

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label, fase 3-onderzoek naar de niet-inferioriteit van ACP-196 versus Ibrutinib bij eerder behandelde proefpersonen met hoog-risico chronische lymfatische leukemie

Gepubliceerd: 25-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Het vaststellen of ACP-196 non-inferieur is aan ibrutinib met betrekking tot progressievrije overleving (PFS) op basis van beoordeling door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee* - IRC) bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54575

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACE-CL-006

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Acerta Pharma BV

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACP-196, Chronisch lymfatische leukemie, Ibrutinib, Open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Te onderzoeken of ACP-196 non-inferieur is aan ibrutinib t.a.v. progressievrije overleving (PFS) op basis van beoordeling onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) bij patienten met recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) met hoogrisico-prognostische markers

Secundaire uitkomstmaten

Het maken van een vergelijking tussen ACP-196 en ibrutinib wat betreft:

- Incidentie van infecties van graad ≥ 3
- Incidentie van syndroom van Richter
- Incidentie van atriumfibrilleren
- OS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze gerandomiseerde gecontroleerde fase 3-studie is bedoeld om te beoordelen of ACS-196 non-inferieur is aan ibrutinib met betrekking tot de progressievrije overleving bij patiënten met eerder behandelde CLL die risicovolle prognostische factoren hebben volgens NCCN richtlijnen (Version 2,2015). ACP-196 blokkeert sommige celfuncties die CLL groei veroorzaken en overleven. Het helpt mogelijk ook de ziekte onder controle te krijgen. Ibrutinib en de ACP-196 zijn covalente remmers van Btk en dus bieden soortgelijke farmacologie

als basis voor werkzaamheid en veiligheid. Echter lijkt ACP-196 minder bijwerkingen te geven.

Zie voor meer informatie protocol sectie 2 (rationale).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vaststellen of ACP-196 non-inferieur is aan ibrutinib met betrekking tot progressievrije overleving (PFS) op basis van beoordeling door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee* - IRC) bij proefpersonen die recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) met hoogrisico-prognostische markers hebben. De IRC zal gebruikmaken van de criteria van de International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008), met opname van de uitleg voor behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012) - hierna *IWCLL 2008*-criteria genoemd.

Secundaire doelstellingen:

Het evalueren van de baten-risicoverhouding van ACP-196 versus ibrutinib in termen van:

- Infecties van graad ≥ 3
- Syndroom van Richter
- Atriumfibrilleren
- Totale overleving (*overall survival* - OS)

Onderzoeksopzet

Ongeveer 500 geschikte proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar 2 groepen, namelijk het krijgen van ACP-196 (groep A; N=250) of ibrutinib (groep B; N=250).

De randomisatie zal gestratificeerd worden uitgevoerd aan de hand van de volgende factoren:

- Aanwezigheid van 17p-del
- ECOG-performancestatus (ECOG = 2 versus ECOG ≤ 1)
- Aantal eerdere therapieën (1-3 versus ≥ 4)

De deelname van proefpersonen omvat een screeningsfase, een behandelingsfase, een fase na de behandeling en een fase na ziekteprogressie.

Beoordelingen ten aanzien van de tumorrespons en -progressie zullen in overeenstemming met de *IWCLL 2008*-criteria worden uitgevoerd tot ziekteprogressie optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ACP-196 100 mg tweemaal daags (behandelingsgroep A): ACP-196 wordt geleverd als 100 mg harde gelatinecapsules. ACP-196 100 mg zal tweemaal daags (b.i.d.) oraal worden toegediend. Doses zullen met een tussenpoos van 12 uur met een toedieningsvenster van ± 1 uur worden toegediend. ACP-196 zal dagelijks worden toegediend totdat ziekteprogressie

of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Ibrutinib 420 mg eenmaal daags (behandelingsgroep B): Commercieel verkrijgbaar ibrutinib dat wordt geleverd als harde gelatinecapsules (140 mg sterkte) voor orale toediening, zal volgens het goedgekeurde IMBRUVICA-etiket worden toegediend. Ibrutinib 420 mg (3 capsules) zal eenmaal daags (q.d.) oraal worden toegediend. Ibrutinib zal worden toegediend totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt

Inschatting van belasting en risico

Patienten wordt gevraagd dagboekjes bij te houden en daarnaast worden er vragenlijsten ingevuld.

Ook zullen ze dagelijks studiemedicatie in moeten nemen.

Sommige bijwerkingen die bij deze klinische onderzoeken werden waargenomen zijn in verband gebracht met ACP-196. Hieronder zijn de bijwerkingen vermeld die bij 10% of meer van de patiënten optraden :- hoofdpijn

- blauwe plekken (waaronder kneuzingen, petechieën en een verhoogde kans op blauwe plekken
- diarree (frequente of dunne ontlasting)
- vermoeidheid
- misselijkheid
- hoesten
- infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keel of bijholten)
- gewrichtspijn
- koorts
- constipatie (moeizame of onregelmatige stoelgang)
- duizeligheid
- braken
- spierpijn
- bloedarmoede
- huiduitslag

Contactpersonen

Publiek

Acerta Pharma BV

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AN
NL

Wetenschappelijk

Acerta Pharma BV

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AN
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)

1. Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar oud.
2. ECOG-performancestatus van 0 tot 2.
3. Diagnose van CLL die voldoet aan gepubliceerde diagnostische criteria (Hallek 2008):
 - a. Monoklonale B-cellen (beperkt tot lichte keten van kappa of lambda) die klonaal ≥ 1 B-celmarker (CD19, CD20 of CD23) en CD5 tot co-expressie brengen.
 - b. Prolymfocyten kunnen $\leq 55\%$ van de bloedlymfocyten uitmaken.
 - c. Aanwezigheid van $\geq 5 \times 10^9$ B lymfocyten/L (5000 μL) in het perifere bloed (op ieder moment sinds diagnose); dit geldt alleen voor CLL.
4. Moet ≥ 1 van de volgende hoogrisico-prognostische factoren hebben:
 - i. Aanwezigheid van 17p-del aan de hand van onderzoek door het centrale laboratorium.
 - ii. Aanwezigheid van 11q-del aan de hand van onderzoek door het centrale laboratorium.
5. Actieve ziekte die voldoet aan ≥ 1 van de volgende *IWCLL 2008*-criteria voor de noodzaak van behandeling:
 - a. Aanwijzingen voor progressief beenmergfalen, dat zich manifesteert als de ontwikkeling van, of verergering van, anemie (hemoglobine < 10 g/dl) en/of trombocytopenie (bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{l}$).
 - b. Massieve (d.w.z. ≥ 6 cm onder de linker ribbenboog), progressieve of symptomatische splenomegalie.
 - c. Massieve knopen (d.w.z. ≥ 10 cm bij de langste diameter), progressieve of symptomatische lymfadenopathie.

d. Progressieve lymfocytose met een toename van $> 50\%$ gedurende een periode van 2 maanden of een LDT van < 6 maanden. LDT kan worden verkregen door middel van lineaire regressie-extrapolatie van ALC dat gedurende een observatieperiode van 2 tot 3 maanden met tussenpozen van 2 weken wordt verkregen. Bij proefpersonen met aanvankelijke aantallen bloedlymfocyten van $< 30 \times 10^9/l$ ($30.000/\mu l$) dient LDT niet te worden gebruikt als een enkelvoudige parameter voor het definiëren van een indicatie voor behandeling. Bovendien dienen factoren die bijdragen aan lymfocytose of lymfadenopathie anders dan CLL (bv. infecties) te worden uitgesloten.

e. Auto-immuunanemie en/of trombocytopenie die slecht reageert op standaardtherapie.

f. Constitutionele symptomen gedocumenteerd in de kaart van de proefpersoon met ondersteunende objectieve graadmeters, waar van toepassing, gedefinieerd als ≥ 1 van de volgende ziektegerelateerde tekenen of symptomen:

i. Onbedoeld gewichtsverlies van $\geq 10\%$ in de 6 maanden voorafgaand aan de screening.

ii. Significante vermoeidheid (bijv. ECOG performance status 2 of slechter; onmogelijkheid om te werken of gewone activiteiten uit te voeren).

iii. Koorts van $> 38,0^\circ C$ gedurende ≥ 2 weken vóór de screening zonder aanwijzingen voor een infectie.

iv. Nachtelijk transpireren gedurende > 1 maand vóór de screening zonder aanwijzingen voor een infectie.

6. Moet ≥ 1 eerdere therapie voor CLL hebben ondergaan.

8. Voldoen aan de volgende laboratoriumparameters:

a. ANC ≥ 750 cellen/ μl ($0,75 \times 10^9/l$) of ≥ 500 cellen/ μl ($0,50 \times 10^9/l$) bij proefpersonen met gedocumenteerde betrokkenheid van het beenmerg, en 7 dagen vóór de beoordeling onafhankelijk van groeifactorondersteuning.

b. Aantal bloedplaatjes ≥ 30.000 cellen/ μl ($30 \times 10^9/l$) en 7 dagen vóór de beoordeling zonder transfusieondersteuning. Proefpersonen met transfusieafhankelijke trombocytopenie worden uitgesloten.

c. Serum-ASAT/-SGOT en -ALAT/-SGPT $\leq 3,0 \times$ ULN.

d. Totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN.

e. Geschatte creatinineklaring (d.w.z. eGFR met gebruikmaking van Cockcroft-Gault) ≥ 30 ml/min.

9. In staat om gedurende het gehele onderzoek alle poliklinische behandelingen, alle laboratoriumcontroles en alle radiologische evaluaties te ondergaan bij de instelling die het onderzoeksgeneesmiddel toedient.

10. Vrouwen die seksueel actief zijn en kinderen kunnen krijgen, moeten instemmen met het gebruik van aanvaardbare anticonceptiemethoden tijdens deelname aan het onderzoek en tot 2 dagen na de laatste dosis acalabrutinib en 90 dagen na de laatste dosis ibrutinib, als dat langer is.

11. Mannen die seksueel actief zijn en kinderen kunnen verwekken, moeten instemmen met het gebruik van aanvaardbare anticonceptiemethoden tijdens deelname aan het onderzoek en tot 2 dagen na de laatste dosis acalabrutinib en 90 dagen na de laatste dosis ibrutinib, als dat langer is.

12. Mannen moeten ermee akkoord gaan om tijdens het onderzoek en tot 2 dagen na de laatste dosis acalabrutinib en 90 dagen na de laatste dosis ibrutinib, als

dat langer is, af te zien van spermadonatie.

13. Moet bereid en in staat zijn om zich te houden aan het schema van onderzoeksbezoeken, moet andere protocolvereisten begrijpen en eraan voldoen en moet schriftelijk geïnformeerde toestemming en goedkeuring geven voor het gebruiken van beschermde gezondheidsinformatie (in overeenstemming met nationale en lokale regelgeving inzake de privacy van proefpersonen). NB: kwetsbare proefpersonen, zoals gedefinieerd in de GCP van de International Conference on Harmonisation (ICH), zijn voor dit protocol niet toegestaan (bv. gedetineerden of proefpersonen die in een inrichting zijn opgenomen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend(e) CZS-lymfoom of -leukemie.
2. Bekende prolymfatische leukemie of voorgeschiedenis van, of huidig vermoedelijk syndroom van Richter.
3. Ongecontroleerde AIHA of ITP, gedefinieerd als binnen de screeningsperiode een dalend hemoglobinegehalte of een afnemend aantal bloedplaatjes die secundair zijn aan auto-immuundestructie, of een behoefte aan hoge doses steroïden (> 20 mg prednison per dag of equivalent).
4. Eerdere blootstelling aan ibrutinib of aan een BCR-remmer (bv. Btk- of PI3-kinase- of Syk-remmers) of een BCL-2-remmer (bv. ABT-199).
5. Kreeg binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel chemotherapie, uitwendige bestraling, antikankerantilichamen of een experimenteel geneesmiddel.
6. Corticosteroïdgebruik > 20 mg binnen 1 week vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, behalve indien geïndiceerd voor andere medische aandoeningen zoals inhalatiesteroïden voor astma, topisch steroïdgebruik, of als premedicatie voor de toediening van onderzoeksgeneesmiddel of contrastmiddel. Bijvoorbeeld, proefpersonen die steroïden nodig hebben bij dagelijkse doses > 20 mg prednisonequivalent voor dagelijkse systemische blootstelling, of proefpersonen die steroïden toegediend krijgen voor de controle van leukemie of de verlaging van het aantal witte bloedcellen, worden uitgesloten.
7. Eerdere radiotherapie of therapie met antilichamen geconjugeerd met toxinen.
8. Eerdere allogene stamcel- of autologe transplantatie.
9. Zware operatie binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
10. Voorgeschiedenis van eerdere maligniteit, behalve het volgende:
 - a. Maligniteit behandeld met het oog op genezing, waarbij er gedurende meer dan 3 jaar voorafgaand aan de screening geen aanwijzingen waren voor actieve ziekte, en die naar de mening van de behandelend arts een kleine kans heeft om terug te komen.
 - b. Adequaate behandeld lentigo-malignamelanoom zonder huidige aanwijzingen voor ziekte, of adequaat gecontroleerde niet-melanomateuze huidkanker.
 - c. Adequaate behandeld cervicaal carcinoma in situ zonder huidige aanwijzingen

voor ziekte.

11. Significante cardiovasculaire aandoening zoals ongecontroleerde of symptomatische aritmie, congestief hartfalen, of myocardiaal infarct binnen 6 maanden na screening, of een hartziekte van klasse 3 of 4 zoals gedefinieerd aan de hand van de New York Heart Association Functional Classification, of QTc > 480 msec bij screening.

12. Niet in staat om capsules in te slikken of malabsorptiesyndroom, ziekte die in aanzienlijke mate de gastro-intestinale functie aantast, of resectie van de maag of dunne darm of maagbypass, symptomatische inflammatoire darmziekte of gedeeltelijke of complete darmobstructie.

13. Ongecontroleerde, actieve systemische schimmel-, bacteriële, virale of andere infectie (gedefinieerd als *het vertonen van aanhoudende tekenen/symptomen die verband houden met de infectie en die niet verbeteren, ondanks gepaste antibiotica- of andere behandeling*), of voortdurende intraveneuze anti-infectieuze behandeling.

14. Bekende voorgeschiedenis van infectie met HIV.

15. Serologische status die getuigt van actieve hepatitis B- of C-infectie.

Proefpersonen die positief voor hepatitis B-kernantilichaam en negatief voor oppervlakteantigeen zijn, of die hepatitis C-antilichaampositief zijn, moeten een negatief PCR-resultaat voor randomisatie. Degenen die positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen of PCR-positief voor hepatitis B zijn, en degenen die PCR-positief voor hepatitis C zijn, zullen worden uitgesloten.

16. Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden vóór de randomisatie.

17. Voorgeschiedenis van bloedingsdiathese (bv. hemofilie, ziekte van Von Willebrand).

18. Heeft binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel anticoagulatie met warfarine of gelijkwaardige vitamine K-antagonisten (bv. fenprocoumon) nodig, of krijgt dit al.

19. Heeft behandeling met een sterke cytochrom CYP3A4-remmer/-induceerder nodig.

20. Heeft behandeling met protonenpompremmer (bv. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol of pantoprazol) nodig.

21. Geeft borstvoeding of is zwanger.

22. Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek.

23. Aanwezigheid van gastrointestinale zweer waarbij diagnose gesteld is d.m.v. endoscopie binnen 3 maanden voor screening.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-09-2015
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ACP-196
Generieke naam:	acalabrutinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imbruvica
Generieke naam:	ibrutinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2014-005530-64-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02477696
CCMO	NL53353.018.15