

Este estudio se está realizando para comprobar la efectividad y seguridad de un medicamento en investigación llamado acalabrutinib (ACP-196) cuando se toma con medicamentos ya comercializados llamados Venetoclax y Obinutzumab en comparación con la quimioterapia que ya se usa ampliamente para el tratamiento de pacientes con Leucemia linfocítica crónica y que nunca antes han sido tratados.

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo de Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase III	<b>Participantes esperados</b> 780
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> No

## Información

### Identificador

2018-002443-28

### Enfermedad investigada

Cáncer de sangre de bajo riesgo no tratado previamente

### Título Científico

Ensayo fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto para comparar la eficacia y seguridad de acalabrutinib (ACP-196) en combinación con venetoclax con y sin obinutzumab, con la eficacia y seguridad de la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con leucemia linfocítica crónica sin mutación del(17p) o TP53, no tratada previamente

### Justificación

La finalidad de este ensayo consiste en determinar si la administración de un fármaco experimental llamado acalabrutinib en combinación con venetoclax, con y sin obinutzumab, es segura y eficaz para tratar a las personas con LLC (leucemia linfocítica crónica) en comparación con una combinación de tratamiento habitual.

El acalabrutinib es un tipo de fármaco que bloquea proteínas en el interior de las células que las ayudan a vivir y crecer. Se cree que la proteína bloqueada por el fármaco del ensayo ayuda a que vivan y crezcan las células cancerosas de la sangre. Es posible que el fármaco del ensayo pueda destruir las células cancerosas o detener su crecimiento. Este es un ensayo abierto y aleatorizado. El término «aleatorizado» significa que se le asignará

aleatoriamente al grupo de tratamiento A, B o C.

Tratamiento grupo A: Este régimen combina acalabrutinib y venetoclax. Tratamiento grupo B: Este régimen combina obinutuzumab, venetoclax y acalabrutinib. Tratamiento grupo C: Este grupo de tratamiento recibirá uno de dos tratamientos habituales:

o Opción: Combinación de bendamustina y rituximab

o Opción: Combinación de fludaramina, ciclofosfamida y rituximab

Se puede anticipar que debido a que acalabrutinib, obinutuzumab y venetoclax tiene diferente mecanismo de acción la combinación de los agentes podría mejorar la respuesta tumoral y retrasar el avance de la enfermedad o evitar por completo la generación de resistencias.

---

## Objetivo Principal

Evaluar la eficacia de acalabrutinib/venetoclax (AV; grupo A) en comparación con quimioinmunoterapia (fludarabina/ ciclofosfamida/ rituximab [FCR] / bendamustina/ rituximab [BR]; grupo C)

---

## VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Supervivencia sin progresión (SSP), definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el primer episodio de progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa (lo que ocurra antes), según lo determinado por el comité de revisión independiente (CRI) conforme a los criterios IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) 2018.

---

## Momentos temporales de evaluación primaria

64 meses

---

## Objetivo Secundario

Evaluar la eficacia de acalabrutinib/ venetoclax/ obinutuzumab (AVG; grupo B) en comparación con FCR/BR (grupo C)

Evaluar la eficacia de AV (grupo A) en comparación con FCR/BR (grupo C) y de AVG (grupo B) en comparación con FCR/BR (grupo C)

---

## VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

1.SSP, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el primer episodio de progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa (lo que ocurra antes), según lo determinado por el CRI conforme a los criterios IWCLL 2018

2.Tasa de respuesta global (TRG), definida como la proporción de pacientes con una respuesta completa (RC), respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea (RCi) o respuesta parcial (RP) según la evaluación del investigador y del CRI conforme a los criterios IWCLL 2018.

3.Duración de la respuesta objetiva (DRO), definida como el tiempo transcurrido entre el primer episodio de una respuesta objetiva documentada y la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, según la evaluación del investigador y del CRI conforme a los criterios IWCLL 2018.

4.Tiempo hasta el siguiente tratamiento (THST), definido como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la instauración de un tratamiento no especificado en el protocolo para la leucemia linfocítica crónica (LLC).

5.Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima (ERM) (determinada como la proporción de pacientes con negatividad de ERM) medida en sangre periférica mediante citometría de flujo (10-4) al comienzo del ciclo 9 (en el grupo A), al comienzo del ciclo 10 (en el grupo B) y 12 semanas después del comienzo del ciclo 6 (en el grupo C).

6.Supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.

---

## Momentos temporales de evaluación secundaria

64 meses

### Criterios de Inclusión

1. Varones y mujeres de 18 años o más de edad.
2. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2.
3. Diagnóstico de LLC que cumpla los criterios diagnósticos publicados (Hallek et al. 2018):  
Linfocitos B monoclonales (con restricción de cadenas ligeras kappa o lambda) con coexpresión clonal de marcadores de linfocitos B (CD19, CD20 y CD23) y CD5.  
Los prolinfocitos podrán suponer < 55 % de los linfocitos sanguíneos.  
Presencia de  $\geq 5 \times 10^9$  linfocitos B/l (5000/ $\mu$ l) en sangre periférica (en cualquier momento desde el diagnóstico inicial).
4. Enfermedad activa según los criterios IWCLL 2018 que requiere tratamiento (véase la Sección 4.5.6).
5. Cumplimiento de los siguientes parámetros analíticos:
  - a. Función medular adecuada con independencia del apoyo con factores de crecimiento o transfusiones en la semana previa a la selección, tal como sigue:
    - i. RAN  $\geq 750$  células/ $\mu$ l (0,75 x 10<sup>9</sup>/l); RAN  $\geq 500$  células/ $\mu$ l (0,50 x 10<sup>9</sup>/l) en pacientes con afectación documentada de la médula ósea por la LLC.
    - ii. Recuento de plaquetas  $\geq 50.000$  células/ $\mu$ l (50 x 10<sup>9</sup>/l); recuento de plaquetas  $\geq 30.000$  células/ $\mu$ l (30 x 10<sup>9</sup>/l) en pacientes con afectación documentada de la médula ósea por la LLC.
  - b. Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en suero  $\geq 2,5$  veces el LSN.
  - c. Bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN, a menos que sea atribuible directamente a un síndrome de Gilbert.
  - d. Aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 50$  ml/min, calculado con la fórmula de Cockcroft y Gault (en caso de ser varón,  $[140 \times \text{edad}] \times \text{masa (kg)} / [72 \times \text{creatinina mg/dl}]$ ; multiplicado por 0,85 en caso de ser mujer); aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 70$  ml/min en los pacientes seleccionados por el investigador para recibir FCR en el grupo C.

### Criterios de Exclusión

- ¿Cualquier tratamiento previo específico para la LLC (excepto el tratamiento con corticosteroides administrado por una intervención inmediata necesaria; en los 10 días previos al comienzo del tratamiento del ensayo solo se permitirá la administración de equivalentes de dosis de hasta 20 mg de prednisona al día).
- ¿Mutación del(17p) o TP53 detectada.
- ¿Transformación de la LLC en un linfoma no hodgkiniano (LNH) agresivo (por ejemplo, transformación de Richter, leucemia prolinfocítica [LPL] o linfoma difuso de linfocitos B grandes [DLBCL]) o afectación del sistema nervioso central (SNC) por la leucemia.
- ¿Cualquier comorbilidad o deterioro de un sistema orgánico valorado con una puntuación CIRS (Escala de valoración acumulada de enfermedades) única de 4 (excluido el sistema orgánico de ojos, oídos, nariz, garganta y laringe) o una puntuación CIRS total > 6.
- ¿Anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática no controlada.
- ¿Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) confirmada.
- ¿Recepción de cualquier fármaco en investigación en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del ensayo.
- ¿Intervención de cirugía mayor en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del ensayo. Nota: Si un paciente se ha sometido a una intervención de cirugía mayor, deberá haberse recuperado debidamente de cualquier toxicidad o complicación de la intervención antes de la primera dosis del fármaco del ensayo.
- ¿Antecedentes de una neoplasia maligna previa que pueda afectar al cumplimiento del protocolo o a la interpretación de los resultados, excepto lo siguiente:
  - ¿Carcinoma basocelular o espinocelular de piel tratado con intención curativa o carcinoma in situ de cuello uterino o carcinoma de próstata in situ en cualquier momento antes del ensayo.
  - ¿Otros cánceres no especificados anteriormente que hayan sido tratados con intención curativa mediante cirugía, radioterapia o ambas, de los que el paciente haya permanecido sin enfermedad durante  $\geq 3$  años sin más tratamiento.

## Calendario

(Última actualización: 26/07/2019)

<b>Autorización</b> <b>08/05/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>05/07/2019</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
--	--	--	---	---

<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>
---	---	---	---	--

## Promotor

**Acerta Pharma B.V. Holanda**

Kloosterstraat 9 5349 AB Oss

**Contact Person**

Acerta Pharma B.V. - Cheng Quah, Medical Director

1 650 5912800

[cheng.quah@acerta-pharma.com](mailto:cheng.quah@acerta-pharma.com)

Monetary support: AstraZeneca|

## Centros

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

Madrid  
MADRID

Servicio de Hematología

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA**

Badalona  
BARCELONA

Servicio de Hematología

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Barcelona  
BARCELONA

Servicio de Hematología

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Salamanca  
SALAMANCA

Servicio de Hematología

**Activo (05/07/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR**

Madrid  
MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**

Santander  
CANTABRIA

Servicio de Hematología

**Activo (22/07/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA**

Majadahonda  
MADRID

Servicio de Hematología/ Hemoterapia

**No iniciado (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**

Valencia  
VALENCIA

Servicio de Hematología

## Medicamentos

### Venclyxto

Comprimido recubierto

Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

### acalabrutinib

Cápsula dura

Principios Activos: ACALABRUTINIB|

Huérfano

Experimental

### Gazyvaro

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: obinutuzumab|

Experimental

### NA

Not indicated

Principios Activos: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparador

### MABTHERA

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: RITUXIMAB|

Comparador

### NA

Not indicated

Principios Activos: FLUDARABINE|

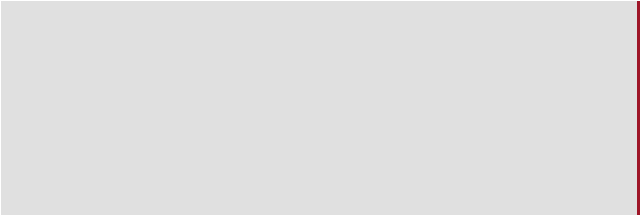
Comparador

### NA

Powder for solution for injection/infusion

Principios Activos: cyclophosphamide monohydrate|

Comparador



**Sin resultados**

This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before.

<b>State</b> Recruiting	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase III	<b>Expected Participants</b> 780
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> No

## Information

### Identifier

2018-002443-28

### Investigated Disease

Previously untreated low-risk blood cancer

### Scientific Title

A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation

### Rationale

The purpose of this study is to determine if giving an experimental drug called acalabrutinib in combination with venetoclax with and without obinutuzumab is safe and effective for treating people with CLL compared to a combination of standard treatment.

Acalabrutinib is a type of drug that blocks proteins inside cells that help cells live and grow. The protein blocked by the study drug is believed to help blood cancer cells live and grow. It is possible that the study drug may kill the cancer cells or stop them from growing. This is a randomized open-label study. Randomized means you will randomly be assigned to Treatment Arm A, B or C. Treatment group A: This treatment combines acalabrutinib and venetoclax. Treatment group B: This treatment combines obinutuzumab, venetoclax and acalabrutinib. Treatment



group C: This treatment consists in the standar of care:

o Option: Combination of bendamustina, and rituximab

o Option: Combination of fludaramina, ciclofosfamida, and rituximab

It is anticipated that because acalabrutinib, obinutuzumab, and venetoclax exhibit different mechanisms of action, a combination of these agents could improve tumor response and delay progression of disease or completely avoid the occurrence of resistance.

---

### Main Objective

To evaluate the efficacy of acalabrutinib/venetoclax (AV; Arm A) compared with chemoimmunotherapy (fludarabine/cyclophosphamide/rituximab [FCR]/ bendamustine/rituximab [BR]; Arm C)

---

### Primary Endpoints

Progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to the first occurrence of disease progression or death from any cause (whichever occurs first), as determined by the Independent Review Committee (IRC) according to the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2018 criteria.

---

### Temporary moments of secondary assessment

64 months

---

### Secondary Objective

To evaluate the efficacy of acalabrutinib/venetoclax/obinutuzumab (AVG; Arm B) versus FCR/BR (Arm C)

To evaluate the efficacy of AV (Arm A) versus FCR/BR (Arm C) and AVG (Arm B) versus FCR/BR (Arm C)

---

### Secondary Endpoints

1.PFS, defined as the time from randomization to the first occurrence of disease progression or death from any cause (whichever occurs first), as determined by the IRC assessment according to the IWCLL 2018 criteria.

2.Overall response rate (ORR), defined as the proportion of subjects with a complete response (CR), complete response with incomplete marrow recovery (CRi), or partial response (PR) per the investigator and IRC assessment as per IWCLL 2018 criteria

3.Duration of objective response (DOR), defined as the time from the first occurrence of a documented objective response to disease progression or death from any cause per the investigator and IRC assessment as per IWCLL 2018 criteria

4.Time to next Therapy (TTNT), defined as the time from randomization to institution of non-protocol specified treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL)

5.Minimal residual disease (MRD) negativity rate (determined as the proportion of subjects with MRD-negativity) measured in the peripheral blood by flow cytometry (10<sup>-4</sup>) at the start of Cycle 9 (in Arm A), the start of Cycle 10 (in Arm B), and 12 weeks after the start of Cycle 6 (in Arm C)

6.Overall survival (OS), defined as the time from randomization to death from any cause

---

### Temporary moments of secondary assessment

64 months

---

### Inclusion criteria

---

1. Men and women  $\geq$  18 years of age.
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0  $\leq$  2.
3. Diagnosis of CLL that meets published diagnostic criteria (Hallek et al. 2018):  
Monoclonal B-cells (either kappa or lambda light chain restricted) that are clonally co-expressing B-cell marker (CD19, CD20, and CD23) and CD5. Prolymphocytes may comprise  $<$ 55% of blood lymphocytes.  
Presence of  $\geq$  5x10<sup>9</sup> B lymphocytes/L (5000/ $\mu$ L) in the peripheral blood (at any point since the initial diagnosis).
4. Active disease per IWCLL 2018 criteria that requires treatment (see Section 4.5.6).
5. Meet the following laboratory parameters:
  - a) Adequate bone marrow function independent of growth factor or transfusion support within 1 week of Screening, as follows:
    - i. ANC  $\geq$  750 cells/ $\mu$ L (0.75x10<sup>9</sup>/L); ANC  $\geq$  500 cells/ $\mu$ L (0.50x10<sup>9</sup>/L) in subjects with documented bone marrow involvement of CLL
    - ii. Platelet count  $\geq$  50,000 cells/ $\mu$ L (50x10<sup>9</sup>/L); platelet count  $\geq$  30,000 cells/ $\mu$ L (30x10<sup>9</sup>/L) in subjects with documented bone marrow involvement of CLL
  - b) Serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)  $\leq$  2.5xULN.
  - c) Total bilirubin  $\leq$  2xULN, unless directly attributable to Gilbert's syndrome
  - d) Estimated creatinine clearance of  $\geq$  50 mL/min, calculated using the formula of Cockcroft and Gault (if male,  $[(140 \times \text{Age}) \times \text{Mass (kg)}] / [72 \times \text{creatinine (mg/dL)}]$ ; multiply by 0.85 if female); estimated creatinine clearance of  $\geq$  70 mL/min for subjects selected by investigator to receive FCR in Arm C

## Exclusion criteria

- $\geq$  Any prior CLL-specific therapies (except corticosteroid treatment administered due to necessary immediate intervention; within the last 10 days before start of study treatment, only dose equivalents up to 20 mg prednisone daily are permitted).
- $\geq$  Detected del(17p) or TP53 mutation.
- $\geq$  Transformation of CLL to aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) (e.g., Richter's transformation, PLL, or diffuse large B cell lymphoma [DLBCL]), or central nervous system (CNS) involvement by leukemia.
- $\geq$  Any comorbidity or organ system impairment rated with a single CIRS score of 4 (excluding the eyes/ears/nose/throat/larynx organ system), or a total CIRS score of  $>$ 6.  $\geq$  Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or idiopathic thrombocytopenic purpura.
- $\geq$  History of confirmed progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
- $\geq$  Received any investigational drug within 30 days before first dose of study drug.
- $\geq$  Major surgical procedure within 30 days before the first dose of study drug. Note: If a subject had major surgery, they must have recovered adequately from any toxicity and/or complications from the intervention before the first dose of study drug.
- $\geq$  History of prior malignancy that could affect compliance with the protocol, or interpretation of results, except for the following:
  - $\geq$  Curatively treated basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix or carcinoma in situ of the prostate at any time prior to study.
  - $\geq$  Other cancers not specified above which have been curatively treated by surgery and/or radiation therapy from which subject is disease-free for  $\geq$  3 years without further treatment.

## Calendar

(Last Update: 26/07/2019)

<b>Authorization</b> <b>08/05/2019</b>	<b>Start of Trial</b> <b>05/07/2019</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>Not aported</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
---	--	--	-------------------------------------	--

<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>
---	--	---	--	---

## Sponsor

**Acerta Pharma B.V. Holanda**

Kloosterstraat 9 5349 AB Oss

---

**Contact Person**

Acerta Pharma B.V. - Cheng Quah, Medical Director

1 650 5912800

[cheng.quah@acerta-pharma.com](mailto:cheng.quah@acerta-pharma.com)

---

Monetary support: AstraZeneca|

## Sites

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

Madrid  
MADRID

Servicio de Hematología

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA**

Badalona  
BARCELONA

Servicio de Hematología

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Barcelona  
BARCELONA

Servicio de Hematología

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Salamanca  
SALAMANCA

Servicio de Hematología

**Active (05/07/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR**

Madrid  
MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**

Santander  
CANTABRIA

Servicio de Hematología

**Active (22/07/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA**

Majadahonda  
MADRID

Servicio de Hematología/ Hemoterapia

**not initialized (08/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**

Valencia  
VALENCIA

Servicio de Hematología

## Medication

### Venclyxto

Comprimido recubierto

Active Principles: VENETOCLAX|

Experimental

### acalabrutinib

Cápsula dura

Active Principles: ACALABRUTINIB|

Orphan

Experimental

### Gazyvaro

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: obinutuzumab|

Experimental

### NA

Not indicated

Active Principles: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparator

### MABTHERA

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: RITUXIMAB|

Comparator

### NA

Not indicated

Active Principles: FLUDARABINE|

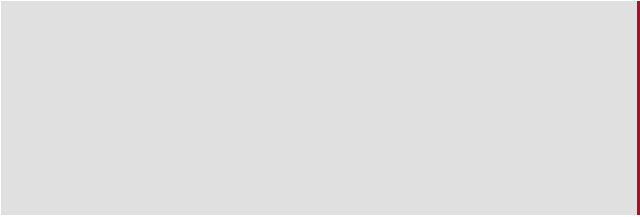
Comparator

### NA

Powder for solution for injection/infusion

Active Principles: cyclophosphamide monohydrate|

Comparator



No results