ Supervivencia global a 5 años
¿ Niveles de enfermedad residual: tras el tratamiento con blinatumomab, durante el período de mantenimiento y durante el seguimiento tras el cese del tratamiento (cada 3 meses durante los 2 primeros años después de finalizar la QT), cada 6 meses durante el tercer año y hasta finalizar el seguimiento, anualmente).
¿ Perfil de toxicidad del tratamiento con blinatumomab administrado tras dos ciclos de consolidación.

Criterios de Inclusión

1. Mujeres o varones entre 18 y 55 años de edad, ambos incluidos
2. Pacientes con LLA sin cromosoma Filadelfia o BCR-ABL negativo, CD19 positivo, con características de alto riesgo. La definición de LLA de alto riesgo implica la presencia de uno o más de los siguientes factores:
 - Edad 30-55 años. - Leucocitos $> 30 \times 10^9/L$ en LLA de precursores B
 - Alguna de las siguientes alteraciones citogenéticas o moleculares:
 - o Alteraciones en 11q23, o demostración del reordenamiento MLL.
 - o Cariotipo complejo (más de 5 alteraciones cromosómicas)
 - LLA Pro-B, independientemente de la cifra de leucocitos.
3. Tratamiento previo según la práctica clínica habitual en centros españoles, de acuerdo al protocolo de PETHEMA para pacientes con LLA de alto riesgo (LAL-AR-11), en remisión completa (ER $<0,1\%$ ($<1 \times 10^{-3}$) evaluación centralizada por citometría de flujo) después del tratamiento de inducción.
4. ECOG <2 .
5. Capacidad para entender el estudio y voluntad de firmar el consentimiento informado por escrito

Criterios de Exclusión

1. LLA con cromosoma Filadelfia (Ph+).
2. Leucemia de Burkitt (fenotipo B maduro) según la clasificación de la OMS.
3. LLA de células T.
4. LLA de precursores B con características de alto riesgo con ER $\geq 0.1\%$ ($\geq 1 \times 10^{-3}$) después de recibir quimioterapia de inducción.
5. Historia previa o presencia de enfermedad clínicamente significativa del sistema nervioso central (SNC): epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, accidente cerebrovascular, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebelosa, síndrome orgánico cerebral, psicosis.
6. Presencia o antecedentes de enfermedad autoinmune con afectación potencial del SNC.
7. Radioterapia en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con blinatumomab.
8. Inmunoterapia (p. ej., rituximab) en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con blinatumomab.
9. Cualquier producto en investigación para la leucemia en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con blinatumomab.
10. Tratamiento con cualquier medicamento en investigación después de la firma del consentimiento informado.
11. Paciente candidato para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) en el momento de la inclusión.
12. Hipersensibilidad conocida a las inmunoglobulinas o a cualquier componente del producto en investigación.
13. Valores anormales de laboratorio:
 - a. AST (SGOT) y/o ALT (SGPT) y/o fosfatasa alcalina $\geq 5 \times$ LSN.
 - b. Bilirrubina total $\geq 1.5 \times$ LSN (excepto si está relacionada con la enfermedad de Gilbert o Meulengracht).
 - c. Creatinina $\geq 1,5 \times$ LSN.
 - d. Aclaramiento de creatinina calculado <50 ml/min.
 - e. Hemoglobina ≥ 9 g/dl (transfusión permitida).
14. Historial de enfermedad maligna diferente a la LLA en los 5 años previos al inicio del tratamiento con blinatumomab, con la excepción de carcinoma basocelular o escamoso de la piel o de carcinoma in situ del cuello uterino
15. Infección activa no controlada, o cualquier otra enfermedad o condición médica concurrente que se considere que interfiere con la realización del estudio según criterio del investigador.
16. Infección por VIH o infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBs Ag positivo) o virus de la hepatitis C (anti-VHC positivo).
17. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
18. Mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la participación en el estudio y hasta al menos 3 meses después. Varones que no estén dispuestos a tomar medidas para evitar el embarazo de la pareja durante la participación en el estudio y al menos hasta 3 meses después.
19. Tratamiento previo con blinatumomab.
20. Pacientes que no quieran o no puedan cumplir con el protocolo

Calendario

Autorización

25/04/2018

Inicio de Ensayo

27/06/2018

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

29/06/2018

Promotor

FUNDACIÓN PETHEMA España

Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid

Contact Person

FUNDACIÓN PETHEMA - Juan José Lahuerta Palacios

0034 91 3303011

jjlahuerta@telefonica.net

Monetary support: AMGEN|

Centros

Activo

Hestia Duran i Reynals
Hospitalet de Llobregat, L'
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO
Santiago de Compostela

Servicio de Hematología

Inactivo

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER
Murcia
MURCIA

Servicio de Hematología

Activo

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona
Badalona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Activo

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Oviedo

ASTURIAS

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Medicamentos

BLINCYTO

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: BLINATUMOMAB|

Experimental



REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identificador
Autorización
Estado

2016-004877-42
25/04/2018
Reclutando

Página 12 de 12