

Korte termijn behandeling van acalabrutinib en venetoclax bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CLL, met een hoog risico op infectie en / of vroege behandeling, die niet voldoen aan de behandelingscriteria van IWCLL voor standaard behandeling. Een gerandomiseerde studie met uitgebreide immuunfenotyping.

Gepubliceerd: 18-08-2020 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511072-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel is om het risico op ernstige infecties en de noodzaak voor reguliere behandeling voor CLL te verminderen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52681

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PreVent-ACaLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, Chronisch lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rigshospitalet/Copenhagen University hospital

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, AbbVie B.V., Acerta Pharma, Novo Nordisk, Novo Nordisk foundation; Acerta Pharma and Abbvie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandelingscriteria van IWCLL, Chronisch Lymfatisch leukemie, Infectie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Graad ≥ 3 -infectievrije overleving in de behandelingsarm vergeleken met de observatiearm 12 weken na beëindiging van de behandeling (24 weken na start van de behandeling). Dit is een non-inferioriteitsanalyse, om de veiligheid van de combinatiebehandeling in deze preventieve onderzoekspopulatie te waarborgen.

Secundaire uitkomstmaten

- Graad ≥ 3 -infectievrij en CLL-behandelingsvrije overleving aan het einde van de behandeling, 1 jaar en 2 jaar na start deelname
- snelheid van totale overleving (OS) en doodsoorzaak
- Behandelingsvrije overleving
- Beoordeel en CTCAE V5.0-graad van infecties
- Responspercentage en duur volgens IWCLL-criteria
- Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, type, frequentie en ernst tijdens en gedurende 2 jaar na de behandeling
- Immuunfunctie zoals beoordeeld door immuunfenotyping, functionele

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel patiënten met Chronisch Lymfatisch Leukemie hebben een verzwakt immuunsysteem vanwege hun ziekte. CLL verhoogt het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties, waarvoor behandeling noodzakelijk is. In het ergste geval kan een infectie bij patiënten met CLL dodelijk zijn. Recent zijn er meerdere publicaties verschenen, waarbij deze hoog risico patiënten beter onderscheiden kunnen worden door een Machine learning algoritme. Het doel van deze studie is onderzoeken of een kortdurende behandeling van drie maanden met een combinatie van twee soorten orale medicatie, het risico op infectie en de noodzaak voor reguliere behandeling voor CLL kan verminderen wanneer het wordt gegeven aan patiënten met nieuw gediagnosticeerde CLL-patiënten die volgens dit nieuwe algoritme een sterk verhoogd risico hebben op een ernstige infectie of behandeling voor CLL. De twee geneesmiddelen zullen als preventieve behandeling worden gegeven, vóórdat de patiënten chemotherapie nodig hebben. Op deze manier willen we testen of de kanker kan worden "gereset" en of het immuunsysteem, dat wordt geremd door CLL, kan worden hersteld.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511072-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel is om het risico op ernstige infecties en de noodzaak voor reguliere behandeling voor CLL te verminderen.

Onderzoeksopzet

De helft van de proefpersonen zal worden behandeld (behandelgroep), de andere helft zal niet worden behandeld (controlegroep/observatiegroep). Loting bepaalt in welke groep de patiënt terecht komt.

De patiënten in de behandelgroep, worden behandeld met een combinatie van acalabrutinib en venetoclax. De behandeling zal 14 dagen na de loting starten. De behandeling bestaat uit drie periodes van elk 28 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten in de behandelgroep, worden behandeld met een combinatie van acalabrutinib en venetoclax. De behandeling zal 14 dagen na de loting starten. De behandeling bestaat uit

drie periodes van elk 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen garantie op een direct voordeel voor de patiënt. De helft van de patiënten wordt in de behandelgroep geloot. Als een patient in de behandelgroep geloot wordt, krijgt hij/zij een behandeling die normaal gesproken niet aan patiënten met recent gediagnosticeerde CLL wordt gegeven. De behandeling verlaagt mogelijk het risico op infecties en stelt mogelijk de noodzaak voor chemotherapie uit.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- Mogelijke bijwerkingen van acalabrutinib en venetoclax
- Mogelijke nadelige effecten van de metingen in het onderzoek, beenmergpunctie, lymfeklierweefsel punctie, microbiom samples, CT-scans, afnames en vragenlijsten.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- Dat de patiënt extra tijd kwijt bent.
- (Extra) testen.
- Dat patiënt afspraken heeft waar hij/zij zich aan moet houden.

Contactpersonen

Publiek

Rigshospitalet/Copenhagen University hospital

Blegdamsvej 9
Copenhagen DK-2100
DK

Wetenschappelijk

Rigshospitalet/Copenhagen University hospital

Blegdamsvej 9
Copenhagen DK-2100
DK

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)

1. CLL gediagnosticeerd volgens IWCLL-criteria binnen een jaar voorafgaand aan randomisatie
2. Hoog risico op infectie en / of progressieve behandeling binnen 2 jaar volgens CLL-TIM
3. IWCLL behandelingsindicatie niet vervuld
4. Levensverwachting > 2 jaar
5. Leeftijd minstens 18 jaar
6. Vermogen en bereidheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan studieprocedures en behandeling
7. Adequate beenmergfunctie zoals aangegeven door bloedplaatjes boven 100×10^9 , hemoglobine boven 10 g / dL en neutrofielen boven 1×10^9
8. Creatinineklaring boven 30 ml / min direct gemeten met 24 uur urineverzameling of berekend volgens de gewijzigde formule van Cockcroft en Gault
9. Adequate leverfunctie zoals aangegeven door een totale bilirubine $\leq 2 \times$, AST of ALT $\leq 2,5 \times$ de institutionele ULN-waarde, tenzij rechtstreeks toe te schrijven aan de CLL van de patiënt of aan het syndroom van Gilbert.
10. Negatief serologisch onderzoek op hepatitis B (HBsAg negatief en anti-HBc negatief; patiënten positief voor anti-HBc kunnen worden opgenomen als PCR voor HBV DNA negatief is en HBV-DNA PCR wordt elke maand uitgevoerd tot 12 maanden na de laatste behandelingscyclus), negatief testen op hepatitis C-RNA binnen 6 weken voorafgaand aan registratie.
11. Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) 0-2.
12. Vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) die seksueel actief is, moet tijdens de behandeling en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddelen zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken.
13. Bereid en in staat om deel te nemen aan alle vereiste evaluaties en

procedures in dit studieprotocol, inclusief het slikken van capsules zonder problemen.

14. Vermogen om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en toestemming te geven voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande CLL-behandeling (inclusief monoklonale antilichamen, chemotherapie, kleine moleculen, inclusief CD20-antilichamen, BTK-remmers en bcl-2-remmers voor elke indicatie)
2. Transformatie van CLL (de transformatie van Richter)
3. Vorige auto-immuunziekte als AIHA (auto-immuun hemolytische anemie) of ITP (idiopathische trombocytopenische purpura) behandeld met immuunsuppressie of ongecontroleerde AIHA of ITP
4. Geschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie
5. HIV-infectie (een negatieve test vereist)
6. Bekende actieve infectie
7. Andere maligniteiten dan CLL die systemische therapieën vereisen (behalve anti-hormonale therapieën) of waarvan wordt aangenomen dat ze de overleving beïnvloeden
8. Behoeftte aan therapie met sterke CYP3A4- en CYP3A5-remmers / -inductoren of antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten
9. Geschiedenis van bloedingsstoornissen of huidige bloedplaatjesremmers of antistollingstherapie
10. Geschiedenis van klinisch significante hart- en vaatziekten zoals aritmieën, congestief hartfalen of een hartinfarct binnen 6 maanden na screening, of een hartziekte van klasse 3 of 4 zoals gedefinieerd door de New York Heart Association
Functionele classificatie of gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 480 msec bij screening.
11. Geschiedenis van een beroerte of intracraniële bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan de registratie.
12. Gebruik van onderzoeksmiddelen die het onderzoeksgeneesmiddel kunnen storen binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie.
13. Vaccinatie met levende vaccins binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie.
14. Grote operatie minder dan 30 dagen vóór aanvang van de behandeling.
Opmerking: als een patiënt een grote operatie heeft ondergaan, moet deze voldoende zijn hersteld van eventuele toxiciteit en / of complicaties van de interventie vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
15. Bekende overgevoeligheid voor een werkzame stof of voor één van de hulpstoffen van een van de geneesmiddelen die in de proef worden gebruikt.
16. Zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven (een negatieve

zwangerschapstest is vereist voor alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd binnen 7 dagen vóór het begin van de behandeling; verdere zwangerschapstests zullen regelmatig worden uitgevoerd).

17. Vruchtbare mannen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij: chirurgisch steriel of ≥ 2 jaar na het begin van de menopauze of bereid zijn om twee methoden van betrouwbare anticonceptie te gebruiken, waaronder een zeer effectieve anticonceptiemethode (Pearl Index <1) en een extra effectieve (barrière) methode tijdens de studiebehandeling en gedurende 30 dagen na het einde van de studiebehandeling.

18. Wettelijke arbeidsongeschiktheid.

19. Personen die afhankelijk zijn van de sponsor of een onderzoeker

20. Personen die door de onderzoeker niet geschikt worden geacht voor het onderzoek

21. Malabsorptiesyndroom, ziekte die de gastro-intestinale functie aanzienlijk beïnvloedt, of resectie van de maag of dunne darm die waarschijnlijk de absorptie, symptomatische inflammatoire darmziekte, gedeeltelijke of volledige darmobstructie of maagbeperkingen en bariatrische chirurgie, zoals maagomleiding, beïnvloedt.

22. Prothrombintijd / INR of aPTT (in afwezigheid van Lupus-anticoagulans) $> 2 \times$ ULN.

23. Vereist behandeling met protonpompremmers (bijv. Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol of pantoprazol). Patiënten die protonpompremmers ontvangen die overschakelen op H₂-receptorantagonisten of antacida komen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-05-2022

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Calquence
Generieke naam: Acalabrutinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Venclyxto
Generieke naam: Venetoclax
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-511072-33-00
EudraCT	EUCTR2019-000270-29-NL
CCMO	NL72316.078.20