

Estudio PCI-32765 (ibrutinib), en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona en sujetos con linfoma no-Hodgkin indolente previamente tratado

Estado
EC Finalizado

Tipo de Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)

Género
Ambos

Fases
Fase III

Participantes esperados
400

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
seguridad, eficacia, farmacocinética

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2013-003093-27

Cod. Protocolo
PCI-32765FLR3001

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]

Enfermedad investigada
Cancer de sangre

Título Científico
Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, del inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, PCI-32765 (ibrutinib), en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) en sujetos con linfoma no-Hodgkin indolente (LNHi) previamente

tratado

Justificación

Estudio aleatorizado (los pacientes se asignan al grupo de tratamiento al azar), doble ciego (los pacientes y el personal del estudio no conocerán la identidad del tratamiento del estudio), controlado con placebo (sustancia inactiva que se compara con un fármaco para comprobar si el fármaco tiene un efecto real en un ensayo clínico) en aproximadamente 400 pacientes adultos con linfoma folicular o linfoma de la zona marginal. El estudio constará de las siguientes fases: selección, tratamiento y seguimiento posterior al tratamiento. Los sujetos elegibles serán asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 al grupo de tratamiento A (quimioterapia de base + placebo) o al grupo de tratamiento B (quimioterapia de base + 560 mg de ibrutinib). Todos los sujetos recibirán 6 ciclos de quimioinmunoterapia de base con BR o con R-CHOP en combinación con placebo (grupo A) o con ibrutinib (grupo B). El tratamiento de base se elegirá dependiendo del tratamiento previo y de la función cardíaca. Cuando finalice la administración del tratamiento de base, se continuará con el tratamiento con el fármaco del estudio (ibrutinib o placebo) hasta que se produzca la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o el final del estudio. La evaluación de la respuesta y la progresión del tumor se realizarán según los Criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. Se recogerán muestras seriadas de farmacocinética (para estudiar qué hace el fármaco en el organismo) y se valorará la seguridad a lo largo del estudio.

Objetivo Principal

El objetivo principal es evaluar si la adición de ibrutinib a bendamustina y rituximab (BR) y en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) prolonga la supervivencia libre de evento (SLE) en comparación con solo BR o R-CHOP en sujetos con linfoma no-Hodgkin indolente (LNHi) previamente tratado.

Variables de Evaluación Primaria

Supervivencia libre de progresión

Momentos temporales de evaluación primaria

Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

Objetivo Secundario

Los objetivos secundarios consisten en comparar los siguientes parámetros entre los grupos de tratamiento:

?supervivencia global (SG)

?tasa de respuestas completas (RC)

?tasa de respuestas globales (TRG, RC+RP)

?duración de la respuesta (DR)

?síntomas y problemas del linfoma comunicados por el paciente, determinados mediante la subescala Lym de la Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-Linfoma (FACT-Lym).

?seguridad del ibrutinib cuando se combina con BR o con R-CHOP

Variables de Evaluación Secundaria

Supervivencia global.

1/Supervivencia global

2/Tasa de respuesta completa

3/Tasa de respuesta global

4/Duración de la respuesta

5/ Pacientes que informen de cambios en los síntomas del linfoma determinados mediante la subescala Lym de la Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-Linfoma (FACT-Lym).

6/Número de participantes afectados por eventos adversos según los órganos y sistemas MedDRA (SOC) y el término preferido (PT)

Momentos temporales de evaluación secundaria

1/ Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

2/ Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

3/ Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

4/ Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

5/ Hasta aproximadamente 7 años después de que el primer participante sea randomizado.

6/ Hasta 30 días después de la última dosis de la medicación del estudio.

Criterios de Inclusión

-Diagnóstico de LNHel de linfocitos B con confirmación histológica, cuyo subtipo histológico esté limitado a linfoma folicular o linfoma de la zona marginal -Como mínimo un tratamiento previo basado en una pauta de quimioterapia combinada con un anticuerpo anti-CD20

-Enfermedad que haya recaído o que fuera resistente después de la quimioinmunoterapia anterior

-Al menos un foco mensurable de enfermedad según los Criterios revisados de respuesta en el linfoma maligno (Cheson 2007)

-Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1.

-Los valores hematológicos deben estar dentro de los límites definidos en el protocolo.

-Comprometerse a usar métodos anticonceptivos eficaces definidos en el protocolo.

-Los varones también deberán comprometerse a no donar semen durante el estudio después de la última dosis de bendamustina, 12 meses después de la última dosis de rituximab o 3 meses después de la última dosis de la medicación del estudio, lo que suceda más tarde.

-Las mujeres en edad fértil deben obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero u orina en el momento de la selección.

Criterios de Exclusión

-Tratamiento previo de acuerdo a los criterios definidos en el Protocolo

- Incapacidad para recibir quimioterapia de base debido al tratamiento previo y a la función cardíaca

-Linfoma del SNC conocido.

-Diagnóstico o tratamiento de un tumor maligno distinto del LNHel

- Antecedentes de ictus o de hemorragia intracraneal en los 6 meses anteriores a la aleatorización

- Necesidad de anticoagulación con warfarina o antagonistas de la vitamina K equivalentes o de tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 - Enfermedades cardiovasculares clínicamente importantes

- Cualquier enfermedad, proceso médico o disfunción orgánica potencialmente mortal que, en opinión del investigador, pueda comprometer la seguridad del sujeto, interferir en la absorción o el metabolismo de las cápsulas

de ibrutinib o suponer un riesgo excesivo para los resultados del estudio.
-Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Calendario

(Última actualización: 18/07/2024)

Autorización 31/01/2014	Inicio de Ensayo 27/03/2014	Inclusión Primer Paciente 08/05/2014	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
Fin de reclutamiento 05/11/2015	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España 16/12/2022	Fin del ensayo global 21/06/2023

Promotor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Global Clinical Operations

+34 661251108

+34 91 722 86 28

SBrandim@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIM Área de Salud de Salamanca

Pº San Vicente nº 55-182 37007 Salamanca

comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

923291100

Centros

Cerrado (05/05/2017)	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN MADRID MADRID Servicio de Hematología
Cerrado (25/08/2023)	HOSPITAL QUIRÓN MADRID POZUELO DE ALARCÓN MADRID Servicio de Hematología
Cerrado (25/07/2023)	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL MADRID MADRID Servicio de Hematología
Cerrado (10/07/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON BARCELONA BARCELONA Servicio de Hematología
Cerrado (12/09/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA SALAMANCA SALAMANCA Servicio de Hematología
Cerrado (26/07/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ MADRID MADRID Servicio de Hematología
Cerrado (13/06/2016)	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE MADRID MADRID Servicio de Hematología

Medicamentos

Ibrutinib
Cápsula*

Principios Activos: Ibrutinib|

Experimental

Tiene resultados

A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients with Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma

State
Finished CT

Type of participants
Population especially vulnerable , Patient

Age Ranges
Older than 64 , Adults (18-64 years)

Gender
Both

Phases
Phase III

Expected Participants
400

Results
Has results

Low level of intervention
No

Rare disease
Yes

Geographic coverage
National multicenter, International multicenter

Areas of the study
safety, effectiveness, pharmacokinetics

Advanced therapy
NO

Information

Identifier
2013-003093-27

Protocol Code
PCI-32765FLR3001

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]

Investigated Disease
Blood cancer

Scientific Title
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects with Previously Treated Indolent Non-Hodgkin

Lymphoma (iNHL)

Rationale

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of PCI-32765 (ibrutinib) administered in combination with either bendamustine and rituximab (BR) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in adult patients with previously treated indolent Non-Hodgkin lymphoma.

This is a randomized (individuals assigned to study treatment by chance), double-blind (individuals and study personnel will not know the identity of study treatments), placebo (an inactive substance that is compared with a drug to test whether the drug has a real effect

in a clinical trial)-controlled study in approximately 400 adult patients with follicular lymphoma or marginal zone lymphoma. The study will include the following phases: screening, treatment, and a posttreatment follow-up. Eligible patients will be randomly assigned in a 1:1 ratio to either treatment Arm A (background immune-chemotherapy + placebo) or treatment Arm B (background immunechemotherapy + 560 mg of ibrutinib). All participants will receive 6 cycles of background immune-chemotherapy with either BR or RCHOP in combination with either placebo (Arm A) or ibrutinib (Arm B). Selection of background immune-chemotherapy will be based on prior treatment history and cardiac function. After completion of background immune-chemotherapy, study drug (ibrutinib or placebo) will continue until disease progression, unacceptable toxicity, or study end. Assessment of tumor response and progression will be conducted in accordance with the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. Serial pharmacokinetic (study of what a drug does to the body) blood samples will be collected. Safety will be assessed throughout the study.

Main Objective

The primary objective of this study is to evaluate whether the addition of ibrutinib to bendamustine and rituximab (BR) combination or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) combination will result in prolongation of PFS compared with either BR or R-CHOP alone in subjects with previously treated iNHL (FL or MZL).

Primary Endpoints

Progression-free survival

Temporary moments of secondary assessment

Up to approximately 7 years after the first participant is randomized

Secondary Objective

The secondary objectives are to compare treatment groups in terms of the following:

? overall survival (OS)

? complete response rate (CR)

? overall response rate ORR (CR+PR)

? duration of response (DOR)

? patient-reported lymphoma symptoms and concerns as measured by the Lym subscale of the Functional

Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)
? safety of ibrutinib when combined with BR or R-CHOP

Secondary Endpoints

- Overall survival
- 1/ Overall survival
 - 2/ Complete response rate
 - 3/ Overall response rate
 - 4/ Duration of response
 - 5/ Participants with change in patient-reported lymphoma symptoms and concerns as measured by the Lym subscale of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)
 - 6/ Number of participants affected by adverse events by MedDRA system organ class (SOC) and Preferred term (PT)
-

Temporary moments of secondary assessment

- 1/ Up to approximately 7 years after the first participant is randomized
 - 2/ Up to approximately 7 years after the first participant is randomized
 - 3/ Up to approximately 7 years after the first participant is randomized
 - 4/ Up to approximately 7 years after the first participant is randomized
 - 5/ Up to approximately 7 years after the first participant is randomized
 - 6/ Up to 30 days after the last dose of study medication
-

Inclusion criteria

- Histologically confirmed diagnosis of B-cell indolent Non-Hodgkin lymphoma with histological subtype limited to follicular lymphoma or marginal zone lymphoma - At least 1 prior treatment with a CD20 antibody combination chemotherapy regimen - Disease that has relapsed or was refractory after prior chemoimmunotherapy - At least 1 measurable site of disease according to Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007 - Eastern Cooperative Oncology Group performance status grade 0 or 1 - Laboratory values within protocol-defined parameters - Agrees to protocol-defined use of effective contraception - Men must agree not to donate sperm during and after the study for 6 months after the last dose of bendamustine, 12 months after the last dose of rituximab, or 3 months after the last dose of study medication, whichever is later - Women of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test at screening

Exclusion criteria

-Prior treatment according to protocol-defined criteria -Unable to receive background chemotherapy based on prior treatment history and cardiac function -Known central nervous system lymphoma -Diagnosed or treated for malignancy other than indolent Non-Hodgkin lymphoma -History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months prior to randomization -Requires anticoagulation with warfarin or equivalent Vitamin K antagonists or treatment with strong CYP3A4/5 inhibitors -Clinically significant cardiovascular disease -Known history of human immunodeficiency virus or active infection with hepatitis C or B or any uncontrolled active systemic infection requiring intravenous antibiotics -Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction which, in the investigator's opinion, could compromise the participant's safety, interfere with the absorption or metabolism of ibrutinib capsules,

or put the study outcomes at undue risk -Women who are pregnant or breastfeeding

Calendar

(Last Update: 18/07/2024)

Authorization 31/01/2014	Start of Trial 27/03/2014	First patient inclusion 08/05/2014	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment 05/11/2015	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) 16/12/2022	Trial end (Global) 21/06/2023

Sponsor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Global Clinical Operations

+34 661251108

+34 91 722 86 28

SBrandim@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIM Área de Salud de Salamanca

Pº San Vicente nº 55-182 37007 Salamanca

comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

923291100

Sites

Closed (05/05/2017)	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN MADRID MADRID Servicio de Hematología
Closed (25/08/2023)	HOSPITAL QUIRÓN MADRID POZUELO DE ALARCÓN MADRID Servicio de Hematología
Closed (25/07/2023)	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL MADRID MADRID Servicio de Hematología
Closed (10/07/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON BARCELONA BARCELONA Servicio de Hematología
Closed (12/09/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA SALAMANCA SALAMANCA Servicio de Hematología
Closed (26/07/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ MADRID MADRID Servicio de Hematología
Closed (13/06/2016)	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE MADRID MADRID Servicio de Hematología

Medication

Ibrutinib Cápsula*	
...	
Active Principles: Ibrutinib	Experimental

Has results