Ensayo clínico que investiga la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo específico, blinatumomab, como tratamiento de consolidación frente a la quimioterapia de consolidación convencional en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en primera recaída de alto riesgo.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Adolescentes (12-17 años) , Niños (2-11 años) , Lactantes y preescolar (28 días - 23 meses)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	320
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia	NO

Información

Identificador
2014-002476-92

Cod. Protocolo
20120215

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)- un cáncer de la sangre y de la médula ósea

Título Científico

Ensayo adaptativo de fase 3 aleatorizado, abierto y controlado para investigar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE® blinatumomab como tratamiento de consolidación frente a la quimioterapia de consolidación convencional en sujetos pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B en primera recaída de alto riesgo

Justificación

El propósito de este estudio es ver si blinatumomab es seguro en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de precursores B en primera recaída de alto riesgo y si produce algún efecto secundario. Este estudio también estudiará si blinatumomab elimina eficazmente las células tumorales del cuerpo en niños y adolescentes.

Objetivo Principal

Evaluar la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) después de blinatumomab en comparación con el tratamiento estándar (SOC) de quimioterapia.

Variables de Evaluación Primaria

SLA

Momentos temporales de evaluación primaria

desde el momento de la aleatorización hasta la fecha de la recaída o médula M2 después de alcanzar una RC, la imposibilidad de alcanzar una RC al final del tratamiento, la aparición de una neoplasia secundaria o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes.

Objetivo Secundario

Evaluar el efecto de blinatumomab en la supervivencia global (SG) en comparación con el SOC de quimioterapia.
· Evaluar la reducción de la enfermedad mínima residual (EMR) después de blinatumomab en comparación con el SOC de quimioterapia.
· Evaluar la seguridad de blinatumomab en comparación con el SOC de quimioterapia.
· Evaluar la seguridad del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TPH) después de blinatumomab en comparación con el alo-TPH tras el SOC de quimioterapia.
· Evaluar la farmacocinética (PK) de blinatumomab

Variables de Evaluación Secundaria

* SG
* Respuesta de la EMR
* Incidencia de acontecimientos adversos (graves y no graves), acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, acontecimientos adversos de interés y cambios clínicamente significativos en los valores analíticos
* Estado de la supervivencia 100 días después del alo-TPH

* Incidencia de la formación de anticuerpos anti-blinatumomab (solo en el grupo de blinatumomab)
* Muestreo farmacocinético de las concentraciones de blinatumomab para el análisis PK de la población
*Concentraciones séricas en estado de equilibrio de blinatumomab

Momentos temporales de evaluación secundaria

* SG: desde el momento de la aleatorización hasta el final del estudio o la muerte, lo que ocurra primero
* Respuesta de la EMR: al final del tratamiento con el producto en investigación
* Incidencia de acontecimientos adversos (graves y no graves), acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, acontecimientos adversos de interés y cambios clínicamente significativos en los valores analíticos: durante el período de tratamiento
* Estado de la supervivencia: 100 días después del alo-TPH
* Incidencia de la formación de anticuerpos anti-blinatumomab (solo en el grupo de blinatumomab): durante todo el estudio
*Muestreo farmacocinético y concentraciones séricas en estado de equilibrio de blinatumomab: durante el periodo de tratamiento

Criterios de Inclusión

* Sujetos con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo (HR) con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-) (según la definición de los criterios del I-BFM SG/IntReALL) * Sujetos con médula M1 o M2 (< 25% de células leucémicas mediante citomorfología) en el momento de la aleatorización Edad >= 28 días y <= 18 años en el momento del asentimiento/consentimiento informado. * El representante legal autorizado del sujeto ha dado su consentimiento informado cuando el sujeto es legalmente demasiado joven para dar su consentimiento informado y el sujeto ha dado su asentimiento por escrito de acuerdo con las normativas y/o directrices locales antes de iniciar cualquier actividad/procedimiento específico del estudio Disponibilidad del material siguiente del diagnóstico de recaída para el análisis central de la EMR mediante PCR: iniciadores específicos de clones y ADN de referencia, así como secuencias iniciadoras y secuencias analizadas de reordenaciones clonales (casos con recaída aislada extramedular o casos con obstáculos técnicos y / o logísticos para obtener y procesar el material de la médula que está exento de proporcionar este material. En estos casos, solo se permite el análisis central de EMR por Flujo).

Criterios de Exclusión

201 Patología del SNC clínicamente relevante que requiera tratamiento (p. ej., epilepsia inestable). Indicios de afectación actual del SNC (SNC 2, SNC 3) en la LLA. Los sujetos con recaída en el SNC en el momento de la recaída serán elegibles si el SNC se trata satisfactoriamente antes de la inclusión. 203 Neutrófilos periféricos <= 500/l antes del inicio del tratamiento. 204 Plaquetas periféricas <= 50 000/l antes del inicio del tratamiento. 205 Estar recibiendo actualmente tratamiento en otro estudio de un fármaco o dispositivo en investigación o haber transcurrido menos de 4 semanas desde el fin del tratamiento en otro estudio de un fármaco o dispositivo en investigación. Se permiten los procedimientos requeridos por las directrices de alto riesgo de IntReALL. 207 Síntomas y/o signos clínicos, radiológicos o ecográficos que indiquen una infección aguda o crónica incontrolada, o cualquier otra enfermedad o patología concurrente que pueda exacerbarse con el tratamiento o complicar seriamente el cumplimiento del protocolo. 214 Según informan el sujeto y el investigador, es posible que el sujeto no esté disponible para completar todas las visitas o procedimientos del estudio requeridos por el protocolo, incluidas las visitas de seguimiento, y/o cumplir todos los procedimientos del estudio 215 Antecedentes o evidencia de cualquier otro trastorno, condición o enfermedad clínicamente significativos (excepto los indicados anteriormente) que, en opinión del investigador o del médico de Amgen, si se le consulta, pudieran suponer un riesgo para la seguridad del sujeto o interferir en la evaluación, los procedimientos o la realización del estudio. 216 Estar internado en una institución por una decisión jurídica o normativa. 217 Función renal o hepática anormal antes del inicio del

tratamiento (día 1) tal como se define a continuación: a. Creatinina en suero anormal según edad/sexo. b. Bilirrubina total >= 3,0 mg/dl antes del inicio del tratamiento (salvo que esté relacionada con la enfermedad de Gilbert o Meulengracht). 218 Toxicidades relacionadas con la quimioterapia que no se hayan resuelto hasta un grado <= 2 (excepto los parámetros definidos en los criterios de exclusión 203, 204 y 217). 219 Infección documentada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 220 Hipersensibilidad conocida a las inmunoglobulinas o a alguno de los productos o componentes que se administrarán durante la dosificación (salvo asparaginasa). 221 Mujer posmenárquica que esté embarazada o dando el pecho o que tenga previsto quedarse embarazada o dar el pecho mientras recibe el tratamiento especificado en el protocolo y durante al menos 12 meses después de recibir la última dosis de quimioterapia. 222 Mujer posmenárquica que no esté dispuesta a practicar una estricta abstinencia sexual o a utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz mientras recibe el tratamiento especificado en el protocolo y durante al menos 12 meses después de recibir la última dosis de quimioterapia 223 Hombre sexualmente maduro que no esté dispuesto a practicar una estricta abstinencia sexual o a utilizar un preservativo con espermicida mientras recibe el tratamiento especificado en el protocolo y durante al menos 6 meses después de recibir la última dosis de quimioterapia. En los países en los que no esté disponible el espermicida, se aceptará un preservativo sin espermicida 224 Hombre sexualmente maduro que no esté dispuesto a abstenerse de donar esperma mientras recibe el tratamiento especificado por el protocolo y durante al menos 6 meses después de recibir la última dosis de quimioterapia.

Calendario

(Última actualización: 30/05/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
10/07/2015	27/09/2016	17/04/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
16/09/2019	No aportado	No aportado	13/11/2022	05/12/2022

Promotor

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive 91320 Thousand Oaks, California

Contact Person

IHQ medical Info-Clinical Trials

+34 93 6001860

informacion.medica.es@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Centros

Cerrado (11/06/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Cerrado (01/12/2021)

COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hemato-Oncologia Pediatrica

Cerrado (29/01/2020)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

SANTIAGO DE COMPOSTELA

CORUÑA

Servicio de Hemato-Oncologia Pediatrica

Cerrado (29/01/2020)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Servicio de Oncologia Pediatrica

Cerrado (29/01/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Unidad Pediatrica de Hematologia y Oncologia

Cerrado (14/04/2023)

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

MADRID

MADRID

Servicio de Oncologia Pediatrica

Cerrado (21/09/2021)

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL H.U.R. DE MALAGA

MÁLAGA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Cerrado (14/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

Servicio de Oncologia Pediatrica

Cerrado (26/10/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Cerrado (29/01/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO HM MONTEPRINCIPE

Boadilla del Monte

MADRID

Unidad de Hematologia y Oncologia Pediatrica

Cerrado (24/10/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Departamento Hematologia Pediatrica

Medicamentos

Blinatumomab
Concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: Blinatumomab|

Huérfano **Experimental**

dexamethasone
Not indicated

-

Principios Activos: Dexamethasone|

Comparador

Pegaspargase
Not indicated

-

Principios Activos: PEGASPARGASE|

Comparador

Daunorubicin
Not indicated

-

Principios Activos: daunorubicin|

Comparador

Erwinia L-asparaginase
Not indicated

-

Principios Activos: Erwinia L-asparaginase|

Comparador

vincristine
Not indicated

-

Principios Activos: vincristine|

Comparador

Ifosfamide
Not indicated

-

Principios Activos: IFOSFAMIDE|

Comparador

methotrexate
Not indicated

-

Principios Activos: methotrexate|

Comparador

Tiene resultados

Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the bispecific antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Teens (12-17 years) , Children (2-11 years) , Infants and preschool (28 days - 23 months)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	320
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness	NO

Information

Identifier
2014-002476-92

Protocol Code
20120215

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Acute Lymphoblastic Leukemia ? a cancer of the blood and marrow

Scientific Title
A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in

Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Rationale

The purpose of this study is to see if blinatumomab is safe in children and adolescents with high-risk first relapse B-precursor acute lymphoblastic leukemia and whether it causes any side effects.
This study will also look to see if blinatumomab effectively eliminates tumor cells from the body in children and adolescents.

Main Objective

To evaluate event-free survival (EFS) after blinatumomab when compared to standard of care (SOC) chemotherapy.

Primary Endpoints

EFS

Temporary moments of secondary assessment

from the time of randomization until the date of relapse or M2 marrow after having achieved a CR, failure to achieve a CR at the end of treatment, second malignancy, or death due to any cause, whichever occurs first.

Secondary Objective

To evaluate the effect of blinatumomab on overall survival (OS) when compared to SOC chemotherapy
· To evaluate reduction in minimal residual disease (MRD) after blinatumomab when compared to SOC chemotherapy
· To evaluate the safety of blinatumomab when compared to SOC chemotherapy
· To evaluate the safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) after blinatumomab when compared to alloHSCT after SOC chemotherapy
· To evaluate pharmacokinetic (PK) of blinatumomab

Secondary Endpoints

*OS *MRD response, defined as MRD level <=10-4 at the end of treatment with investigational product(s) *Incidence of adverse events (both serious and non-serious), treatment-related adverse events, adverse events of interest, clinically significant changes in laboratory values *Survival status at 100 days following HSCT * Incidence of anti-blinatumomab antibody formation (blinatumomab arm only) * Pharmacokinetic sampling for blinatumomab concentrations for population PK analysis * Blinatumomab steady-state concentrations

Temporary moments of secondary assessment

*OS: from time of randomization until the end of the study, or death, whatever comes first .
*MRD response: at the end of treatment with investigational product(s)
*Incidence of adverse events (both serious and non-serious), treatment-related adverse events, adverse events of interest, clinically significant changes in laboratory values : during the treatment period
*Survival status: at 100 days following alloHSCT
* Incidence of anti-blinatumomab antibody formation (blinatumomab arm only): during the whole study
* Pharmacokinetic sampling and blinatumomab steady-state concentrations: during the treatment period

Inclusion criteria

* Subjects with Philadelphia (Ph-) chromosome negative high-risk (HR) first relapse B-precursor ALL (as defined by I-BFM SG/IntReALL criteria) * Subjects with M1 or M2 marrow (< 25% leukemic cells by cytomorphology) at the time of randomization * Age >= 28 days and <= 18 years at the time of informed consent/assent * Subject?s legally acceptable representative has provided informed consent when the subject is legally too young to provide informed consent and the subject has provided written assent based on local regulations and/or guidelines prior to any study-specific activities/procedures being initiated Availability of the following material from relapse diagnosis for central analysis of MRD by PCR: clone-specific primers and reference DNA, as well as primer sequences and analyzed sequences of clonal rearrangements (cases with isolated extramedullary relapse or cases with technical and/or logistic hurdles to obtain and process bone marrow material are exempt from providing this material. In these cases, central MRD analysis only by Flow is permitted).

Exclusion criteria

* Clinically relevant CNS pathology requiring treatment (eg, unstable epilepsy) Evidence of current CNS (CNS 2, CNS 3) involvement by ALL. Subjects with CNS relapse at the time of relapse are eligible if CNS is successfully treated prior to enrollment. * Peripheral neutrophils <= 500/L prior to start of treatment * Peripheral platelets <= 50,000/L prior to start of treatment * Currently receiving treatment in another investigational device or drug study, or less than 4 weeks since ending treatment on another investigational device or drug study(s). Procedures required by IntReALL HR guidelines are allowed. * Symptoms and/or clinical signs and/or radiological and/or sonographic signs that indicate an acute or uncontrolled chronic infection, any other concurrent disease or medical condition that could be exacerbated by the treatment or would seriously complicate compliance with the protocol. * Subject likely to not be available to complete all protocol-required study visits or procedures, including follow-up visits, and/or to comply with all required study procedures to the best of the subject's and investigator's knowledge. * History or evidence of any other clinically significant disorder, condition or disease (with the exception of those outlined above) that, in the opinion of the investigator or Amgen physician, if consulted, would pose a risk to subject safety or interfere with the study evaluation, procedures, or completion. * Placed into an institution due to juridical or regulatory ruling. * Abnormal renal or hepatic function prior to start of treatment (day 1) as defined below: a. Abnormal serum creatinine based on age/gender b. Total bilirubin >= 3.0 mg/dL prior to start of treatment (unless related to Gilbert's or Meulengracht disease) * Chemotherapy related toxicities that have not resolved to <= grade 2 * Documented infection with HIV * Known hypersensitivity to immunoglobulins or any of the products or components to be administered during dosing (excluding asparaginase) * Post-menarchal female subject who is pregnant or breastfeeding, or is planning to become pregnant or breastfeed while receiving protocolspecified therapy and for at least 12 months after the last dose of chemotherapy. * Post-menarchal female subject who is not willing to practice true sexual abstinence or use a highly effective form of contraception while receiving protocol-specified therapy and for at least 12 months after the last dose of chemotherapy. * Sexually mature male subject who is not willing to practice true sexual abstinence or use a condom with spermicide while receiving protocolspecified therapy and for at least 6 months after last dose of chemotherapy. In countries where spermicide is not available, a condomwithout spermicide is acceptable. * Sexually mature male subject who is not willing to abstain from sperm donation while receiving protocol-specified therapy and for at least 6 months after last dose of chemotherapy.

Calendar

(Last Update: 30/05/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
10/07/2015	27/09/2016	17/04/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
16/09/2019	Not aported	Not aported	13/11/2022	05/12/2022

Sponsor

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive 91320 Thousand Oaks, California

Contact Person

IHQ medical Info-Clinical Trials

+34 93 6001860

informacion.medica.es@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Sites

Closed (11/06/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Closed (01/12/2021)

COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hemato-Oncologia Pediatrica

Closed (29/01/2020)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

SANTIAGO DE COMPOSTELA

CORUÑA

Servicio de Hemato-Oncologia Pediatrica

Closed (29/01/2020)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Servicio de Oncologia Pediatrica

Closed (29/01/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Unidad Pediatrica de Hematologia y Oncologia

Closed (14/04/2023)

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

MADRID

MADRID

Servicio de Oncologia Pediatrica

Closed (21/09/2021)

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL H.U.R. DE MALAGA

MÁLAGA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Closed (14/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

Servicio de Oncologia Pediatrica

Closed (26/10/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematologia Pediatrica

Closed (29/01/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO HM MONTEPRINCIPE

Boadilla del Monte

MADRID

Unidad de Hematologia y Oncologia Pediatrica

Closed (24/10/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Departamento Hematologia Pediatrica

Medication

Blinatumomab
Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: Blinatumomab|

Orphan **Experimental**

dexamethasone
Not indicated

-

Active Principles: Dexamethasone|

Comparator

Pegaspargase
Not indicated

-

Active Principles: PEGASPARGASE|

Comparator

Daunorubicin
Not indicated

-

Active Principles: daunorubicin|

Comparator

Erwinia L-asparaginase
Not indicated

-

Active Principles: Erwinia L-asparaginase|

Comparator

vincristine
Not indicated

-

Active Principles: vincristine|

Comparator

Ifosfamide
Not indicated

-

Active Principles: IFOSFAMIDE|

Comparator

methotrexate
Not indicated

-

Active Principles: methotrexate|

Comparator

Has results