

<b>Öffentlicher Titel</b>	Studie zum Einsatz des BiTE® Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer ALL
<b>Wissenschaftl. Titel</b>	Eine multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE® Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) einer B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie („Blast“ - Nachfolgestudie)
<b>Kurztitel</b>	GMALL-MOLACT1-BLINA
<b>Studiennummer KN/ELN</b>	LN_GMALL_2017_612
<b>Studiengruppe</b>	GMALL
<b>Studienart</b>	multizentrisch, einarmig, prospektiv, offen
<b>Studienphase</b>	Phase II
<b>Erkrankung</b>	Akute lymphatische Leukämie (ALL) - B-Vorläufer ALL
<b>Leukämiestadium</b>	MRD positiv
<b>Ziele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Hinblick auf die Induktion eines vollständigen molekularen Ansprechens unabhängig von einer vorangegangenen Stammzelltransplantation</li> <li>- Remissionsdauer, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben</li> <li>- Rezidiv-Lokalisation und Charakterisierung der Rezidive</li> <li>- Effektivität von Blinatumomab bei Patienten mit und ohne vorangegangene SZT</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Patienten mit und ohne vorherige Stammzelltransplantation</li> <li>- Auswirkungen von Blinatumomab auf die Dauer des molekularen Ansprechens und vollständigen molekularen Ansprechens</li> <li>- Auswirkungen von Blinatumomab auf den zeitlichen Verlauf des molekularen Ansprechens</li> <li>- Auswirkungen von Blinatumomab auf GvHD („Graft versus Host Disease“ / Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) bei Patienten mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation</li> <li>- Ergebnisse der Stammzelltransplantation nach Blinatumomab-Therapie einschließlich der Mortalitätsrate</li> <li>- Ergebnisse bei Patienten ohne Stammzelltransplantation nach Blinatumomab-Therapie</li> <li>- Lebensqualität bei Patienten während und nach der Therapie</li> </ul>
<b>Haupt- und Nebenzielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit einem vollständigen molekularen Ansprechen nach einem Zyklus Blinatumomab, bei Patienten mit und ohne vorherige Stammzelltransplantation (Hauptzielkriterium)</li> <li>- Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (Remissionsdauer) nach 18 Monaten ausgehend vom Beginn der Blinatumomab-Therapie</li> <li>- Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach 18 Monaten ausgehend vom Beginn der Blinatumomab-Therapie</li> <li>- Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach 18 Monaten ausgehend vom Beginn der Blinatumomab-Therapie</li> <li>- Häufigkeit von verschiedenen Rezidiv-Lokalisationen im Verhältnis zur Gesamtzahl der hämatologischen Rezidive</li> <li>- Biologische Beurteilung von hämatologischen und extramedullären Rezidiven inklusive CD19 Expression</li> <li>- Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events) bei Patienten mit und ohne vorheriger Stammzelltransplantation (nach CTCAE 4.0)</li> </ul>

- Anteil der Patienten mit einem vollständigen molekularen Ansprechen nach zwei Zyklen Blinatumomab, bei Patienten mit und ohne vorherige Stammzelltransplantation
  - Wahrscheinlichkeit des anhaltenden kontinuierlichen molekularen Ansprechens (MRD-Response) und des kompletten molekularen Ansprechens, sowie zur Dauer des molekularen Ansprechens zum Zeitpunkt 18 Monate nach Beginn der Blinatumomab-Therapie
  - Zeit bis zum Einsetzen des molekularen Ansprechens, ausgehend von der ersten Verabreichung
  - Bestimmung der GvHD als Bestandteil der Adverse Events-Dokumentation und gemäß Klassifikation nach Glucksberg
  - Bestimmung von Gesamtüberleben, Remissionsdauer, rezidivfreiem Überleben und Therapie-assoziiertes Mortalität (am Tag 100 und später) bei Patienten mit Stammzelltransplantation in kompletter Remission nach Blinatumomab-Therapie
  - Bestimmung von Gesamtüberleben, Remissionsdauer, rezidivfreiem Überleben und Therapie-assoziiertes Mortalität bei Patienten ohne Stammzelltransplantation in kompletter Remission nach Blinatumomab-Therapie
  - Bestimmung der Lebensqualität gemäß der EORTC QoL Gruppe (EORTC QLQ C30 und EQ-5D) zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie
- Einschlusskriterien**
- Patienten mit CD19 positiver B-Vorläufer ALL in kompletter hämatologischer Remission - definiert als weniger als 5% Blasten im Knochenmark nach mindestens drei vorangegangenen intensiven Chemotherapie-Zyklen (z.B. GMALL Induktion I-II/Konsolidierung I)
  - Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) auf einem Niveau von  $\geq 10^{-4}$  (molekulares Versagen oder molekulares Rezidiv) in einer Analyse mit einer Sensitivität von mindestens  $10^{-4}$ , dokumentiert nach einem Intervall von mindestens 2 Wochen nach der letzten systemischen Chemotherapie.
  - Für die Bestimmung der MRD muss zuvor mindestens ein molekularer Marker - basierend auf den individuellen Rearrangements für Immunglobuline, TCR-Genen oder anderen geeigneten Genen - für den Patienten beim Referenz-Labor der Studie ermittelt worden sein.
  - Peripheres Blut: Neutrophile Granulozyten  $\geq 1.000/\mu\text{L}$ , Thrombozyten  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  (Transfusionen sind zulässig), Hämoglobin  $\geq 9 \text{ g/dL}$  (Transfusionen sind zulässig)
  - Leber- und Nierenfunktion: AST (GOT), ALT (GPT), und AP  $< 5$ -fach oberer Grenzwert des Normbereichs (upper limit of normal - ULN), Total Gesamt-Bilirubin  $< 1,5$ -fach oberer Grenzwert des Normbereichs (Ausnahme: Morbus Gilbert-Meulengracht), Kreatinin  $< 1,5$ -fach oberer Grenzwert des Normbereichs, Kreatinin-Clearance  $\leq 60 \text{ mL/min}$  (z.B. nach Cockcroft & Gault ermittelt)
  - Negativer HIV Test, negativer Hepatitis B (HbsAg) und Hepatitis C (anti-HCV) Test
  - Negativer Schwangerschaftstest für Frauen in der gebärfähigen Lebensphase
  - ECOG Performance Status 0 oder 1
  - Alter  $\geq 18$  Jahre
  - Fähigkeit zum Verständnis und Bereitschaft zur schriftlichen Einwilligung in die Patientenaufklärung
  - Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme liegt vor
  - Teilnahme am Register der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)
- Ausschlusskriterien**
- Ph/BCR-ABL positive ALL
  - Zirkulierende Blasten oder aktuelle extramedulläre Beteiligung der ALL

- Gegenwärtige oder frühere klinisch relevante ZNS-Erkrankungen (z.B. Krämpfe, Paresen, Aphasien, zerebrovaskuläre Ischämien/Blutungen, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Morbus Parkinson, Kleinhirnerkrankungen, hirnorganisches Syndrom oder Psychosen)
- Aktueller Nachweis von ALL-Blasten im Liquor
- Gegenwärtige oder frühere relevante Autoimmunerkrankung
- Systemische antileukämische Therapie innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studientherapie (ausgenommen intrathekale Prophylaxe)
- Bestrahlungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studientherapie
- Lebendimpfung innerhalb von 2 Wochen vor Studientherapie
- Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) innerhalb von 6 Wochen vor Studientherapie
- Allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor Studientherapie
- Jede aktive akute GvHD (Graft-versus-Host Disease), Grad 2-4 nach Glucksberg Klassifikation oder aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert
- Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Studientherapie
- Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von 4 Wochen vor Studientherapie
- Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor Studientherapie
- Vorherige Behandlung mit Blinatumomab oder einer anderen gegen CD19 gerichteten Therapie
- Bekannte Hypersensitivität gegen Immunglobuline oder andere Bestandteile der Prüfmedikation
- Vorherige maligne Erkrankung, mit Ausnahme der ALL, die innerhalb der letzten 5 Jahre vor Beginn der Protokoll-spezifischen Therapie diagnostiziert wurde, mit Ausnahme von: Adäquat behandelter weißer Hautkrebs oder Lentigo maligna, ohne Nachweis einer Erkrankung, Adäquat behandeltes Cervixkarzinom in situ, ohne Nachweis einer Erkrankung, Adäquat behandeltes duktales Mamma-Karzinom in situ, ohne Nachweis einer Erkrankung, Intraepitheliale Neoplasien der Prostata ohne Nachweis eines Prostata-Karzinoms
- Aktive Infektion, oder andere gleichzeitige Erkrankung oder Beschwerden, die nach Ansicht des Prüfers geeignet sind, die Durchführung der Studie zu beeinträchtigen
- Stillende Frauen
- Frauen in der empfängnisfähigen Lebensphase, die nicht bereit sind 2 hocheffektive Methoden zur Empfängnisverhütung, während der Studienbehandlung und darüber hinaus 3 weitere Monate, anzuwenden
- Männer, mit weiblichen Partnern in der empfängnisfähigen Lebensphase, die nicht bereit sind 2 hocheffektive Methoden zur Empfängnisverhütung, während er Studienbehandlung und darüber hinaus 3 weitere Monate, anzuwenden

<b>Alter</b>	>= 18 Jahre
<b>Status</b>	Aktiv
<b>Beginn der Rekrutierung</b>	04.04.2017
<b>Fallzahl</b>	30

<b>Studienleiter/in</b>	Gökbuget, Dr. med., Nicola Universitätsklinikum Frankfurt /Main Medizinische Klinik II Theodor-Stern Kai 7 60590 Frankfurt / Main Tel: +49 (0)69 6301-6366 Fax: +49 (0)69 6301- 7463 E-Mail: <a href="mailto:goekbuget@em.uni-frankfurt.de">goekbuget@em.uni-frankfurt.de</a>
<b>Kontaktperson f. wissenschaftl. Anfragen (WHO)</b>	Gökbuget, Dr. med., Nicola Universitätsklinikum Frankfurt /Main Medizinische Klinik II Theodor-Stern Kai 7 60590 Frankfurt / Main Tel: +49 (0)69 6301-6366 Fax: +49 (0)69 6301- 7463 E-Mail: <a href="mailto:goekbuget@em.uni-frankfurt.de">goekbuget@em.uni-frankfurt.de</a>
<b>Studienzentrale</b>	Universitätsklinikum Frankfurt
<b>Labore / Zentrale Diagnostik</b>	<b>MRD-Untersuchung</b> Hämatologie Labor Kiel
<b>Sponsoren</b>	Universität Frankfurt (Hauptsponsor)
<b>Förderer</b>	Amgen Limited
<b>Registrierung in anderen Studienregistern</b>	European Clinical Trials Database - EUDRACT2015-000733-76
<b>Therapie</b>	Blinatumomab