

Een eenarmig open-label fase 3b-onderzoek in meerdere centra naar acalabrutinib (ACP-196) bij proefpersonen met chronische lymfatische leukemie

Gepubliceerd: 03-10-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507669-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van acalabrutinib-monotherapie bij proefpersonen met behandelingsnaïeve of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54635

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASSURE

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Bloedkanker, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acalabrutinib (ACP-196), Chronische lymfatische leukemie, Fase 3b

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie en relatie van alle bijwerkingen, met: Bijwerkingen van graad ≥ 3 ,

ernstige bijwerkingen, bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de

behandeling, voorvallen van klinisch belang gedefinieerd als

hartritmestoornissen, opportunistische infecties, interstitiële longziekte,

ernstige bloeding en cytopenieën

Secundaire uitkomstmaten

Objectieve respons, duur van respons en progressievrije overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chemo-immunotherapie wordt beschouwd als standaardzorg voor eerder onbehandelde proefpersonen met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet lijden aan aanzienlijke comorbiditeiten; chemo-immunotherapie wordt echter geassocieerd met aanzienlijke toxiciteiten. Bovendien wordt chemo-immunotherapie niet aanbevolen voor proefpersonen met een del(17p)- of TP53-mutatie vanwege inferieur(e) respons en resultaat. In deze populatie zijn beschikbare opties beperkt en deze omvatten obinutuzumab of ibrutinib. Acalabrutinib heeft aanzienlijke werkzaamheid en verdraagbaarheid getoond bij proefpersonen met behandelingsnaïeve (treatment-naïve, TN) of recidieve/refractaire (R/R) CLL en wordt momenteel onderzocht in gerandomiseerde fase 3-onderzoeken waarin het met de standaardzorg-behandelingen wordt vergeleken (onderzoek ACE-CL-006, ACE-CL-007 en ACE-CL-309). Aanvullende veiligheidsgegevens zijn nodig voor het verder karakteriseren van minder vaak voorkomende geassocieerde bijwerkingen

(AE*s) en beheer van vaak voorkomende AE*s. Gegevens die verzameld worden in een setting die de reële praktijk beter weergeeft, kan meer informatie verschaffen voor het beheer van proefpersonen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507669-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van acalabrutinib-monotherapie bij proefpersonen met behandelingsnaïeve of recidieve/refractaire chronische lymfatische leukemie.

Onderzoeksopzet

Dit wereldwijde, fase 3b-, multicentrisch, open-label onderzoek met één enkele groep beoordeelt de veiligheid en werkzaamheid van acalabrutinib 100 mg tweemaal daags (bid) bij ongeveer 600 proefpersonen met chronische lymfatische leukemie (CLL). Proefpersonen worden ingeschreven in 3 cohorten: behandelingsnaïeve (TN), recidieve/refractaire (R/R) en eerdere behandeling met een Bruton-tyrosinekinaseremmer (Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoekspopulatie ontvangt acalabrutinib (100 mg) in de vorm van harde gelatine capsules voor orale inname tweemaal per dag tot de 48 cycli zijn voltooid, ziekteprogressie optreedt, vergiftiging optreedt, de patient zich terugtrekt uit de studie, overlijdt, of de studie wordt stopgezet door de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

Acalabrutinib is een goedgekeurd geneesmiddel voor de behandeling van volwassen proefpersonen met mantelcellymfoom. Zoals met elk geneesmiddel, kunnen er onbekende en mogelijk ernstige of levensbedreigende bijwerkingen optreden met acalabrutinib. Het volledige bijwerkingenprofiel van acalabrutinib is nog niet bekend. De bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer ernstig en kunnen variëren van persoon tot persoon. Deelnemende proefpersonen kunnen mogelijk enkele of geen bijwerkingen ervaren. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, zal zorgvuldig in de gaten gehouden worden voor eventuele bijwerkingen. Deelname aan dit onderzoek zal de deelnemende proefpersoon mogelijk niet helpen, maar het zal AstraZeneca helpen om bepaalde onderzoeksvragen te beantwoorden. Informatie uit dit onderzoek kan in de toekomst proefpersonen met kanker mogelijk helpen.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Gartunavagen 1
Sodertalje SE-151
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Gartunavagen 1
Sodertalje SE-151
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud
2. Diagnose van CLL die voldoet aan gepubliceerde diagnostische criteria (Hallek et al. 2018):
 - a. Monoklonale B-cellen (beperkt tot lichte ofwel kappa- of lambdaketens) die klonaal mede uitgedrukt zijn als ≥ 1 B-celmarker (CD19, CD20 en CD23) en CD5
 - b. Prolymfocyten kunnen $< 55\%$ bloedlymfocyten omvatten
 - c. Aanwezigheid van $\geq 5 \times 10^9$ B-lymfocyten/l ($5000/\mu\text{l}$) in het perifere bloed

(op welk

tijdstip dan ook sinds de initiële diagnose)

3. Actieve ziekte per IWCLL 2018-criteria waarvoor behandeling nodig is

a. Bewijs van progressief beenmergfalen zoals dat zich manifesteert in de ontwikkeling van, of verslechtering van, anemie (hemoglobine < 10 g/dl) en/of trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{l}$)

b. Aanzienlijke (d.w.z. ≥ 6 cm onder de linkerribbenboog), progressieve of symptomatische splenomegalie

c. Aanzienlijke lymfeknopen (d.w.z. ≥ 10 cm in de langste diameter), progressieve of symptomatische lymfadenopathie

d. Progressieve lymfocytose met een toename van $> 50\%$ gedurende een periode van 2 maanden of een lymfocyten-verdubbelingstijd (lymphocyte doubling time, LDT) van < 6 maanden. LDT kan worden verkregen door lineaire regressie-extrapolatie van het absolute aantal lymfocyten verkregen met tussenpozen van 2 weken gedurende een observatieperiode van 2 tot 3 maanden. Bij proefpersonen met een initieel aantal bloedlymfocyten van $< 30 \times 10^9/\text{l}$ ($30.000/\mu\text{l}$) mag LDT niet worden gebruikt als een enkelvoudige parameter voor het definiëren van een indicatie voor behandeling. Bovendien moeten factoren die bijdragen aan lymfocytose of lymfadenopathie anders dan CLL (bijv. infecties) worden uitgesloten.

e. Auto-immune anemie en/of trombocytopenie die slecht reageert/reageren op de standaardbehandeling

f. B-symptomen gedocumenteerd in de tabel van de proefpersoon met ondersteunende objectieve

metingen, indien van toepassing, gedefinieerd als ≥ 1 van de volgende symptomen of tekenen in verband met de ziekte:

o Onbedoeld gewichtsverlies van $\geq 10\%$ in de laatste 6 maanden vóór de screening

o Aanzienlijke vermoeidheid (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-performancestatus van ≥ 2 ; onvermogen om te werken of gewone activiteiten uit te voeren)

o Koorts hoger dan $100,5^\circ\text{F}$ of $38,0^\circ\text{C}$ gedurende ≥ 2 weken voor de screening zonder aanwijzing van infectie

o Nachtelijk zweten gedurende ≥ 1 maand vóór de screening zonder aanwijzing van infectie

4. Moet voldoen aan 1 van de volgende criteria:

a. Moet geen eerdere therapie voor de behandeling van CLL ondergaan hebben en voldoen aan 1 van de volgende criteria:

i. Een score van > 6 op de Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (bijlage G)

ii. Creatinineklaring van 30 tot 69 ml/min gebruikmakend van de formule van Cockcroft-Gault

b. Moet eerdere behandeling voor CLL ondergaan hebben of refractaire of recidieve CLL hebben

c. Moet eerdere BTKi-behandeling voor CLL ondergaan hebben (d.w.z. gedefinieerd als een proefpersoon die gestopt is met een BTKi om welke reden dan ook,

behalve ziekteprogressie)

d. Een TN of R/R CLL hebben en gelijktijdige vitamine K-antagonisten gebruiken (bijv. coumadine)

5. ECOG-performancestatus van ≤ 2

6. Vrouwelijke proefpersonen van vruchtbare leeftijd (d.w.z. niet chirurgisch steriel of postmenopauzaal) die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner dienen

≥ 1 zeer effectieve anticonceptiemethode(n) toe te passen vanaf het moment van screening en moeten ermee akkoord gaan om door te gaan met dergelijke voorzorgsmaatregelen voor 2 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. Niet-gesteriliseerde mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner van vruchtbare leeftijd, moeten een mannelijk condoom plus zaaddodend middel gebruiken tijdens het onderzoek. Zie bijlage F voor aanwijzingen en definities voor reproductie en anticonceptie.

7. Fluorescence in situ hybridization (FISH)-resultaten binnen 60 dagen vóór de screening die de aanwezigheid of afwezigheid weergeven van del(17p), del(13q), del(11q), en trisomie van chromosoom 12 naast het percentage cellen met de verwijdering, naast TP53-sequencing. Proefpersonen moeten ook een moleculaire analyse hebben voor het detecteren van de IGHV-mutatie-status op om het even welk moment na de diagnose.

8. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek, andere vereisten van het protocol begrijpen en opvolgen, en schriftelijke geïnformeerde toestemming geven en machtiging verlenen voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die ziekteprogressie hadden tijdens een behandeling met een BTKi voor andere kwaadaardige of niet-kwaadaardige aandoeningen
2. Eerdere maligniteit (anders dan CLL), behalve goed behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom, in situ kanker, prostaatkanker in een vroeg stadium of een andere kanker waarvan de proefpersoon ziektevrij is voor ≥ 2 jaar
3. Voorgeschiedenis van bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie
4. Aanzienlijke cardiovasculaire aandoeningen zoals symptomatische aritmieën, congestief hartfalen of myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening, of een klasse 3 of 4 hartziekte zoals gedefinieerd door de functionele classificatie van de NYHA, of QTcF van > 480 msec bij de screening. Opmerking: proefpersonen met rate-controlled, asymptomatisch atriumfibrilleren worden toegestaan voor inschrijving in het onderzoek.
5. Malabsorptie-syndroom, ziekte met aanzienlijke invloed op gastro-intestinale functie, resectie van de maag, uitgebreide resectie van de dunne darm die waarschijnlijk van invloed is op de absorptie, symptomatische inflammatoire darmziekte, gedeeltelijke of volledige darmobstructie, of beperkingen van de maag en bariatrische chirurgie, zoals maagverkleining

6. Bewijs van actieve transformatie van Richter. Als transformatie van Richter wordt vermoed (d.w.z. verhoogde lactaatdehydrogenase [LDH], asymmetrische snelle groei van lymfeknopen of klinisch vermoeden), moet deze worden uitgesloten met behulp van positron emissie tomografie en computertomografie (PET-CT) en/of biopsie volgens de richtlijnen
7. Betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) door CLL
8. Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus, serologische status die een actieve infectie met het hepatitis B-virus of het hepatitis C-virus weergeeft, ongecontroleerde actieve systemische infectie naast proefpersonen die lopende anti-infectieuze behandeling ondergaan en proefpersonen die een vaccinatie met een levend, verzwakt vaccin hebben ontvangen binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie.
 - a. Proefpersonen die hepatitis B-kernantilichaam (anti-HBc)-positief zijn en die hepatitis-B-oppervlakte-antilichaam (anti-HBs)-negatief zijn, moeten een negatief PCR-resultaat hebben voor het hepatitis B-virus vóór inschrijving. Degenen die hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg)-positief zijn of PCR-positief voor het hepatitis B-virus, worden uitgesloten.
 - b. Proefpersonen die hepatitis C-virus-antilichaam-positief zijn, moeten een negatief PCR-resultaat hebben voor het hepatitis C-virus vóór inschrijving. Degenen die PCR-positief zijn voor het hepatitis C-virus, worden uitgesloten.
9. Ongecontroleerde auto-immune hemolytische anemie of idiopathische trombocytopenische purpura gedefinieerd als dalende hemoglobine of dalend aantal bloedplaatjes ten gevolge van auto-immune vernietiging binnen de screeningsperiode of de noodzaak voor hoge doses steroïden (dagelijks > 20 mg prednison of een vergelijkbaar geneesmiddel voor langer dan 2 weken)
10. Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling
11. Voorgeschiedenis van bloedende diathese (bijv. hemofilie of de ziekte van Von Willebrand)
12. Aanwezigheid van een gastro-intestinaal ulcus gediagnosticeerd door endoscopie binnen 3 maanden vóór de screening
13. Zware operatie binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Opmerking: proefpersonen die een zware operatie hebben ondergaan, moeten adequaat hersteld zijn van toxiciteiten en/of complicaties van de ingreep vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
14. Heeft behandeling met protonpompremmers (bijv. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol of pantoprazol) nodig. Proefpersonen die protonpompremmers gebruiken en overschakelen naar H₂-receptorantagonisten of zuurremmers, komen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek.
15. Alle proefpersonen die anticoagulatie met warfarine of equivalent vitamine K-antagonisten nodig hebben of krijgen (bijv. fenprocoumon) binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling behalve die proefpersonen die ingeschreven worden in het vitamine K-antagonist-cohort
16. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 0,50 x 10⁹ /l of aantal bloedplaatjes < 30 x 10⁹ /l, tenzij bewezen dat deze het gevolg zijn van CLL en verhoogd zijn tot boven de limieten door granulocyt-kolonie stimulerende factor (G-CSF)-behandeling en/of transfusie met samengevoegde bloedplaatjes

17. Totale bilirubine $> 3,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN); of aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase (ALT) $> 3,0 \times$ ULN. Er is een uitzondering voor het syndroom van Gilbert; als een onderzoeker van mening is dat de totale bilirubine van een proefpersoon is verhoogd ten gevolge van het syndroom van Gilbert, moet de proefpersoon een gedocumenteerde niet-geconjugeerde bilirubine hebben van $> 80\%$ van het totale getal voor bilirubine. De onderzoeker moet ook documenteren dat hemolyse uitgesloten is naast (bijna)-normale lactaatdehydrogenase en haptoglobine
18. Geschatte creatinineklaring van < 30 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft en Gault of via automatische beoordeling (d.w.z. creatinineklaring of de meting van ethyleendiaminetetra-azijnzuur (ethylene diamine tetra-acetic acid, EDTA))
19. Borstvoeding of zwangerschap
20. Chemotherapie, externe bestraling, experimenteel geneesmiddel of een andere anti-CLL-behandeling ontvangen binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling
21. Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-07-2020
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Acalabrutinib
Generieke naam:	Acalabrutinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-507669-24-00
EudraCT	EUCTR2019-001573-89-NL
ClinicalTrials.gov	NCT#notyetpostedonclinicaltrials.gov,butstudycanbefoundusingstudycodeD8220C00008
CCMO	NL70210.041.19