Estudio aleatorizado en el que se compara blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con el tratamiento estándar de quimioterapia en adultos mayores con leucemia linfoblástica aguda de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo recién diagnosticada, con un período de preinclusión de seguridad (estudio Golden Gate)

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	287
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, farmacogenética	NO

Información

Identificador
2020-004498-29

Cod. Protocolo
20190360

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

Enfermedad investigada
leucemia linfoblástica aguda -Cáncer de sangre y médula.

Título Científico

Estudio de fase 3 aleatorizado y controlado de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad frente al tratamiento estándar en adultos mayores con leucemia linfoblástica aguda de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo recién diagnosticada, con un período de preinclusión de seguridad (estudio Golden Gate)

Justificación

En esta investigación farmacogenética, Amgen desea comparar determinadas características genéticas de las células cancerosas con las de las células sanas. Estas pruebas se realizan para obtener más información sobre la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo recién diagnosticada y/o para estudiar qué personas tienen la mejor respuesta posible a blinatumomab.

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad.
Fase 3
-Comparar la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) de los sujetos que reciben blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con la SLA de los sujetos que reciben el tratamiento estándar (SOC) de quimioterapia.

Variables de Evaluación Primaria

-Acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (AADT), AADT graves, acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y acontecimientos adversos de interés. Fase 3 -SLA: tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso del tratamiento, la recaída o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes. Los sujetos sin ningún acontecimiento se censurarán en la última fecha de evaluación de la enfermedad evaluable. Definiciones: El fracaso del tratamiento se define como la imposibilidad de alcanzar una RC con una respuesta de la EMR < 10-4 al final del período de evaluación inicial de la enfermedad. A los sujetos que experimenten un fracaso del tratamiento se les asignará un tiempo de SLA de 1 día. La recaída se define como la recaída hematológica, la recaída extramedular y/o la recaída molecular (EMR) con una respuesta positiva >= 10-3, lo que ocurra antes, en los sujetos que han alcanzado anteriormente una RC con una respuesta de la EMR < 10-4. La médula ósea se evaluará centralmente en cuanto a la citomorfología y la EMR. La EMR se debe evaluar mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) con una sensibilidad mínima del ensayo de 10-4 o citometría de flujo en los casos en los que no se pueda evaluar mediante RCP. El final del período de evaluación inicial de la enfermedad tiene lugar no más tarde de las 14 semanas posteriores al inicio del ciclo 1 del tratamiento de inducción y no más tarde del día 42 a partir del inicio del último ciclo de tratamiento (es decir, el último ciclo de tratamiento es el ciclo de inducción 2 para el grupo experimental; el ciclo de consolidación 1 para los regímenes GMALL e Hyper-CVAD en el grupo del SOC de quimioterapia). Parámetro principal a estimar: •Adultos >= 55 años o entre 40 y < 55 años con comorbilidades con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia (Ph) negativo recién diagnosticada. •SLA. •Hazard ratio (HR). •Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) antes del acontecimiento de SLA. •Inicio del tratamiento anticanceroso sistémico no incluido en el protocolo antes del acontecimiento de SLA. Se calculará la SLA independientemente del TCPH, y se censurará en la última evaluación de la enfermedad evaluable antes del inicio del tratamiento anticanceroso sistémico no incluido en el protocolo. HR de la SLA entre el grupo experimental y el de SOC, para adultos >= 55 años o entre 40 y < 55 años con comorbilidades con LLA de precursores B con Ph(-) recién diagnosticada, independientemente del TCPH, antes del inicio del tratamiento anticanceroso sistémico no incluido en el protocolo. SG: el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Los sujetos que sigan con vida serán censurados en la última fecha en que se sabe que estaban vivos.

Momentos temporales de evaluación primaria

Safety run-in
revisar todos los datos disponibles de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y de laboratorio después de que los 10 sujetos hayan tenido la oportunidad de completar al menos el ciclo 2, semana 2 de trto.
Fase 3
Se obtendrá una muestra de MO al final del período de evaluación inicial de la enfermedad (no más tarde de 14 semanas posteriores al inicio del ciclo1 del trto y no más tarde del día42 a partir del inicio del último ciclo de quimioterapia, de una exploración física y la evaluación de la enfermedad cada 6semanas a partir de la semana20 después de la e. inicial durante el año 1 (hasta la semana 44), seguida cada 3 meses empezando en la semana 52, hasta el año4 y luego cada 6meses empezando a los 4 años hasta la recaída, la muerte o el LTFU, lo que ocurra primero.

Objetivo Secundario

-Evaluar las variables de eficacia de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad.
-Caracterizar la farmacocinética (FC) de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad.
Fase 3
Secundarios clave
-Comparar la supervivencia global (SG) de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con la del SOC de quimioterapia.
-Comparar las fatigas notificadas por los pacientes tratados con blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con las del SOC de quimioterapia.
-Comparar el dolor notificado por los pacientes con blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con el de SOC de quimioterapia.
-Comparar los resultados notificados por los pacientes (PRO) y el estado sde salud global mediante el cuestionario de calidad de vida del cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30).

Variables de Evaluación Secundaria

Evaluar las variables de eficacia de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad. -Remisión completa (RC) al final del período de evaluación inicial de la enfermedad. -Respuesta de la enfermedad mínima residual (EMR) < 10-4 al final del período de evaluación inicial de la enfermedad. -Supervivencia libre de recaída (SLR): en los sujetos que alcanzan una RC, el tiempo transcurrido desde la primera consecución de esta respuesta hasta la fecha de la primera recaída, incluyendo la recaída extramedular o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Los sujetos sin ningún acontecimiento se censurarán en la última fecha de evaluación de la enfermedad evaluable. -SLR de la EMR en los sujetos que alcanzan una RC con respuesta de la EMR, tiempo desde la primera consecución de esta respuesta hasta la fecha de la primera recaída, incluyendo la recaída molecular, la recaída hematológica y la recaída extramedular o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La recaída molecular se definirá de 2 formas: EMR >= 10-3 y EMR >= 10-4. Los sujetos sin ningún acontecimiento se censurarán en la última fecha de evaluación de la enfermedad evaluable. -Caracterizar la farmacocinética (FC) de blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad. -Los parámetros FC de blinatumomab incluyen,

entre otros, la concentración en estado de equilibrio (Css) y el aclaramiento (CL). Fase 3 Secundarios clave Comparar las fatigas notificadas por los pacientes tratados con blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con las del SOC de quimioterapia. -Cambio desde el momento basal hasta el final del período de evaluación inicial de la enfermedad en la puntuación de la fatiga, medido mediante el formulario breve 7a sobre fatiga del sistema de información de medición de los resultados notificados por los pacientes (PROMIS). -Comparar el dolor notificado por los pacientes con blinatumomab alternado con quimioterapia de baja intensidad con el de SOC de quimioterapia. • Cambio desde el momento basal hasta el final del período de evaluación inicial de la enfermedad en la puntuación del dolor, medido mediante el formulario breve del inventario breve de dolor (BPI-SF); ítem 3: dolor más intenso en las últimas 24 horas. -Comparar los resultados notificados por los pacientes (PRO) y el estado sde salud global mediante el cuestionario de calidad de vida del cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). • Cambio desde el momento basal hasta el final del período de evaluación inicial de la enfermedad en la puntuación del estado de salud global, medido mediante la escala de estado de salud/calidad de vida del QLQ-C30. -Cambio desde el momento basal hasta el final del período de evaluación inicial de la enfermedad en la puntuación de la función física, medido mediante la escala funcional del QLQ-C30. Cambio desde el momento basal hasta el final del período de evaluación inicial de la enfermedad en la puntuación de las náuseas/vómitos, medido mediante la escala de síntomas del QLQ-C30. Secundarios • RC al final del período de evaluación inicial de la enfermedad. • Respuesta de la EMR < 10-4 al final del período inicial de la enfermedad. • SLR: en los sujetos que alcanzan una RC, el tiempo transcurrido desde la primera consecución de esta respuesta hasta la fecha de la primera recaída, incluida la recaída hematológica, la recaída extramedular, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Los sujetos sin ningún acontecimiento se censurarán en la última fecha de evaluación de la enfermedad evaluable. • SLR de la EMR en los sujetos que alcanzan una RC con respuesta de la EMR, tiempo desde la primera consecución de esta respuesta hasta la fecha de la primera recaída, incluyendo la recaída molecular, la recaída hematológica y la recaída extramedular o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La recaída molecular se definirá de 2 formas: EMR >= 10-3 y EMR >= 10-4. Los sujetos sin ningún acontecimiento se censurarán en la última fecha de evaluación de la enfermedad evaluable. • Nivel de la EMR a lo largo del tiempo. -Acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (AADT), AADT graves, acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y acontecimientos adversos de interés. -Recaída positiva del CD19 y recaída negativa del CD19 identificada mediante citometría de flujo o immunohistoquimica de la médula ósea (obligatorio). -Recaída positiva del CD19 y recaída negativa del CD19 identificada mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo del líquido cefalorraquídeo (obligatorio). - Ver resumen protocolo para resto de variables secundarias.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Según el calendario de actividades descrito en el protocolo.

Criterios de Inclusión

101 El sujeto ha proporcionado su consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento/actividad específico del estudio. O Cuando la legislación local lo permita, el representante legal autorizado del sujeto ha proporcionado el consentimiento informado antes del inicio de cualquier procedimiento/actividad específico del estudio cuando el sujeto sufre cualquier tipo de enfermedad que, según la opinión del investigador, puede comprometer su capacidad para proporcionar el consentimiento informado por escrito. 102 Edad >= 55 años en el momento del consentimiento informado. O Edad de 40 a < 55 años si presenta al menos 1 de las siguientes comorbilidades en el momento del consentimiento informado: -Antecedentes de pancreatitis de grado 3 y 4. -Diabetes mellitus con afectación de órganos específicos. -Enfermedad hepática grave, como cirrosis en estadio 2 con hipertensión portal o antecedentes de hemorragia por varices esofágicas y AST/ALT > 10 x LSN (la cirrosis hepática debe confirmarse mediante biopsia). -Índice de masa corporal (IMC) >= 40 combinado con comorbilidades relevantes como el síndrome metabólico. -Cualquier otra combinación de comorbilidades graves documentadas que el investigador considere incompatible con la administración de un régimen de quimioterapia estándar intensivo de tipo pediátrico y adaptado a los adultos, pero que siga siendo compatible con el protocolo sugerido para los sujetos

de mayor edad tanto en el grupo experimental como en el del SOC. El monitor médico revisará la historia clínica del sujeto durante la selección para determinar si su inclusión es aceptable en función de una lista estándar con los tipos de comorbilidades permitidos. 103 Sujetos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia (Ph) negativo recién diagnosticada. 104 Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <= 2; se permite una puntuación ECOG más alta si está provocada por una leucemia subyacente. 105 Todos los sujetos deben presentar una función orgánica adecuada, definida de la manera siguiente: -Función renal: tasa de filtración glomerular estimada basada en el cálculo de la MDRD >= 50 ml/min/1,73 m2. -Función hepática: bilirrubina total <= 2 x el límite superior de la normalidad (LSN; a menos que se trate de la enfermedad de Gilbert o exista afectación hepática con leucemia); excepción para los sujetos de 40 a < 55 años si la comorbilidad corresponde al criterio de inclusión 102: enfermedad hepática grave, como cirrosis en estadio 2 con hipertensión portal o antecedentes de hemorragia por varices esofágicas y AST/ALT > 10 x LSN (la cirrosis hepática debe confirmarse mediante biopsia). -Función cardíaca: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >= 50%.

Criterios de Exclusión

Los sujetos son excluidos del estudio si cumplen alguno de los criterios siguientes: Relacionados con la enfermedad 201 Leucemia activa del SNC no resuelta con quimioterapia IT durante la selección (consulte la tabla 1-1). Otras enfermedades 202 Antecedentes de otras neoplasias malignas en los últimos 3 años, con las excepciones siguientes: -Tumor maligno tratado con intención curativa y sin presencia de enfermedad activa confirmada durante >= 3 años antes de la inclusión y que el médico encargado del tratamiento considere de bajo riesgo de recurrencia. -Cáncer de piel no melanomatoso o lentigo maligno tratados adecuadamente sin evidencia de enfermedad. -Carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente sin evidencia de enfermedad. -Carcinoma ductal in situ de mama tratado adecuadamente sin evidencia de enfermedad. -Neoplasia intraepitelial prostática sin evidencia de cáncer de próstata. -Carcinoma urotelial papilar no invasivo o carcinoma in situ tratados adecuadamente. 203 Patología del SNC clínicamente relevante que requiera tratamiento (p. ej., epilepsia inestable). 204 Enfermedad autoinmune actual o antecedentes de enfermedad autoinmune con posible afectación del SNC. 219 Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 220 Infección conocida crónica o activa por el virus de la hepatitis B (p. ej., reactiva al antígeno de superficie de la hepatitis B [HBs] o carga viral cuantificable de virus de la hepatitis B [VHB]) o de la hepatitis C (VHC) (p. ej., detección de ARN del VHC [cualitativa]). Hepatitis B y C activas según los siguientes resultados: -Positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HepBsAg) (indica hepatitis B crónica o hepatitis B aguda reciente). -Negativo para HepBsAg y positivo para anticuerpos del núcleo de la hepatitis B: es necesario un resultado negativo para el ADN del VHB mediante RCP para la inclusión. -Positivo para anticuerpos del virus de la hepatitis C (HepCAb): es necesario un resultado negativo para el ARN del virus de la hepatitis C mediante RCP para la inclusión. 221 Sujeto con síntomas y/o signos clínicos y/o radiográficos y/o ecográficos que indiquen una infección aguda o crónica no controlada. Tratamiento previo/concomitante 207 Quimioterapia contra el cáncer para esta LLA de precursores B recién diagnosticada antes de iniciar el tratamiento requerido por el protocolo, con la excepción de la quimioterapia IT o la quimioterapia en fase previa. Se permite la irradiación de una lesión puntual como un cloroma o una lesión lítica ósea o vertebral para el dolor o la estabilización vertebral. Experiencia previa/concomitante en ensayos clínicos 208 Estar recibiendo actualmente tratamiento en otro estudio de un fármaco o producto sanitario en investigación o que hayan transcurrido menos de 30 días desde el fin del tratamiento en otro estudio de un fármaco o producto sanitario en investigación. Queda excluido cualquier otro procedimiento de investigación mientras se participe en este estudio. Otras exclusiones 209 Mujeres en edad fértil que no están dispuestas a utilizar uno de los métodos anticonceptivos especificados en el protocolo (consulte el apartado 11.5) durante el tratamiento y durante los 12 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. 210 Mujeres que están dando el pecho o que tienen previsto darlo durante el estudio y en los 12 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. 211 Mujeres que planean quedarse embarazadas durante el estudio o en los 12 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. 212 Mujeres en edad fértil con una prueba de embarazo positiva, evaluada en la selección y/o evaluada dentro de los 3 días previos al inicio del tratamiento de quimioterapia del estudio en el día 1 mediante una prueba de embarazo en suero u orina con un alto grado de sensibilidad. 223 Hombres con una pareja sexual femenina en edad fértil que no estén dispuestos a practicar la abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. Consulte el apartado 11.5 para obtener más información sobre métodos anticonceptivos. 224 Hombres con una pareja embarazada que no estén dispuestos a

practicar la abstinencia o utilizar un preservativo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. 225 Hombres que no estén dispuestos a abstenerse de donar esperma durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis del tratamiento requerido por el protocolo. Ver protocolo para resto de criterios de exclusión.

Calendario

(Última actualización: 03/03/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
10/12/2021	17/02/2022	04/10/2022	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
29/05/2023	No aportado	No aportado	25/11/2023	No aportado

Promotor

Amgen Inc. Estados Unidos

One Amgen Center Drive, CA 91320 Thousand Oaks

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 General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46 28007 Madrid

ceim.hgugm@salud.madrid.org

915867007

Centros

Cerrado (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Cerrado (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/11/2023)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medicamentos

Filgrastim
Solución inyectable

Código ATC: L03AA02 - FILGRASTIM
Principios Activos: Filgrastim|

Experimental

Methotrexate
Comprimido

Código ATC: L01BA01 - METOTREXATO
Principios Activos: Methotrexate|

Experimental

Cyclophosphamide
Polvo para solución inyectable

Código ATC: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA
Principios Activos: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

Methotrexate
Solución inyectable

Código ATC: L01BA01 - METOTREXATO
Principios Activos: Methotrexate|

Experimental

6-mercaptopurine
Comprimido*

Código ATC: L01BB02 - MERCAPTOPURINA
Principios Activos: Mercaptopurine|

Experimental

Dexamethasone
Comprimido

Código ATC: H02AB02 - DEXAMETASONA
Principios Activos: Dexamethasone|

Experimental

Blincyto
Polvo para concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01XC19 - BLINATUMOMAB
Principios Activos: Blinatumomab|

Huérfano **Experimental**

Cytarabine
Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01BC01 - CITARABINA
Principios Activos: Cytarabine|

Experimental

Rituximab
Concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01XC02 - RITUXIMAB
Principios Activos: Rituximab|

Experimental

Dexamethasone
Solución inyectable

Código ATC: H02AB02 - DEXAMETASONA
Principios Activos: Dexamethasone|

Experimental

Vincristine
Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01CA02 - VINCRISTINA
Principios Activos: VINCRISTINE|

Experimental

6-mercaptopurine
Comprimido*

Código ATC: L01BB02 - MERCAPTOPURINA
Principios Activos: Mercaptopurine|

Comparador

Dexamethasone
Solución inyectable

Código ATC: H02AB02 - DEXAMETASONA
Principios Activos: Dexamethasone|

Comparador

Rituximab
Concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01XC02 - RITUXIMAB
Principios Activos: Rituximab|

Comparador

Idarubicine
Polvo para solución inyectable

Doxorubicin
Concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01DB06 - IDARUBICINA
Principios Activos: Idarubicin|

Comparador

Código ATC: L01DB01 - DOXORUBICINA
Principios Activos: Doxorubicin|

Comparador

Dexamethasone

Comprimido

Código ATC: H02AB02 - DEXAMETASONA
Principios Activos: Dexamethasone|

Comparador

PEG-asparaginase

Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01XX24 - PEGASPARGASA
Principios Activos: Pegaspargase|

Comparador

Methotrexate

Solución inyectable

Código ATC: L01BA01 - METOTREXATO
Principios Activos: Methotrexate|

Comparador

Blincyto

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01XC19 - BLINATUMOMAB
Principios Activos: Blinatumomab|

Huérfano **Comparador**

Methotrexate

Comprimido

Código ATC: L01BA01 - METOTREXATO
Principios Activos: Methotrexate|

Comparador

Vicristine

Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01CA02 - VINCRISTINA
Principios Activos: VINCRISTINE|

Comparador

Cytarabine

Solución inyectable y para perfusión

Filgrastim

Solución inyectable

Código ATC: L01BC01 - CITARABINA
Principios Activos: Cytarabine|

Comparador

Código ATC: L03AA02 - FILGRASTIM
Principios Activos: Filgrastim|

Comparador

Cyclophosphamide

Polvo para solución inyectable

Código ATC: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA
Principios Activos: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Comparador

Prednisolone

Comprimido*

Código ATC: H02AB06 - PREDNISOLONA
Principios Activos: Prednisolone|

Comparador

Sin resultados

Randomized Study Comparing Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia with Safety Run-in (Golden Gate Study)

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	287
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics	NO

Information

Identifier
2020-004498-29

Protocol Code
20190360

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

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

Scientific Title
Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden State Study)

Rationale

In this pharmacogenetic research, Amgen would like to compare certain genetic features of the cancer cells with healthy cell. These tests are being done to find out more about newly diagnosed Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) and/or to study who may have the best possible response to blinatumomab.

Main Objective

Safety Run-in
-To evaluate the safety and tolerability of blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy
Phase 3
-To compare event-free survival (EFS) of subjects receiving blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy to EFS of subjects receiving standard of care (SOC) chemotherapy
-To compare overall survival (OS) of blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy to SOC chemotherapy

Primary Endpoints

Safety Run-in • treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious TEAEs, treatment-related adverse events, and adverse events of interest Phase 3 •EFS: time from randomization until treatment failure, relapse, or death from any cause, whichever is earlier. Subjects without an event will be censored at their last evaluable disease assessment date. Definitions: -Treatment failure is defined as not achieving a CR with MRD response <10-4 by the end of the initial disease assessment period. Subjects with treatment failure will be assigned an EFS time of 1 day. -Relapse is defined as hematologic relapse, extramedullary relapse, and/or molecular relapse (MRD positivity >=10-3), whichever occurs earlier in subjects with prior achievement of CR with MRD response <10-4. Bone marrow will be assessed centrally for cytomorphology and MRD. MRD will be assessed by polymerase chain reaction (PCR) with a minimum assay sensitivity of 10-4 or flow cytometry in cases where PCR is not evaluable. -The end of the initial disease assessment period is no later than within 14 weeks of starting induction cycle 1 therapy and no later than day 42 from the start of the last treatment cycle (ie, last treatment cycle being induction cycle 2 for the experimental arm; consolidation cycle 1 for the GMALL and hyperCVAD regimens in the SOC chemotherapy arm) Primary Estimand: - adults with age >= 55 years or age 40 to < 55 with comorbidities with newly diagnosed Philadelphia (Ph) negative B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - EFS - hazard ratio (HR) - hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before EFS event - start of non-protocol systemic anti-cancer therapy before EFS event EFS will be estimated regardless of HSCT, and censored at last evaluable disease assessment prior to start of non-protocol systemic anti-cancer therapy HR of EFS between experimental arm and SOC arm, for adults with age >= 55 years or age 40 to < 55 with comorbidities with newly diagnosed Ph(-) B-cell precursor ALL, regardless of HSCT, prior to start of non-protocol systemic anti-cancer therapy. - OS: time from randomization until death due to any cause. Subjects alive will be censored at the date last known to be alive.

Temporary moments of secondary assessment

Safety run-in
review all available safety, tolerability, PK, and laboratory data after 10 subjects have had the opportunity to complete at least induction cycle 2, week 2 of blinatumomab treatment.
Phase 3 initial disease assessment period the bone marrow is obtained no longer than 14 weeks of starting induction cycle 1 therapy and no later than 42 days from start of last cycle of chemotherapy, physical exam and hematology disease surveillance assessments will occur initially every 6 weeks beginning at week 20 through year 1 (ending week 44), followed by every 3 months (starting week 52, until year 4 and then every 6 months starting year 4 until

relapse, death or completion LTFU whichever occurs first.

Secondary Objective

Safety Run-in
-To evaluate efficacy endpoints of blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy
-To characterize the pharmacokinetics (PK) of blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy
Phase 3
Key Secondary
-To compare patient-reported fatigues with blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy to SOC chemotherapy
-To compare patient-reported pain with blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy to SOC chemotherapy
-To compare patient-reported outcomes (PROs) and global health status as measured by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC30)

Secondary Endpoints

Safety Run-in •complete remission (CR) by the end of the initial disease assessment period •minimal residual disease (MRD) response <10-4 by the end of the initial disease assessment period •Relapse-free survival (RFS): in subjects who achieve CR, the time from first achievement of this response until date of the first relapse including hematologic relapse, extramedullary relapse, or death due to any cause, whichever occurs first. Subjects without an event will be censored at their last evaluable disease assessment date. •MRD RFS in subjects who achieve CR with MRD response, the time from first achievement of this response until date of the first relapse including molecular relapse, hematologic relapse, and extramedullary relapse, or death due to any cause, whichever occurs first. Molecular relapse will be defined 2 ways: MRD >= 10-3 and MRD >= 10-4. Subjects without an event will be censored at their last evaluable disease assessment date. •PK parameters for blinatumomab including, but not limited to, steady state concentration (Css) and clearance (CL) Phase 3 Key secondary end points •change from baseline to end of the initial disease assessment period in fatigue score measured by Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue – Short Form 7a •change from baseline to end of the initial disease assessment period in pain score measured by Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF); Item 3: pain at its worst in the last 24 hours •change from baseline to end of the initial disease assessment period in global health status measured by the QLQ-C30 global health status quality of life scale •change from baseline to end of the initial disease assessment period in physical function measured by the QLQ-C30 functional scale •change from baseline to end of the initial disease assessment period in nausea/vomiting measured by the QLQ-C30 symptom scale Secondary •CR by the end of the initial disease assessment period •MRD response <10-4 by the end of the initial disease assessment period •RFS: in subjects who achieve CR, the time from first achievement of this response until date of the first relapse including hematologic relapse, extramedullary relapse, or death due to any cause, whichever occurs first. Subjects without an event will be censored at their last evaluable disease assessment date. •MRD RFS in subjects who achieve CR with MRD response, the time from first achievement of this response until date of the first relapse including molecular relapse, hematologic relapse, and extramedullary relapse, or death due to any cause, whichever occurs first. Molecular relapse will be defined 2 ways: MRD >=10-3 and MRD >=10-4 Subjects without an event will be censored at their last evaluable disease assessment date. •MRD level over time •treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious TEAEs, treatment- related adverse events, and adverse events of interest •CD19 positive relapse and CD19 negative relapse identified by flow cytometry or immunocytochemistry for bone marrow (mandatory) •CD19 positive relapse and CD19 negative relapse identified by flow cytometry or immunohistochemistry for cerebrospinal fluid (mandatory) •CD19 positive relapse and CD19 negative relapse for extramedullary sites other than cerebrospinal fluid (optional - if data is available) •lineage switch to acute myeloid leukemia (AML) •localization of relapse by clinical assessment •mortality in CR •autologous and allogeneic HSCT in continuous first CR •mortality in CR after autologous and allogeneic HSCT •relapse after autologous and allogeneic HSCT •time to deterioration and time to improvements for fatigue score measured by PROMIS Fatigue – Short Form

7a •time to deterioration and time to improvements for pain score measured by BPI-SF; Item 3: pain at its worst in the last 24 hours •change from baseline in all other subscales of QLQ-C30 •time to deterioration and time to improvements for global health status, physical function nausea/vomiting

Temporary moments of secondary assessment

As per schedule of activities described in the protocol.

Inclusion criteria

101 Subject has provided informed consent prior to initiation of any study specific activities/procedures. OR Where permitted by local law, subject's legally acceptable representative has provided informed consent prior to any study-specific activities/procedures being initiated when the subject has any kind of condition that, in the opinion of the investigator, may compromise the ability of the subject to give written informed consent. 102 Age >=55 years at the time of informed consent. OR Age 40 to <=55 years of age if at least 1 of the following comorbidities at the time of informed consent: •history of grades 3 and 4 pancreatitis •diabetes mellitus with end-organ damage •severe liver disease such as cirrhosis stage 2 with portal hypertension or history of esophageal variceal bleeding and AST/ALT >10 x ULN (liver cirrhosis must be confirmed by biopsy) •body mass index (BMI) >= 40 combined with relevant comorbidities such as metabolic syndrome •Any further combination of documented severe comorbidities that the investigator judges to be incompatible with administering an intensive pediatric-based, adult adapted standard chemotherapy regimen but still compatible with the suggested protocol for older subjects in both the experimental and the SOC arm. The subject history will be reviewed by the medical monitor during screening to determine enrollment acceptability based on a standard list with types of comorbidities allowed. 103 Subjects with newly diagnosed Philadelphia (Ph)-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) 104 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status <= 2, higher ECOG score allowed if due to underlying leukemia 105 All subjects must have adequate organ function as defined below: • renal: estimated glomerular filtration rate based on MDRD calculation >=50 mL/min/1.73 m2 • liver function: total bilirubin <= 2x upper limit of normal (ULN; unless Gilbert's Disease or if liver involvement with leukemia); exception for subjects 40 to <=55 years of age if comorbidity is per inclusion 102: severe liver disease such as cirrhosis stage 2 with portal hypertension or history of esophageal variceal bleeding and AST/ALT >10 x ULN (liver cirrhosis must be confirmed by biopsy) • cardiac: left ventricular ejection fraction (LVEF) >=50%

Exclusion criteria

Disease-Related 201 Active CNS leukemia not resolved with IT chemotherapy during screening (see Table 1-1) Other Medical Conditions 202 History of other malignancy within the past 3 years, with the following exceptions: • Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for >= 3 years before enrollment and felt to be at low risk for recurrence by the treating physician. • Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease. • Adequately treated cervical carcinoma in situ without evidence of disease. • Adequately treated breast ductal carcinoma in situ without evidence of disease. • Prostatic intraepithelial neoplasia without evidence of prostate cancer •Adequately treated urothelial papillary noninvasive carcinoma or carcinoma in situ. 203 Clinically relevant CNS pathology requiring treatment (eg, unstable epilepsy). 204 Current autoimmune disease or history of autoimmune disease with potential CNS involvement 219 Known infection with human immunodeficiency virus (HIV) 220 Known infection with chronic or active hepatitis B (eg, hepatitis b surface [HBs] antigen reactive or quantifiable hepatitis b virus [HBV] viral load) or hepatitis C virus (HCV) (eg, HCV RNA [qualitative] is detected). Active hepatitis B and C based on the following results: •Positive for hepatitis B surface antigen (HepBsAg) (indicative of chronic hepatitis B or recent acute hepatitis B) •Negative HepBsAg and positive for hepatitis B core antibody: negative HBV DNA by PCR result is necessary to enroll •Positive Hepatitis C virus antibody (HepCAb): negative hepatitis C virus RNA by PCR result is necessary to enroll 221 Subject with symptoms

and/or clinical signs and/or radiographic and/or sonographic signs that indicate an acute or uncontrolled chronic infection. Prior/Concomitant Therapy 207 Cancer chemotherapy for this newly diagnosed B cell ALL before the start of protocol-required therapy with the exception of IT chemotherapy or pre- phase chemotherapy. Radiation to a spot lesion such as chloroma or lytic lesion of bone or vertebrae for pain or vertebral stabilization is allowed. Prior/Concurrent Clinical Study Experience 208 Currently receiving treatment in another investigational device or drug study, or less than 30 days since ending treatment on another investigational device or drug study(ies). Other investigational procedures while participating in this study are excluded Other Exclusions 209 Female subjects of childbearing potential unwilling to use protocol specified method of contraception (see Section 11.5) during treatment and for an additional 12 months after the last dose of protocol-required therapy. 210 Female subjects who are breastfeeding or who plan to breastfeed while on study through 12 months after the last dose of protocol-required therapy. 211 Female subjects planning to become pregnant while on study through 12 months after the last dose of protocol-required therapy. 212 Female subjects of childbearing potential with a positive pregnancy test assessed at screening and/or assessed within 3 days prior to starting study chemotherapy treatment on day 1 by a highly sensitive urine or serum pregnancy test. 223 Male subjects with a female partner of childbearing potential who are unwilling to practice sexual abstinence (refrain from heterosexual intercourse) or use contraception during treatment and for an additional 6 months after the last dose of protocol-required therapy. Refer to Section 11.5 for additional contraceptive information. 224 Male subjects with a pregnant partner who are unwilling to practice abstinence or use a condom during treatment and for an additional 6 months after the last dose of protocol-required therapy. 225 Male subjects unwilling to abstain from donating sperm during treatment and for an additional 6 months after the last dose of protocol-required therapy. 216 Subject has known sensitivity to any of the products or components to be administered during dosing. 222 Subject likely to not be available to complete all protocol-required study visits or procedures, and/or to comply with all required study procedures (eg, Clinical Outcome Assessments) to the best of the subject and investigator’s knowledge; exception - availability of a patient reported outcome (PRO) in the subject’s preferred/native language is not prohibitive to enrollment for eligible subjects. 218 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.

Calendar

(Last Update: 03/03/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
10/12/2021	17/02/2022	04/10/2022	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
29/05/2023	Not aported	Not aported	25/11/2023	Not aported

Sponsor

Amgen Inc. Estados Unidos

One Amgen Center Drive, CA 91320 Thousand Oaks

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 General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46 28007 Madrid

ceim.hgugm@salud.madrid.org

915867007

Sites

Closed (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Closed (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematología

Closed (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de Hematología

Closed (25/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Closed (25/11/2023)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medication

Filgrastim
Solución inyectable

ATC code: L03AA02 - FILGRASTIM
Active Principles: Filgrastim|

Experimental

Methotrexate
Comprimido

ATC code: L01BA01 - METOTREXATO
Active Principles: Methotrexate|

Experimental

Cyclophosphamide
Polvo para solución inyectable

ATC code: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA
Active Principles: CYCLOPHOSPHAMIDE|

Experimental

Methotrexate
Solución inyectable

ATC code: L01BA01 - METOTREXATO
Active Principles: Methotrexate|

Experimental

6-mercaptopurine
Comprimido*

ATC code: L01BB02 - MERCAPTOPURINA
Active Principles: Mercaptopurine|

Experimental

Dexamethasone
Comprimido

ATC code: H02AB02 - DEXAMETASONA
Active Principles: Dexamethasone|

Experimental

Blincyto
Polvo para concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01XC19 - BLINATUMOMAB
Active Principles: Blinatumomab|

Orphan **Experimental**

Cytarabine
Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01BC01 - CITARABINA
Active Principles: Cytarabine|

Experimental

Rituximab
Concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01XC02 - RITUXIMAB
Active Principles: Rituximab|

Experimental

Dexamethasone
Solución inyectable

ATC code: H02AB02 - DEXAMETASONA
Active Principles: Dexamethasone|

Experimental

Vincristine
Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01CA02 - VINCRISTINA
Active Principles: VINCRISTINE|

Experimental

6-mercaptopurine
Comprimido*

ATC code: L01BB02 - MERCAPTOPURINA
Active Principles: Mercaptopurine|

Comparator

Dexamethasone
Solución inyectable

ATC code: H02AB02 - DEXAMETASONA
Active Principles: Dexamethasone|

Comparator

Rituximab
Concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01XC02 - RITUXIMAB
Active Principles: Rituximab|

Comparator

Idarubicine
Polvo para solución inyectable

Doxorubicin
Concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01DB06 - IDARUBICINA
Active Principles: Idarubicin|
Comparator

ATC code: L01DB01 - DOXORUBICINA
Active Principles: Doxorubicin|
Comparator

Dexamethasone
Comprimido

ATC code: H02AB02 - DEXAMETASONA
Active Principles: Dexamethasone|
Comparator

PEG-asparaginase
Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01XX24 - PEGASPARGASA
Active Principles: Pegaspargase|
Comparator

Methotrexate
Solución inyectable

ATC code: L01BA01 - METOTREXATO
Active Principles: Methotrexate|
Comparator

Blincyto
Polvo para concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01XC19 - BLINATUMOMAB
Active Principles: Blinatumomab|
Orphan
Comparator

Methotrexate
Comprimido

ATC code: L01BA01 - METOTREXATO
Active Principles: Methotrexate|
Comparator

Vicristine
Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01CA02 - VINCRISTINA
Active Principles: VINCRISTINE|
Comparator

Cytarabine
Solución inyectable y para perfusión

Filgrastim
Solución inyectable

ATC code: L01BC01 - CITARABINA
Active Principles: Cytarabine|
Comparator

ATC code: L03AA02 - FILGRASTIM
Active Principles: Filgrastim|
Comparator

Cyclophosphamide
Polvo para solución inyectable

ATC code: L01AA01 - CICLOFOSFAMIDA
Active Principles: CYCLOPHOSPHAMIDE|
Comparator

Prednisolone
Comprimido*

ATC code: H02AB06 - PREDNISOLONA
Active Principles: Prednisolone|
Comparator

No results