

Een multicenter, gerandomiseerd, prospectief, open-label fase 3-onderzoek die ibrutinib als monotherapie vergelijkt met Venetoclax plus Obinutuzumab in een vast aantal kuren en Venetoclax plus Ibrutinib in een vast aantal kuren bij patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) (CLL17/HOVON 500 CLL).

Gepubliceerd: 16-11-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500439-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de studie is om de werkzaamheid van continue ibrutinib-monotherapie te vergelijken met venetoclax met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52308

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLL17/HO500 CLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: AbbVie B.V., Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, Janssen-Cilag; Hoffman LaRoche; AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLL, Ibrutinib, Obinutuzumab, Venetoclax

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressie vrije overleving (PFS)

Secundaire uitkomstmaten

- Mate van niet-detecteerbare MRD (uMRD, d.w.z. $<10^{-4}$) in perifere bloed (PB) en beenmerg (BM) bij de laatste evaluatie (RE), die zal zijn in kuur 18 na aanvang van de behandeling, en aanvullende BM-beoordeling ongeveer 12 maanden na RE
- MRD-niveaus in PB op verschillende tijdstippen (kuur 1 vóór aanvang van therapie, begin van kuur 7, begin van kuur 13 [-> einde van VG-behandeling], begin van kuur 16 [-> einde van VI-behandeling], laatste evaluatie [kuur18], daarna elke 6 maanden tot einde studie)
- Duur van niet-detecteerbare MRD (uMRD)
- Algeheel responspercentage (ORR; gedefinieerd als responspercentage van CR, CRi of PR) volgens de iwCLL-richtlijnen] bij het laatste evaluatie
- Compleet responspercentage (CRR; gedefinieerd als responspercentage van CR of

CRI) bij de laatste evaluatie volgens de iwCLL-richtlijnen

- Algehele overleving (OS)
- Event vrije overleving (EFS) (I vs VG en I vs VI)
- Tijd tot volgende behandeling (TTNT)
- PFS2 (d.w.z. PFS na tweedelijsbehandeling)

Veiligheidsparameters:

- Type, frequentie en ernst van
 - o ongewenste voorvallen (AE's) en
 - o ongewenste voorvallen 'of special interest' (AESI)
 - o ongewenste voorvallen 'of particular interes't (AEPI)
- en hun relatie met studiebehandeling
- Risicocategorie Tumorlyssyndroom (TLS) na lead-in G of I (voor venetoclax ramp up)

Exploratieve analyses:

- Evaluatie van de relatie tussen verschillende baseline markers en klinische uitkomstparameters (bijv. PFS, OS, ORR ten opzichte van del17p / TP53, IGHV, fitheid, enz.)
- MRD met andere methoden dan flowcytometrie
- Correlatie tussen MRD in BM en PB
- Correlatie tussen MRD in BM en PFS / EFS / OS
- Correlatie tussen MRD in PB en PFS / EFS / OS
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven door EORTC QLQC30 en QLQ-CLL17

vragenlijsten

- Gebruik van medische hulpmiddelen
- Antilichaam levels van SARS-CoV antilichaam vóór en 30 dagen, 6 maanden en 12 maanden na vaccinatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onlangs hebben verschillende onderzoeken aangetoond dat regimes zonder chemotherapie op zijn minst een vergelijkbare of zelfs betere werkzaamheid hebben dan chemo-immunotherapie.

Twee behandelingsparadigma's zijn naar voren gekomen bij het opzetten van chemotherapie-vrije regimes bij CLL: continue behandeling om de ziekte onder controle te houden of het bereiken van langdurige ziektebestrijding zonder dat continue therapie nodig is. Voor het laatste moet een intensievere behandeling worden gegeven gedurende een bepaalde periode om MRD bij de meeste patiënten terug te brengen tot niet-detecteerbare niveaus.

Combinatietherapie met een vaste duur met ibrutinib en obinutuzab of ibrutinib en venetoclax hebben goede resultaten laten zien wat betreft PFS

Gezien deze twee verschillende behandelingsparadigma's, namelijk continue behandeling met ibrutinib (I) versus beperkte combinatietherapie met venetoclax/obinutuzumab (VG) of venetoclax/ ibrutinib (VI), zal het hoofddoel van de CLL17-studie zijn om een **gerandomiseerde vergelijking te maken van I versus VG en VI op basis van de duur van progressievrije overleving bij niet eerder behandelde patiënten van alle leeftijden en fitnessniveaus. Dit omvat ook een vergelijking van geneesmiddel gerelateerde toxiciteit, stopzetten van de behandeling en parameters voor kwaliteit van leven. Uiteindelijk zal het onderzoek artsen helpen om de beste van de momenteel beschikbare ibehandelingsopties voor hun patiënten te identificeren.

Zie ook pagina 4 protocol.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500439-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de studie is om de werkzaamheid van continue

ibrutinib-monotherapie te vergelijken met venetoclax met een vaste duur plus obinutuzumab en ibrutinib plus venetoclax met een vaste duur door de progressie vrije overleving (PFS) te meten bij patiënten met niet eerder behandelde CLL.

Onderzoeksopzet

Fase III-studie, prospectief, multicenter, open-label, gerandomiseerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd tussen behandeling met: - Ibrutinib continu tot progressie (max. 7 jaar) - Venetoclax-Ibrutinib combinatietherapie gedurende 15 kuren - Ibrutinib-Obinutuzumab combinatietherapie gedurende 12 kuren

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de patiënt bestaat uit bijwerkingen van de behandeling.

Belangrijke bijwerkingen van ibrutinib zijn neiging tot bloeden en atriumfibrilleren.

Het risico op tumorlyssyndroom (TLS) bij behandeling met venetoclax in geval van hoge tumorbelasting wordt verminderd door de dosering op te bouwen.

Obinutuzumab heeft een risico op infusiegerelateerde reacties (IRR), die meestal minder vaak voorkomen wanneer het in combinatie met ibrutinib wordt gegeven.

Het risico van venapunctie, BM-biopsie, is minimaal. Het ongemak van BM-biopsy / aspiratie is aanzienlijk, maar tijdelijk. Uit deze procedures zal belangrijke kennis worden opgedaan voor ziektemonitoring door de diepte van de respons te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

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

Wetenschappelijk

HOVON

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. Gedocumenteerde CLL/SLL die behandeling vereist volgens de iwCLL-criteria.
2. Leeftijd minimaal 18 jaar.
3. Levensverwachting ≥ 6 maanden.
4. In staat en bereidheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan het studiebezoekschema en andere protocolvereisten.
5. Adequate beenmergfunctie onafhankelijk van groeifactor of transfusieondersteuning binnen 2 weken na aanvang van de screening als volgt, tenzij cytopenie het gevolg is van CLL:
 - a. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9 / l$
 - b. Aantal bloedplaatjes $\geq 30 \times 10^9 / l$; in geval van trombocytopenie die duidelijk te wijten is aan CLL (naar het oordeel van de onderzoeker), moet het aantal bloedplaatjes $\geq 10 \times 10^9 / l$ zijn
 - c. Totaal hemoglobine $\geq 8 g / dl$ (zonder transfusieondersteuning, tenzij anemie het gevolg is van CLL)
6. GFR $> 30 ml / min$ direct gemeten met 24-uurs urinecollectie, berekend volgens de aangepaste formule van Cockcroft en Gault of een even nauwkeurige methode.
 - a. Voor patiënten met creatininewaarden binnen het normale bereik is de berekening van de klaring niet nodig. Gedehydrateerde patiënten met een geschatte creatinineklaring van minder dan $30 ml / min$ kunnen in aanmerking komen als een herhaalde schatting na voldoende hydratatie $> 30 ml / min$ is.
7. Adequate leverfunctie zoals aangegeven door een totaal bilirubine $\leq 2 \times ULN$, ASAT / ALT $\leq 2,5 \times ULN$, tenzij direct toe te schrijven aan de CLL van de patiënt of aan het syndroom van Gilbert.

8. Negatieve serologische tests voor hepatitis B (HbsAg-negatief en anti-HBc-negatief; patiënten die positief zijn voor anti-HBc kunnen meedoen als PCR voor HBV-DNA negatief is en HBV-DNA-PCR elke maand wordt uitgevoerd tot 12 maanden na de laatste kuur) , en voor hepatitis C (anti-HCV-ab negatief; bij een positieve HCV-antilichaamtest is een negatieve HCV-PCR vereist).
9. ECOG performancestatus 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Alle eerdere CLL-specifieke therapieën (behalve behandeling met corticosteroïden die wordt toegediend vanwege noodzakelijke onmiddellijke interventie; in de laatste 10 dagen voor aanvang van de studiebehandeling zijn alleen dosisequivalenten tot 20 mg prednisolon toegestaan).
2. Transformatie van CLL (Richter-transformatie). Wanneer transformatie van Richter wordt vermoed, moet PET-CT en / of biopsie worden uitgevoerd om transformatie uit te sluiten.
3. Patiënten met een voorgeschiedenis van PML.
4. Een individuele orgaan- / systeemstoornis score van 4, zoals beoordeeld door de CIRS-definitie, die de mogelijkheid om de studiebehandeling te ontvangen belemmert of iedere andere levensbedreigende ziekte, medische aandoening of orgaansysteemstoornis die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar brengt of interfereert met de absorptie of het metabolisme van de onderzoeksgeneesmiddelen (bijv. onvermogen om tabletten in te slikken of verminderde resorptie in het maagdarmkanaal).
5. Andere maligniteiten dan CLL die momenteel systemische therapieën vereisen en niet eerder met curatieve behandeling zijn behandeld (tenzij de maligne ziekte in een stabiele remissie verkeert naar mening van de behandelende arts) of tekenen van progressie vertonen na curatieve behandeling.
6. Ongecontroleerde of actieve infectie.
7. Patiënten met een bekende HIV infectie
8. Vereiste therapie met sterke CYP3A4- en CYP3A5-remmers / inductoren (vanaf 7 dagen voorafgaand aan de start van de studiebehandeling).
9. Antistollingstherapie met warfarine of fenprocoumon (alternatieve antistolling is toegestaan, bijv. DOAC's, maar patiënten moeten goed geïnformeerd zijn over het mogelijke risico op bloeding tijdens behandeling met ibrutinib).
10. Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniële bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan registratie voor onderzoeksscreening.
11. Bekende bloedingsstoornissen
12. Child B / C levercirrose
13. Gebruik van onderzoeksmiddelen die zouden kunnen interfereren met het onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen voorafgaand aan de registratie voor onderzoeksscreening.

14. Vaccinatie met levende vaccins 28 dagen voorafgaand aan de registratie voor onderzoeksscreening.
15. Grote operatie minder dan 30 dagen voor aanvang van de studiebehandeling.
16. Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op gehumaniseerde of murine monoklonale antilichamen, bekende gevoeligheid of allergie voor murine producten
17. Bekende overgevoeligheid voor een werkzame stof of voor een van de hulpstoffen van een van de onderzoeksgeneesmiddelen
18. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven (een negatieve zwangerschapstest is vereist voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden binnen 7 dagen voor aanvang van de studiebehandeling; verdere zwangerschapstests zullen maandelijks worden uitgevoerd).
19. Vruchtbare mannen of vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij:
 - a. operatief steriel of ≥ 2 jaar na het begin van de menopauze
 - b. bereid om twee betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken, waaronder een zeer effectieve anticonceptiemethode (Pearl Index <1) en een aanvullende effectieve (barrière) methode tijdens de studiebehandeling en gedurende 18 maanden na het einde van de studiebehandeling.
20. Juridische onbekwaamheid.
21. Gevangenen of onderdanen die zijn geïnstitutionaliseerd door regelgevende of gerechtelijke bevelen.
22. Personen die afhankelijk zijn van de verrichter of een onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-03-2021

Aantal proefpersonen: 110
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Gazyvaro
Generieke naam: obinutuzumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IMBRUVICA
Generieke naam: ibrutinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Venclyxto
Generieke naam: venetoclax
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2023
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:	10-02-2023
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	CTIS2022-500439-35-00
EudraCT	EUCTR2019-003854-99-NL
CCMO	NL75009.018.20