Ensayo clínico para comparar acalabrutinib (ACP-196) en monoterapia frente al tratamiento estándar de elección del investigador con bendamustina/rituximab o idelalisib/rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica recidivante o resistente.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	306
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacodinamica, farmacogenómica	NO

Información

Identificador
2015-004454-17

Cod. Protocolo
ACE-CL-309

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Leucemia crónica

Título Científico
Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de acalabrutinib (ACP-196) frente a idelalisib más rituximab o bendamustine más rituximab a elección del investigador en pacientes con leucemia linfocítica crónica recidivante o resistente al tratamiento

Justificación

La leucemia linfocítica crónica es un tipo de cáncer en el que la médula ósea produce demasiados linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) y afecta mayoritariamente a la población de mayor edad. Todas las células del cuerpo reciben señales para crecer y sobrevivir, pero a veces esas señales se descontrolan y causan el crecimiento excesivo de los glóbulos blancos. Cuando este crecimiento de los glóbulos blancos se descontrola, se pueden desarrollar cánceres como la LLC
El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica ha progresado significativamente en las décadas pasadas. Actualmente, hay fármacos como el rituximab, la bendamustina, etc., que pueden matar algunas de las células de la leucemia linfocítica crónica y ayudar a controlar la enfermedad. Los fármacos como el acalabrutinib y el idelalisib bloquean algunas de las funciones que hacen que las células de la leucemia linfocítica crónica crezcan y sobrevivan, y también pueden ayudar a controlar la enfermedad.
Siguen siendo necesarias nuevas terapias, con menos toxicidad y mejores resultados, para tratar cánceres como la leucemia linfocítica crónica.
El propósito de este ensayo es determinar si el fármaco experimental acalabrutinib es seguro y eficaz en el tratamiento de la LLC en comparación con el tratamiento aprobado de rituximab con idelalisib o bien con bendamustine

Objetivo Principal

Español Evaluar la eficacia de acalabrutinib en monoterapia (grupo A) en comparación con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab (grupo B) basándose en la evaluación del comité de revisión independiente (CRI) de la supervivencia sin progresión (SSP) según los criterios del Taller internacional sobre leucemia linfocítica crónica (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) de 2008 (Hallek 2008) con la incorporación de la aclaración relativa a linfocitosis relacionada con el tratamiento (Cheson 2012), en adelante denominados criterios del IWCLL de 2008 en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o resistente (R/R).

Variables de Evaluación Primaria

El criterio de valoración principal del estudio es la SSP (definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa) evaluada por el CRI según los criterios del IWCLL de 2008.

Momentos temporales de evaluación primaria

Estimado 48 meses

Objetivo Secundario

Español Evaluar el grupo A (acalabrutinib) en comparación con el grupo B (idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab) en términos de: • SSP evaluada por el investigador (INV) según los criterios del IWCLL de 2008.
• Tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el INV y el CRI según los criterios del IWCLL de 2008.
• Supervivencia general (SG).
• Resultados notificados por el paciente (RNP) mediante la Evaluación funcional de la fatiga debida al tratamiento de enfermedades crónicas [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT Fatigue)] (ya no se recogerán a partir de la enmienda 6.0).

• Duración de la respuesta (DR) evaluada por el INV y el CRI.
• Tiempo hasta el siguiente tratamiento (THST).

Variables de Evaluación Secundaria

• SSP evaluada por el INV según los criterios del IWCLL de 2008.
• TRG evaluada por el INV (definida como la proporción de pacientes que logran una mejor respuesta de remisión completa [RC], remisión completa con recuperación incompleta de médula ósea [RCi], remisión parcial nodular [RPn] o remisión parcial [RP]) según los criterios del IWCLL de 2008.
• TRG evaluada por el CRI según los criterios del IWCLL de 2008.
• SG (definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa) • RNP medidos por el cambio en las puntuaciones desde el inicio hasta cada evaluación de la fatiga en la FACIT (ya no se recogerán en la enmienda 6.0).
• DR evaluada por el INV y el CRI (definida como el tiempo transcurrido desde la primera documentación de respuesta objetiva hasta el momento anterior de progresión de la enfermedad [evaluada por el CRI según los criterios del IWCLL de 2008] o la muerte por cualquier causa) • THST (definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento no especificado en el protocolo para la LLC)

Momentos temporales de evaluación secundaria

Estimado 48 meses

Criterios de Inclusión

1. Hombres y mujeres >= 18 años de edad. 2. Estado general de 0 a 2 según el ECOG. 3. Diagnóstico de LLC que cumpla los criterios diagnósticos publicados (Hallek 2008): a. Linfocitos B monoclonales (cadena ligera kappa o lambda restringida) que coexpresan clonalmente >=1 marcador de linfocitos B (CD19, CD20 o CD23) y CD5. b. Los prolinfocitos pueden constituir <=55 % de los linfocitos en sangre. c. Presencia de >=5 x 109 linfocitos B/l (5000 l) en sangre periférica (en cualquier momento desde el diagnóstico inicial). 4. Debe tener LLC positiva para CD20 documentada. 5. Enfermedad activa que cumple >=1 de los siguientes criterios del IWCLL de 2008 para la necesidad de tratamiento: a. Evidencia de insuficiencia medular progresiva que se manifiesta por el desarrollo o empeoramiento de la anemia (hemoglobina <10 g/dl) y/o trombocitopenia (plaquetas <100 000/l). b. Esplenomegalia masiva (es decir, >=6 cm por debajo del borde costal izquierdo), progresiva o sintomática. c. Ganglios masivos (es decir, >=10 cm en el diámetro más largo), linfadenopatía progresiva o sintomática. d. Linfocitosis progresiva con un aumento >50 % durante un periodo de 2 meses o un tiempo de duplicación linfocitario (LDT) de <6 meses. El LDT puede obtenerse mediante extrapolación por regresión lineal del RAL obtenido a intervalos de 2 semanas durante un periodo de observación de 2 a 3 meses. En sujetos con recuentos iniciales de linfocitos en sangre <30 x 109/l (30 000/l), el LDT no debe utilizarse como un único parámetro para definir la indicación del tratamiento. Además, deben excluirse los factores que contribuyen a la linfocitosis o linfadenopatía fuera de la LLC (p. ej., infecciones). e. Anemia autoinmunitaria y/o trombocitopenia con mala respuesta al tratamiento estándar. f. Síntomas generales documentados en la historia clínica del sujeto con medidas objetivas de apoyo, según corresponda, definidos como >=1 de los siguientes síntomas o signos relacionados con la enfermedad: i. Pérdida de peso involuntaria >=10 % en los 6 meses previos a la selección. ii. Fatiga significativa (puntuación 2 del estado general según el ECOG; incapacidad para trabajar o realizar las actividades habituales). iii. Fiebre superior a 38,0 °C o 100,5 °F durante >=2 semanas antes de la selección sin evidencia de infección. iv. Sudoración nocturna durante >1 mes antes de la selección sin evidencia de infección. 6. Cumplir los siguientes parámetros analíticos: a. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >=750 células/l (0,75 x 109/l) o >=500 células/l (0,50 x 109/l) en sujetos con afectación documentada de la médula ósea, e independientemente de terapia con factor de crecimiento 7 días antes de la evaluación. b. Recuento plaquetario >=50 000 células/l (50 x 109/l) o >=30 000 células/l (30 x 109/l) en sujetos con

afectación documentada de la médula ósea y sin tratamiento con transfusiones 7 días antes de la evaluación. Se excluye a los sujetos con trombocitopenia dependiente de transfusiones. Si un investigador ha elegido bendamustina/rituximab como tratamiento del grupo B, las plaquetas deben contabilizar >=75 000 células/l (75 x 109/l). c. Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en suero <=2,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN). d. Bilirrubina total <=1,5 × LSN. e. Aclaramiento de creatinina estimado de >=30 ml/min, calculado usando la fórmula de Cockcroft y Gault [(140-edad) • peso (kg)/(72 • creatinina en mg/dl); multiplicar por 0,85 si es mujer]. 7. Debe haber recibido >=1 tratamiento sistémico previo para la LLC. Nota: Los esteroides en monoterapia o la radiación localizada no se consideran una línea de tratamiento anterior. Si se administró previamente un anticuerpo anti-CD20 en monoterapia, los sujetos deben haber recibido >=2 dosis. 8. Las mujeres que sean sexualmente activas y que sean fértiles deben aceptar usar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras estén en el estudio y durante un periodo de 2 días tras la última dosis de acalabrutinib, de 90 días tras la última dosis de idelalisib, de 6 meses tras la última dosis de bendamustina, o de 12 meses tras la última dosis de rituximab, lo que dure más. En la sección 9.2.5 se definen los métodos anticonceptivos altamente eficaces. 9. Los hombres que sean sexualmente activos y que puedan engendrar deben aceptar usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el estudio y durante un periodo de 90 días tras la última dosis de idelalisib, de 6 meses tras la última dosis de bendamustina, o de 12 meses tras la última dosis de rituximab, lo que dure más. En la sección 9.2.5 se definen los métodos anticonceptivos altamente eficaces. 10. Los hombres deben aceptar no realizar donaciones de esperma durante el estudio y durante un periodo de 90 días tras la última dosis de idelalisib, de 6 meses tras la última dosis de bendamustina, o de 12 meses tras la última dosis de rituximab, lo que dure más. Por favor revisar el protocolo para todos los criterios.

Criterios de Exclusión

1. Linfoma o leucemia del SNC conocidos. 2. Leucemia prolinfocítica conocida o antecedentes conocidos o sospechas de síndrome de Richter en la actualidad. 3. AHAI o PTI no controladas, definidas como disminución de la hemoglobina o del recuento plaquetario secundario a destrucción autoinmune dentro del periodo de selección o necesidad de dosis altas de esteroides (>20 mg diarios de prednisona o equivalente). 4. Exposición previa a un inhibidor de BCL-2 (p. ej., venetoclax/ABT-199) o a un inhibidor de BCR (p. ej., inhibidores de Btk o inhibidores de PI3K). 5. Sujetos que hayan recibido algún tipo de quimioterapia, tratamiento de radiación con haz externo, anticuerpos antineoplásicos o fármaco en investigación en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio. 6. Uso de corticosteroides >20 mg diarios de prednisona equivalente en la semana anterior a la primera dosis del fármaco del estudio, excepto según lo indicado para otras afecciones médicas como esteroides inhalados para el asma, uso de esteroides tópicos o como medicación previa para la administración del fármaco del estudio o como medio de contraste. Por ejemplo, se excluye a los sujetos que requieran esteroides a dosis diarias >20 mg de exposición sistémica equivalente a prednisona al día, o a los que se les administren esteroides para el control de la leucemia o la reducción del recuento de leucocitos. 7. Terapia previa de anticuerpos conjugados con toxinas o radioterapia. 8. Trasplante previo de células madre alógenas o trasplante autólogo previo en los 6 meses previos a la primera dosis del/de los fármaco(s) del estudio o presencia de enfermedad de injerto contra huésped o administración de tratamiento para la enfermedad de injerto contra huésped. 9. Procedimiento de cirugía mayor en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio. 10. Antecedentes de neoplasia maligna, excepto los siguientes casos: a. Neoplasia maligna tratada con intención curativa y sin evidencia de enfermedad activa presente durante más de 2 años antes de la selección y que parece tener bajo riesgo de recurrencia según el médico que trata al sujeto. b. Lentigo maligno tratado adecuadamente sin evidencia actual de enfermedad o cáncer de piel no melanomatoso controlado adecuadamente. c. Carcinoma in situ tratado adecuadamente y sin evidencia de enfermedad actual. 11. Enfermedad cardiovascular significativa, como arritmias no controladas o sintomáticas no tratadas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los 6 meses previos a la selección, o cualquier enfermedad cardíaca de clase 3 o 4 según la definición de la clasificación funcional de la New York Heart Association o intervalo QT corregido (QTc) >480 ms (calculado usando la fórmula de Fridericia: QT/RR0,33) en la selección. 12. Síndrome de malabsorción, enfermedad que afecta de forma significativa a la función gastrointestinal, o resección del estómago, o resección extensa del intestino delgado que es probable que afecte a la absorción, enfermedad inflamatoria intestinal sintomática, u obstrucción intestinal parcial o completa, o restricciones gástricas y cirugía bariátrica, como derivación gástrica. 13. Sujetos que hayan recibido una vacunación con virus vivos en los 28 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio. 14. Antecedentes conocidos de infección por el VIH o cualquier infección sistémica activa no controlada (p. ej., bacteriana, vírica o fúngica). En los centros de Alemania:

infección activa por VIH (seropositividad para anticuerpos contra el HIV-1 o HIV-2 y, si es positivo, reactividad contra el antígeno p24 específico del VIH). 15. Infección activa por CMV (viremia activa demostrada por resultado positivo de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para ADN de CMV). 16. Estado serológico que refleje infección activa por hepatitis B o C. a. Los sujetos positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc) y negativos para el antígeno de superficie deberán tener un resultado negativo en la PCR antes de la aleatorización. b. Los sujetos positivos para el anticuerpo de la hepatitis C deberán tener un resultado negativo en la PCR antes de la aleatorización. 17. Lesión hepática inducida por fármacos en curso, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, obstrucción extrahepática causada por colelitiasis en curso, cirrosis hepática o hipertensión portal. 18. Antecedentes de neumonitis inducida por fármacos o en curso. 19. Antecedentes de reacciones alérgicas graves, incluidas anafilaxia y necrólisis epidérmica tóxica. 20. Antecedentes de ictus o de hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la primera dosis del fármaco del estudio. 21. Antecedentes de diátesis hemorrágica (p. ej., hemofilia, enfermedad de von Willebrand). Por favor consultar el protocolo para todos los criterios.

Calendario

(Última actualización: 13/11/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
27/10/2016	14/02/2017	20/03/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
12/12/2017	No aportado	No aportado	09/01/2023	No aportado

Promotor

Acerta Pharma BV Holanda

Kloosterstraat 9 5349 AB Oss

Contact Person

Acerta Pharma - Medical Director

+34 900 811 335

p.patel@acerta-pharma.com

Monetary support: Acerta Pharma|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Centros

Cerrado (07/08/2018)

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA

Madrid

MADRID

Servico de Hematología

Cerrado (23/01/2018)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Cerrado (01/09/2023)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Servico de Hematología

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Departamento de Hematologia

Cerrado (17/07/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematologia

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Medicamentos

Acalabrutinib
Cápsula dura

-
Principios Activos: ACALABRUTINIB|

Experimental

Levact® (bendamustine hydrochloride), powder for concentrate for infusion
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-
Principios Activos: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparador

MabThera® (rituximab) 500 mg
Concentrado para solución para perfusión

-
Principios Activos: RITUXIMAB|

Comparador

Zydelig® (idelalisib) 100 mg
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: IDELALISIB|

Comparador

Bendamustine hydrochloride Accord 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-
Principios Activos: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparador

Zydelig® (idelalisib) 150 mg
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: IDELALISIB|

Comparador

Tiene resultados

A Clinical trial to compare Acalabrutinib (ACP-196) versus investigator's choice standard treatment with Bendamustine/Rituximab or Idelalisib/Rituximab alone in patients with with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	306
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacodynamics, pharmacogenomics	NO

Information

Identifier
2015-004454-17

Protocol Code
ACE-CL-309

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Chronic Leukemia

Scientific Title
A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator¿s Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

Rationale

Chronic Lymphocytic Leukemia is a type of cancer in which the bone marrow makes too many lymphocytes (a type of white blood cell) and predominantly affects the older population. All cells in the body receive signals to grow and survive, but sometimes these signals get out of control, causing too many white blood cells to grow. When this growth of white blood cells gets out of control, cancers like chronic lymphocytic leukemia can develop.
The treatment of chronic lymphocytic leukemia has progressed significantly over the previous decades. Nowadays there are a lot of drugs, like rituximab, bendamustine, etc., that can kill some of the chronic lymphocytic leukemia cells and can help control the disease. Drugs like acalabrutinib and idelalisib block some of the cell functions that cause chronic lymphocytic leukemia to grow and survive and may also help control the disease. Newer therapies with less toxicity and better responses are still needed to treat cancers like chronic lymphocytic leukemia.
The purpose of this trial is to determine if the experimental drug acalabrutinib is safe and effective in the treatment of CLL in comparison with the approved treatment of rituximab with either idelalisib or bendamustine.

Main Objective

To evaluate the efficacy of acalabrutinib monotherapy (Arm A) compared with idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab (Arm B) based on Independent Review Committee (IRC) assessment of progression-free survival (PFS) per International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 criteria (Hallek 2008) with incorporation of the clarification for treatment-related lymphocytosis (Cheson 2012)—hereafter referred to as IWCLL 2008 criteria in subjects with relapsed/ or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Primary Endpoints

The primary endpoint of the study is PFS (defined as the time from randomization until disease progression or death from any cause) as assessed by the IRC per IWCLL 2008 criteria.

Temporary moments of secondary assessment

Estimated 48 months

Secondary Objective

To evaluate Arm A (acalabrutinib) compared with Arm B (idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab) in terms of:
• Investigator (INV)-assessed PFS per IWCLL 2008 criteria.
• INV- and IRC-assessed overall response rate (ORR) per IWCLL 2008 criteria.
• Overall survival (OS).
• Patient-reported outcomes (PROs) by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT Fatigue) (will no longer be collected as of Amendment 6.0).
• INV- and IRC-assessed duration of response (DOR).
• Time to next treatment (TTNT).

Secondary Endpoints

• INV-assessed PFS per IWCLL 2008 criteria.
• INV-assessed ORR (defined as the proportion of patients who achieve a best response of complete remission [CR], complete remission with incomplete bone marrow recovery [CRi], nodular partial remission [nPR], or partial remission [PR]) per IWCLL 2008 criteria.
• IRC-assessed ORR per IWCLL 2008 criteria.
• OS (defined as the time from randomization to the date of death due to any cause)
• PROs as measured by change in scores from baseline to each assessment in the FACIT-Fatigue (will no longer be collected as of Amendment 6.0). • INV- and IRC-assessed DOR (defined as the time from the first documentation of objective response to the earlier time of disease progression [assessed by the IRC per IWCLL 2008 criteria] or death from any cause)
• TTNT (defined as the time from randomization to institution of nonprotocol-specified treatment for CLL)

Temporary moments of secondary assessment

Estimated 48 months

Inclusion criteria

1. Men and women >= 18 years of age. 2. ECOG performance status of 0 to 2. 3. Diagnosis of CLL that meets published diagnostic criteria (Hallek 2008): a. Monoclonal B-cells (either kappa or lambda light chain restricted) that are clonally co-expressing >= 1 B-cell marker (CD19, CD20, or CD23) and CD5. b. Prolymphocytes may comprise <= 55% of blood lymphocytes. c. Presence of >= 5 x 109 B lymphocytes/L (5000 µL) in the peripheral blood (at any point since initial diagnosis). 4.Must have documented CD20-positive CLL. 5.Active disease meeting >= 1 of the following IWCLL 2008 criteria for requiring treatment: a. Evidence of progressive marrow failure as manifested by the development of, or worsening of, anemia (hemoglobin < 10 g/dL) and/or thrombocytopenia (platelets < 100,000/L). b. Massive (i.e., >= 6 cm below the left costal margin), progressive, or symptomatic splenomegaly. c. Massive nodes (i.e., >= 10 cm in the longest diameter), progressive, or symptomatic lymphadenopathy. d. Progressive lymphocytosis with an increase of > 50% over a 2-month period or a LDT of < 6 months. LDT may be obtained by linear regression extrapolation of ALC obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2 to 3 months. In subjects with initial blood lymphocyte counts of < 30 x 109/L (30,000/L), LDT should not be used as a single parameter to define indication for treatment. In addition, factors contributing to lymphocytosis or lymphadenopathy other than CLL (e.g., infections) should be excluded. e. Autoimmune anemia and/or thrombocytopenia that is poorly responsive to standard therapy. f. Constitutional symptoms documented in the subject's chart with supportive objective measures, as appropriate, defined as >= 1 of the following disease- related symptoms or signs: i. Unintentional weight loss >= 10% within the previous 6 months before screening. ii. Significant fatigue (ECOG performance score 2; inability to work or perform usual activities). iii. Fevers higher than 100.5°F or 38.0°C for >= 2 weeks before screening without evidence of infection. iv. Night sweats for > 1 month before screening without evidence of infection. 6. Meet the following laboratory parameters: a. Absolute neutrophil count (ANC) >= 750 cells/L (0.75 x 109/L), or >= 500 cells/L (0.50 x 109/L) in subjects with documented bone marrow involvement, and independent of growth factor support 7 days before assessment. b. Platelet count >= 50,000 cells/L (50 x 109/L), or >= 30,000 cells/L (30 x 109/L) in subjects with documented bone marrow involvement, and without transfusion support 7 days before assessment. Subjects with transfusion-dependent thrombocytopenia are excluded. If an Investigator has chosen bendamustine/rituximab as the Arm B treatment, platelets must be >= 75,000 cells/L (75 x 109/L). c. Serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) <= 2.0 x upper limit of normal (ULN). d. Total bilirubin <= 1.5 x ULN. e. Estimated creatinine clearance of >= 30 mL/min, calculated using the formula of Cockcroft and Gault [(140-Age) • Mass (kg)/(72 • creatinine mg/dL); multiply by 0.85 if female]. 7.Must have received >= 1 prior systemic therapies for CLL. Note: Single-agent steroids or localized radiation are not considered a prior line of therapy. If a single- agent anti-CD20 antibody was previously administered, subjects must have received >= 2 doses. 8.Women who are sexually active and can bear children must agree to use highly effective forms of contraception while on the study and for 2 days after the last dose of acalabrutinib, 90 days after the last dose of idelalisib, 6 months after the last dose of bendamustine, or 12 months after the last dose of

rituximab, whichever is longer. Highly effective forms of contraception are defined in Section 9.2.5. 9. Men who are sexually active and can beget children must agree to use highly effective forms of contraception during the study and for 90 days after the last dose of idelalisib, 6 months after the last dose of bendamustine, or 12 months after the last dose of rituximab, whichever is longer. Highly effective forms of contraception are defined in Section 9.2.5. 10.Men must agree to refrain from sperm donation during the study and for 90 days after the last dose of idelalisib, 6 months after the last dose of bendamustine, or 12 months after the last dose of rituximab, whichever is longer. 11.Willing and able to participate in all required evaluations and procedures in this study protocol, including swallowing capsules without difficulty. 12.Ability to understand the purpose and risks of the study and provide signed and dated informed consent and authorization to use protected health information (in accordance with national and local patient privacy regulations).

Exclusion criteria

1.Known CNS lymphoma or leukemia. 2.Known prolymphocytic leukemia or history of, or currently suspected, Richter's syndrome. 3.Uncontrolled AIHA or ITP defined as declining hemoglobin or platelet count secondary to autoimmune destruction within the screening period or requirement for high doses of steroids (> 20 mg daily of prednisone or equivalent). 4.Prior exposure to a BCL-2 inhibitor (e.g., venetoclax/ABT-199) or a BCR inhibitor (e.g, Btk inhibitors or PI3K inhibitors). 5.Received any chemotherapy, external beam radiation therapy, anticancer antibodies, or investigational drug within 30 days before first dose of study drug. 6.Corticosteroid use > 20 mg daily prednisone equivalent within 1 week before first dose of study drug, except as indicated for other medical conditions such as inhaled steroid for asthma, topical steroid use, or as premedication for admin of study drug or contrast. For example, subjects requiring steroids at daily doses > 20 mg prednisone equivalent systemic exposure daily, or those who are administered steroids for leukemia control or white blood cell count lowering are excluded. 7.Prior radio- or toxin-conjugated antibody therapy. 8.Prior allogeneic stem cell transplant or prior autologous transplant within 6 months of first dose of study drug(s) or presence of graft-vs-host disease or receiving treatment for graft-vs-host disease. 9.Major surgical procedure within 30 days of first dose of study drug. 10.History of prior malignancy except for the following: a. Malignancy treated with curative intent and with no evidence of active disease present for more than 2 years before screening and felt to be at low risk for recurrence by treating physician. b. Adequately treated lentigo maligna melanoma without current evidence of disease or adequately controlled nonmelanomatous skin cancer. c. Adequately treated carcinoma in situ without current evidence of disease. 11.Significant cardiovascular disease such as uncontrolled or untreated symptomatic arrhythmias, congestive heart failure, or myocardial infarction within 6 months of screening, or any Class 3 or 4 cardiac disease as defined by the New York Heart Association Functional Classification, or corrected QT interval (QTc) > 480 msec (calculated using Fridericia's formula: QT/RR0.33) at screening. 12.Malabsorption syndrome, disease significantly affecting gastrointestinal function, or resection of the stomach, or extensive small bowel resection that is likely to affect absorption, symptomatic inflammatory bowel disease, or partial or complete bowel obstruction, or gastric restrictions and bariatric surgery, such as gastric bypass 13.Received a live virus vaccination within 28 days of first dose of study drug. 14.Known history of infection with HIV or any uncontrolled active systemic infection (e. g, bacterial, viral or fungal). For sites in Germany: active HIV infection(seropositivity for HIV-1 or HIV-2 antibodies, and if positive, reactivity against the HIV specific p24 antigen). 15.Active CMV infection (active viremia as evidenced by positive polymerase chain reaction [PCR] result for CMV DNA). 16.Serologic status reflecting active hepatitis B or C infection. a. Subjects who are hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive and who are surface antigen negative will need to have a negative PCR result before randomization. b.Subjects who are hepatitis C antibody positive will need to have a negative PCR result before randomization. 17.Ongoing, drug-induced liver injury, alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, ongoing extrahepatic obstruction caused by cholelithiasis, cirrhosis of the liver, or portal hypertension. 18.History of or ongoing drug-induced pneumonitis. 19.History of serious allergic reactions including anaphylaxis and toxic epidermal necrolysis. 20.History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months before first dose of study drug. 21.History of bleeding diathesis (e.g, hemophilia, von Willebrand disease). 22.Requires or receiving anticoagulation with warfarin or equivalent vitamin K antagonists (e.g, phenprocoumon) within 7 days of first dose of study drug. 23.Presence of a gastrointestinal ulcer diagnosed by endoscopy within 3 months before screening. 24.Requires treatment with a strong CYP3A inhibitor/inducer. 25.Requires treatment with proton-pump inhibitors (e.g, omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, rabeprazole, or pantoprazole). Subjects receiving proton-pump inhibitors who switch to H2-receptor antagonists or antacids are eligible for enrollment to this study. 26.Breast feeding or pregnant. 27.Concurrent participation in another therapeutic clinical trial. 28.Prothrombin

time/international normalized ratio (INR) or activated partial thromboplastin time (aPTT; in the absence of a Lupus anticoagulant) > 2.0 x ULN. 29. History of confirmed progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Calendar

(Last Update: 13/11/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
27/10/2016	14/02/2017	20/03/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
12/12/2017	Not aported	Not aported	09/01/2023	Not aported

Sponsor

Acerta Pharma BV Holanda

Kloosterstraat 9 5349 AB Oss

Contact Person

Acerta Pharma - Medical Director

+34 900 811 335

p.patel@acerta-pharma.com

Monetary support: Acerta Pharma|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Sites

Closed (07/08/2018)

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA

Madrid

MADRID

Servico de Hematología

Closed (23/01/2018)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Closed (01/09/2023)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Servico de Hematología

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Departamento de Hematologia

Closed (17/07/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematologia

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Servicio de Hematología

Closed (01/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematologia

Medication

Acalabrutinib
Cápsula dura

-

Active Principles: ACALABRUTINIB|

Experimental

Levact® (bendamustine hydrochloride), powder for concentrate for infusion
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparator

MabThera® (rituximab) 500 mg
Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: RITUXIMAB|

Comparator

Zydelig® (idelalisib) 100 mg
Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: IDELALISIB|

Comparator

Bendamustine hydrochloride Accord 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE|

Comparator

Zydelig® (idelalisib) 150 mg
Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: IDELALISIB|

Comparator

Has results