

Een prospectieve, multicenter, fase II-studie van behandeling van chronische lymfatische leukemie met venetoclax en acalabrutinib bij terugkeer van de ziekte na eerdere behandeling met venetoclax in combinatie met immuuntherapie

Gepubliceerd: 30-06-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505449-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel • De werkzaamheid van acalabrutinib / venetoclax (AV) evalueren in termen van niet-detecteerbare minimale residuele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52450

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 159 CLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronisch lymfatische leukemie, CLL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: AbbVie B.V., AbbVie; Acerta, Acerta

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acalabrutinib, CLL, Venetoclax

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

uMRD in BM gemeten met flowcytometrie na 26 kuren (2 acalabrutinib en 24 AV).

Secundaire uitkomstmaten

- Diepte van MRD gemeten in BM na kuur 13 en 26.
- Diepte van MRD gemeten in perifeer bloed (PB) na kuur 8, 10, 13, 16, 19, 22, 26 en daarna elke 3-6 maanden.
- Beste algehele responspercentage (ORR) gedefinieerd als het percentage personen met een complete respons (CR), complete respons met onvolledig mergherstel (CRi) of partiele respons (PR) volgens IWCLL 2018-criteria.
- Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de registratie tot het eerste optreden van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet.
- Event free survival (EFS), gedefinieerd als tijd vanaf registratie tot datum start van eerste CLL-behandeling op basis van protocol, progressie of overlijden, afhankelijk van wat zich maar het eerst voordoet.
- Algemene overleving (OS), gedefinieerd als de tijd tussen registratie en overlijden door welke oorzaak dan ook.
- Behandelvrij interval (TFI), gedefinieerd als de datum van de laatste

protocolbehandeling tot datum start van de eerste CLL-behandeling buiten het protocol, of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerste voordoet.

- Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's), waarvan de ernst is bepaald volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 van het National Cancer Institute (NCI).

Verkennde eindpunten

- Diepte van MRD door verschillende technieken (flowcytometrie, circulerend tumor-DNA (ctDNA), next generation sequencing).
- TruCulture en flowcytometrie voor immuun subsets en functie.
- Beoordeling van hematologische toxiciteit volgens IWCLL.
- Ziektegerelateerde symptomen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) gemeten door de volgende vragenlijsten: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL17 en PRO-CTCAE.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling met een beperkte duur met een combinatie van venetoclax met CD20-targeted middelen, zal naar verwachting binnenkort standaard behandeling worden bij eerstelijnspatiënten met chronische lymfocyttaire leukemie (CLL). Het voordeel van een venetoclax-combinatie met beperkte duur als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling is het potentieel om patiënten die na een behandelingsvrije periode een recidief ontwikkelen opnieuw te behandelen met venetoclax. De werkzaamheid van venetoclax-herbehandeling na een combinatie van venetoclax met een vaste duur is echter nog steeds hypothetisch, omdat klinische gegevens ontbreken. Er is dus een dringende behoefte aan gegevens die de werkzaamheid van

venetoclaxcombinaties na stopzetting van de venetoclax aantonen. Het testen van een nieuw venetoclax-bevattend regime voor recidiverende CLL zonder de herhaling van anti-CD20 monoklonaal antilichaam (mAb) is een rationele benadering.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505449-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel

- De werkzaamheid van acalabrutinib / venetoclax (AV) evalueren in termen van niet-detecteerbare minimale residuele ziekte (uMRD) respons in beenmerg (BM) na 26 kuren bij patiënten met CLL die eerder werden behandeld met venetoclax en anti-CD20 mAb.

Secundaire doelstellingen

- De werkzaamheid van AV evalueren.
- De veiligheid en verdraagbaarheid van AV evalueren.

Verkennde doelstellingen

- Het evalueren van prognostische parameters voor werkzaamheid
- De waarde van verschillende technieken voor MRD-testen evalueren.
- De impact op de immunologische functie van AV evalueren.
- Evaluatie van de beoordeling van hematologische toxiciteit volgens de International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) door laboratoriumwaarden te beoordelen.
- De kwaliteit van leven (QoL) evalueren met AV.
- De impact op de farmacokinetiek van venetoclax (PK) in combinatie met acalabrutinib beoordelen

Onderzoeksopzet

Fase II onderzoek, prospectief, multicenter

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ontvangen eerst 2 kuren acalabrutinib 100 mg bid. Hierna volgt een ramp-up van venetoclax, gevolgd door dagelijkse 400 mg venetoclax in combinatie met acalabrutinib gedurende 24 kuren. Patiënten worden behandeld totdat ze in totaal 26 kuren hebben ontvangen of tot progressie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Inschatting van belasting en risico

De ontwikkeling van nieuwe gerichte behandeling heeft geleid tot nieuwe chemovrije behandelingsopties met betere PFS dan chemo-immunotherapie,

weerspiegeld in een hoog percentage CR of uMRD. Voor patiënten die progressief zijn na een combinatiebehandeling van venetoclax met anti-CD20 mAb met een vast duur, ontbreekt het echter aan klinische gegevens over hoe opnieuw te behandelen. Gebaseerd op gegevens over het synergetische potentieel van de combinatie van een bruton-thyrosinekinase (BTK) -remmer met venetoclax en een goed veiligheidsprofiel van acalabrutinib (een nieuwe, meer selectieve BTK-remmer), is deze combinatie een veelbelovende herbehandelingsoptie om uMRD te induceren en langdurige remissie te bereiken, zonder de noodzaak van continue behandeling. Het risico op TLS met venetoclax in geval van hoge tumorbelasting kan worden verminderd door de te beginnen met acalabrutinib als monotherapie. Het risico op infecties kan worden geminimaliseerd door G-CSF in geval van neutropenie. Een andere mogelijke bijwerking van acalabrutinib is een verhoogde neiging tot bloeden en zelden atriumfibrilleren. Ongemak door venapunctie, BM-biopsie en CT-scan wordt gerechtvaardigd door het beperkte risico van deze procedures en de waarde van adequate monitoring van de ziekterespons in deze voorbehandelde patiëntenpopulatie en de kennis die hieruit is opgedaan.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gedocumenteerde CLL of SLL die behandeling vereist volgens IWCLL-criteria na ten minste (klinische) partiële respons als beste respons na de volgende initiële onderzoeksbehandeling: venetoclax-rituximab in HOVON 140 / GAIA of venetoclax-obinutuzumab in HOVON 139 / GIVE of HOVON 140 / GAIA

- WHO / ECOG-performancestatus 0-3, fase 3 alleen indien toe te schrijven aan CLL

- Leeftijd minstens 18 jaar;

- Adequate BM-functie gedefinieerd als:

- Hemoglobine > 5 mmol / l of Hb > 8 g **/ dL

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 0,75 x 10⁹ / L (750 / µL), tenzij rechtstreeks toe te schrijven aan CLL-infiltratie van BM, bewezen door BM-biopsie

- aantal bloedplaatjes > 30 x 10⁹ / L (30.000 / µL) zonder transfusie en ongeacht of dit te wijten is aan CLL-infiltratie in BM

- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (MDRD) of geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml / min (Cockcroft-Gault)

Let op: als eGFR of CrCl < 50 ml / min is, moet de patiënt als een hoog risico voor TLS worden beschouwd

- Adequate leverfunctie:

- ASAT en ALAT ≤ 3,0 x bovengrens van normaal (ULN)

- Bilirubine ≤ 1,5 **x ULN (tenzij de stijging van bilirubine te wijten is aan het syndroom van Gilbert of van niet-hepatische oorsprong);

- Protrombinetijd (PT) / Internationale normale verhouding (INR) < 1,5 x ULN en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) < 1,5 x ULN;

- Negatieve serologische tests voor hepatitis B-virus (HBV) (Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) negatief en hepatitis B-kernantilichaam (anti-HBc) negatief) en hepatitis C-virus (hepatitis C-antilichaam). Patiënten die positief zijn voor anti-HBc of hepatitis C-antilichaam kunnen worden geïnccludeerd als ze binnen 6 weken voor registratie een negatieve PCR hebben. Degenen die PCR-positief zijn, worden uitgesloten.

Let op: voor patiënten die positief zijn voor anti-HBc moet HBV-DNA-PCR elke maand worden herhaald tot 12 maanden na de laatste dosis studiebehandeling.

- De patiënt kan en wil zich houden aan het studiebezoekschema en andere protocolvereisten

- Patiënt kan geïnformeerde toestemming geven

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke eerdere therapie met BTK-remmer
- Eerdere behandeling met venetoclax anders dan de eerste lijn
- Andere therapie met uitzondering van chemo- / immunotherapie die ook is toegestaan **na relapse na eerstelijns venetoclax
- Transformatie van CLL (Richters transformatie);
- Patiënt met een geschiedenis van bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Maligniteiten anders dan CLL die momenteel systemische therapie vereisen of die niet eerder behandeld zijn met curatieve intentie of tekenen van progressie vertonen na curatieve behandeling;
- Bekende allergie voor xanthine-oxidaseremmers en / of rasburicase;
- Geschiedenis van medicijnspecifieke overgevoeligheid of anafylaxie voor een onderzoeksgeneesmiddel (inclusief actieve producten of hulpstofcomponenten);
- Actieve bloeding of geschiedenis van bloedingsziekten (bijv. hemofilie of de ziekte van von Willebrand);
- Actieve schimmel-, bacteriële en / of virale infectie die systemische therapie vereist;

Let op: zowel actieve gecontroleerde als chronische / recidiverende infecties lopen het risico op reactivering / infectie tijdens de behandeling;

- Gelijktijdige ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoening (bijv. ongecontroleerde: infectie, auto-immuunhemolyse, immuuntrombocytopenie, diabetes, hypertensie, hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie enz.);
- Patiënt bekend als hiv-positief;
- Patiënt die behandeling nodig heeft met een sterke cytochroom P450 (CYP) 3A-remmer / inducer of antistollingstherapie met warfarine of fenoprocoumon of andere vitamine K antagonisten;

Let op: Patiënten die worden behandeld met DOAC's apixaban, edoxaban of rivaroxaban kunnen worden geincludeerd, maar moeten goed worden geïnformeerd over het mogelijke risico op bloedingen bij behandeling met acalabrutinib.

- Geschiedenis van een beroerte of intracraniële bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan de registratie;
- Ernstige hart- en vaatziekten (aritmieën die chronische behandeling vereisen, congestief hartfalen of symptomatische ischemische hartziekte, myocardinfarct binnen 6 maanden) (CTCAE graad III-IV);
- Ernstige longdisfunctie (CTCAE graad III-IV);
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte (CTCAE graad III-IV);
- Patiënt die moeite heeft met orale medicatie of deze niet kan doorslikken, of een significante maag-darmaandoening heeft die de absorptie van orale medicatie

zou beperken;

- Vaccinatie met levende vaccins binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie;
- Gebruik van een ander experimenteel medicijn of therapie binnen 28 dagen voorafgaand aan registratie
- Grote operatie binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie;
- Steroïde therapie binnen 10 dagen voorafgaand aan registratie, met uitzondering van geïnhaleerde steroïden voor astma, topische steroïden, steroïden tot 20 mg of dosisequivalenten prednisolon per dag om auto-immuunfenomenen te beheersen, of vervangende / stress-corticosteroïden;
- Zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.
- Vruchtbare mannen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij: (1) chirurgisch steriel of ≥ 2 jaar na het begin van de menopauze; (2) bereid om een **zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, tijdens de studiebehandeling en gedurende 30 dagen na afloop van behandeling;
- Huidige deelname aan andere klinisch onderzoek (anders dan follow-up HOVON139 / HOVON140);
- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische toestand die mogelijk belemmert naleving van het studieprotocol en follow-up schema.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-06-2021
Aantal proefpersonen:	49
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Venclyxto
Generieke naam:	Venetoclax
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	x
Generieke naam:	Acalabrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-505449-18-00
EudraCT	EUCTR2019-004337-17-NL
CCMO	NL71704.018.19