Estudio abierto de extensión en pacientes de 65 años o mayores con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) que participaron en el estudio PCYC-1115-CA (Ibrutinib frente a clorambucilo)

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Pacientes	No aportado
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	272
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia	NO

Información

Identificador
2012-003968-44

Cod. Protocolo
PCYC-1116-CA

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Leucemia (LLC) o Linfoma (LLP)

Título Científico
Estudio abierto de extensión en pacientes de 65 años o mayores con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) que participaron en el estudio PCYC-1115-CA (PCI-32765 frente a clorambucilo)

Justificación

Este estudio es sólo para pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) que previamente han participado en otro estudio conocido con el nombre de PCYC-1115-CA. Este es un estudio de extensión que se llama PCYC-1116-CA. La finalidad de este estudio de extensión es facilitar a los sujetos que han participado anteriormente en el estudio PCYC 1115 CA el acceso a este estudio de extensión, en el cual se continuará con el tratamiento con el fármaco en investigación (PCI 32765) o con un tratamiento alternativo, y se hará un seguimiento. El fármaco del estudio es experimental (en investigación), cuyo mecanismo de acción es ser un inhibidor de la cinasa. Las cinasas son proteínas que se encuentran en el interior de las células, ayudándolas a que vivan y se desarrollen. Se considera que el fármaco del estudio bloquea una cinasa que favorece la supervivencia y desarrollo de las células cancerosas de la sangre. Al bloquearla, es posible que el fármaco del estudio mate las células cancerosas o detenga su crecimiento.
El estudio de extensión servirá específicamente para: ? determinar si el tratamiento del estudio recibido en el estudio PCYC 1115 CA es eficaz para el control del cáncer
? facilitar tratamiento continuado con PCI 32765 y un seguimiento de seguridad, a los pacientes que recibieran PCI 32765 en el estudio PCYC 1115 CA y su enfermedad no hubiese empeorado en el momento de finalización del estudio
? determinar la respuesta al tratamiento recibido y seguir controlando el estado de salud de los pacientes, en el caso de que la enfermedad empeorase durante el estudio PCYC 1115 CA
?determinar el estado de salud de todos los sujetos que participaron en el estudio PCYC 1115 CA

Objetivo Principal

* Controlar la supervivencia sin progresión (SSP).
* Continuar el tratamiento y la evaluación de la seguridad de los pacientes aleatorizados al grupo B (ibrutinib) en el estudio PCYC-1115-CA (estudio inicial) que no hayan presentado progresión en el momento de la cancelación del estudio inicial.
* Hacer un seguimiento de la evolución a largo plazo de los pacientes.
* Determinar la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR), la SSP y la supervivencia global (SG), así como el tiempo hasta el siguiente tratamiento.
* Cumplir los requisitos de seguimiento a largo plazo de los pacientes aleatorizados tras la cancelación del estudio inicial, incluida la SG.

Variables de Evaluación Primaria

* SSP con el tratamiento de primera línea.
* SSP tras el comienzo de un tratamiento antineoplásico posterior (SSP2). * Supervivencia global.
* Tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento.
* TRG y DR.
* Seguridad determinada mediante todos los acontecimientos adversos (AA) y los acontecimientos adversos graves (AAG).
* Evolución de la enfermedad tras el cese del tratamiento con ibrutinib después de lograr una remisión con enfermedad residual mínima (ERM) negativa en los pacientes que reciban ibrutinib como tratamiento de segunda línea.

Momentos temporales de evaluación primaria

Medidas de evaluación de la enfermedad recogidas hasta 25 ciclos después del inicio del ttro en pacientes tomando Clorambucil en el estudio inicial. Estas evaluaciones se realizarán el día 1 de cada 4 ciclos (pej. Ciclo 13, 17, 21, 25

contando desde el ciclo 1 día 1 del estudio de extensión); empezando desde el ciclo 30 en adelante, estas evaluaciones se realizarán cada 6 ciclos hasta progresión de la enfermedad o se cierra el estudio.
Las medidas de evaluación de enfermedad recogidas hasta 25 ciclos después del comienzo del ttro en pacientes que toman ibrutininb en el estudio inicial. Las evaluaciones del estudio ocurren el día 1 de cada 4º ciclo; a partir del Ciclo 30 en adelante, la evaluación se produce cada 12 ciclos hasta que el paciente experimenta PD o se cierra el estudio.

Objetivo Secundario

No aplica

Variables de Evaluación Secundaria

No aplica

Momentos temporales de evaluación secundaria

No aplica

Criterios de Inclusión

1. Aleatorización en el estudio inicial, PCYC-1115-CA. 2. Consentimiento informado para el estudio PCYC-1116-CA. 3. PE confirmada por el CRI en el estudio inicial o cancelación del estudio inicial. Para poder recibir ibrutinib de segunda línea, los pacientes tendrán que cumplir todos los criterios siguientes: 1. Progresión de la enfermedad confirmada por el CRI en el estudio inicial (PCYC-1115-CA) o, en los pacientes que no hayan presentado progresión en el estudio inicial, progresión de la enfermedad determinada por el investigador en el estudio de extensión (PCYC-1116-CA). 2. Haber recibido al menos 3 ciclos de tratamiento con clorambucilo. 3. Motivo definido por el protocolo documentado de suspensión del tratamiento con clorambucilo: -Ausencia de indicios de respuesta en los parámetros de enfermedad evaluados radiológicamente en el ciclo 5 en comparación con el momento basal, ausencia de respuesta adicional (definida como la incapacidad de lograr al menos una RP o una meseta de respuesta sin mejoría adicional de los parámetros de enfermedad) tras un mínimo de 6 ciclos, intolerancia del tratamiento (situación definida por la reaparición de toxicidad de grado 3, como mínimo, a pesar de las reducciones pertinentes de la dosis y del tratamiento sintomático óptimo) o tratamiento máximo con 12 ciclos de clorambucilo. 4. Mantenimiento de una función orgánica adecuada, del estado funcional y de otros criterios, con arreglo a lo siguiente: -Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 2. -Función hematológica adecuada, definida como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >=0,75 x 109/l (independiente del apoyo con factores de crecimiento en los 7 días previos) y un recuento de plaquetas >=30 x 109/l (independiente del apoyo con transfusiones o factores de crecimiento en los 7 días precedentes). -Función hepática adecuada, definida como unos valores de aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) < 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y de bilirrubina total <=1,5 veces el LSN (excepto si se debe al síndrome de Gilbert). -Función renal adecuada, definida como una filtración glomerular estimada >=30 ml/min según la ecuación de Cockcroft Gault. -Los pacientes tienen que haberse recuperado de toxicidades agudas causadas por quimioterapia previa, radioterapia, fármacos en investigación o tratamientos experimentales (las toxicidades no hematológicas tienen que haber mejorado hasta un grado <=2 de los CTCAE del NCI [versión 4.0]) antes de recibir ibrutinib como siguiente línea de tratamiento en este estudio. 5. Cumplimiento de al menos uno de los criterios de enfermedad activa con necesidad de tratamiento del IWCLL (Taller internacional sobre la leucemia linfocítica crónica) (Hallek 2008): -Datos de insuficiencia medular progresiva, manifestada mediante la aparición, o el empeoramiento, de anemia o

trombocitopenia. -Esplenomegalia masiva, progresiva o sintomática. -Ganglios masivos o adenopatías progresivas o sintomáticas. -Linfocitosis progresiva con aumento de más del 50% durante un período de dos meses o tiempo de duplicación de los linfocitos (TDL) de menos de 6 meses. El TDL puede obtenerse mediante extrapolación de regresión lineal de los recuentos absolutos de linfocitos obtenidos a intervalos de 2 semanas durante un período de observación de 2 a 3 meses. En los pacientes con un recuento inicial de linfocitos en sangre <30.000/microlitro no debe emplearse el TDL como único parámetro para definir la indicación de tratamiento. Además, han de excluirse factores que contribuyan a la linfocitosis o las adenopatías aparte de la LLC (por ejemplo, infecciones). -Anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia inmunitaria que responde mal a los corticosteroides u otro tratamiento habitual. -Síntomas constitucionales, definidos como uno o más de los siguientes síntomas o signos relacionados con la enfermedad, documentados en la historia clínica del paciente antes de la aleatorización: o Pérdida de peso involuntaria >10% en los 6 meses previos a la selección. o Astenia significativa (incapacidad para trabajar o realizar las actividades habituales). o Fiebre > 38,0 ºC durante 2 semanas o más antes de la selección sin signos de infección. o Sudores nocturnos durante más de un mes antes de la selección sin indicios de infección. 6. Obtención de la aprobación del promotor para administrar tratamiento de segunda línea con ibrutinib.

Criterios de Exclusión

Para poder recibir ibrutinib de segunda línea, los pacientes no podrán cumplir NINGUNO de los criterios siguientes:
1. Progresión de la enfermedad con afectación del sistema nervioso central (SNC) o transformación en otra histología.
2. Uso expreso de quimioterapia, inmunoterapia o un fármaco en investigación intermedio para tratar la LLC si se administra antes de la fecha de la progresión de la enfermedad confirmada por el CRI.
3. En las 4 semanas anteriores a la administración, radioterapia, intervención de cirugía mayor o recepción de un fármaco en investigación. 4. Necesidad de tratamiento con un inhibidor potente de la enzima CYP3A.
5. Infección sistémica no controlada o necesidad de antibióticos por vía intravenosa (IV).
6. Falta de cumplimiento en el estudio inicial.

Calendario

(Última actualización: 22/03/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
14/02/2013	No aportado	No aportado	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
No aportado	No aportado	No aportado	13/07/2023	No aportado

Promotor

Pharmacyclics, Incorporated Estados Unidos

995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, CA

Contact Person

Pharmacyclics, Incorporated - Medical Monitor

0041 408 215 3770

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Pharmacyclics, Incorporated|

Tipo de promotor: Comercial

Centros

Cerrado (25/10/2023)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (26/10/2023)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/10/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (30/10/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO*

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia y Oncohematología

Cerrado (16/12/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (02/06/2023)

Institut Catala D'oncologia

HOSPITALET DE LLOBREGAT (L´)

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medicamentos

Ibrutinib
Cápsula dura

-

Principios Activos: Ibrutinib|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (Ibrutinib versus Chlorambucil)

State	**Type of participants**	**Age Ranges**
Finished CT	Patient	Not provided
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	272
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	NO

Information

Identifier
2012-003968-44

Protocol Code
PCYC-1116-CA

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Leukemia (CLL) or Lymphoma (SLL)

Scientific Title
An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 versus Chlorambucil)

Rationale

This study is only for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) who previously have participated in other study named as PCYC-1115-CA. This is an extension study named as PCYC-1116-CA. The purpose of this extension study is to provide subjects previously participating in study PCYC-1115-CA access to this extension study for continued investigational drug treatment or alternate treatment and follow-up. The study drug is experimental (under investigation), which the mechanic of action is to be a kinase inhibitor. Kinases are proteins inside cells that help cells live and grow. The study drug is believed to block a kinase that helps blood cancer cells live and grow. By blocking this, it is possible that the study drug will kill cancer cells or stop them from growing.
The extension study will specifically help: ? determine how well the study treatment received in study PCYC-1115-CA controls your cancer
? to provide you continued treatment with PCI-32765 and safety follow up to the patients who received PCI-32765 in study PCYC-1115-CA and their disease had not worsened at the time study PCYC-1115-CA was closed
? determine how the patients responded to the treatment received and to continue to monitor how they are doing, if his/her disease worsened during study PCYC-1115-CA
? determine the health status of all subjects who participated on study PCYC-1115-CA

Main Objective

* To monitor progression-free survival (PFS)
* To continue treatment and safety assessment of patients randomized to Arm B (ibrutinib) in Study PCYC-1115-CA (the parent study) who have not progressed at the time of parent study closure
* To follow patients for long-term outcome
* To capture overall response rate (ORR), duration of response (DOR), PFS, and overall survival (OS), and time to next therapy
* To fulfill long-term follow-up requirements of randomized patients after closure of the parent study, including OS

Primary Endpoints

• PFS on first-line therapy
• PFS after initiation of subsequent anticancer therapy (PFS2)
• Overall survival
• Time to next treatment
• ORR and DOR
* Safety as measured by all AEs and SAEs.
* Disease outcome following cessation of ibrutinib therapy after attainment of minimal residual disease (MRD)-negative remission in those patients receiving ibrutinib as secondline therapy

Temporary moments of secondary assessment

Disease assessment measures collected until 25 cycles after the start of treatment in patients taking chlorambucil in the parent. Study assessments occur on Day 1 of every 4th cycle (i.e Cycles 13, 17, 21, 25 counting from Cycle 1 Day 1 in the parent study); starting from Cycle 30 onwards, the assessment then occur every 6 cycles until patient experiences PD or study is closed by the Sponsor.
Disease assessment measures collected until 25 cycles after the start of treatment in patients taking ibrutininb in the parent. Study assessments occur on Day 1 of every 4th cycle (counting from Cycle 1 Day 1 in the parent study); starting from Cycle 30 onwards, the assessment then occur every 12 cycles (every 12 months for pre-PD follow-up) until patient experiences PD or study is closed by Sponsor.

Secondary Objective

Not applicable

Secondary Endpoints

Not Applicable

Temporary moments of secondary assessment

Not Applicable

Inclusion criteria

1. Randomized in the parent study, PCYC-1115-CA 2. Informed consent for Study PCYC-1116-CA 3. IRC-confirmed PD in the parent study or closure of the parent study To receive second-line ibrutinib, patients must meet all of the following criteria: 1. IRC-confirmed disease progression in the parent study (PCYC-1115-CA), or for patients who did not progress in the parent study, investigator-determined disease progression in the extension study (PCYC-1116-CA) 2. Received at least 3 cycles of chlorambucil therapy 3. Documented, protocol-defined reason for chlorambucil discontinuation: * No evidence of response in radiographically assessed disease parameters at Cycle 5 compared to baseline; no further response (defined as failure to reach at least a PR, or a plateau of response with no further improvement of disease parameters) after at least 6 cycles; could not tolerate treatment (a situation defined by the recurrence of toxicity of at least Grade 3 despite appropriate dose reductions and optimal symptomatic management); or maximum treatment of 12 cycles with chlorambucil 4. Demonstrates continuation of adequate organ function, performance status, and other criteria, as follows: * Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status of 0-2 * Adequate hematologic function, defined as absolute neutrophil count (ANC) >= 0.75 x109/L (independent of growth factor support in the preceding 7 days) and platelet count >= 30 x 109/L (independent of transfusion or growth factor support in the preceding 7 days) * Adequate hepatic function, defined as serum aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) < 2.5 x upper limit of normal (ULN), and total bilirubin <= 1.5 xULN (unless due to Gilbert's syndrome). * Adequate renal function, defined as an estimated glomerular filtration rate >= 30 mL/min using the Cockcroft-Gault equation. *Patients must have recovered from acute toxicities due to prior chemotherapy, radiotherapy, investigational drugs or experimental treatments (non-hematologic toxicities have resolved to a NCI CTCAE [version 4.0] Grade of =<2) prior to receiving next line ibrutinib on this study. 5. Meets at least 1 of the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) criteria for active disease requiring treatment (Hallek 2008): * 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/microL) * Massive (>= 6 cm below the left costal margin), progressive, or symptomatic splenomegaly * Massive nodes (at least 10 cm longest diameter), progressive, or symptomatic lymphadenopathy * Progressive lymphocytosis with an increase of more than 50% over a 2 month period or a lymphocyte doubling time (LDT) of < 6 months. LDT may be obtained by linear regression extrapolation of absolute lymphocyte counts obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2 to 3 months. In patients with initial blood lymphocyte counts of < 30,000/microL, 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 (eg, infections) should be excluded. * Autoimmune hemolytic anemia and/or immune thrombocytopenia (see definitions below) that is poorly responsive to corticosteroids or other standard therapy (Definitions: Autoimmune hemolytic anemia is defined by at least 1 marker of hemolysis [indirect bilirubin above the ULN not due to liver disease, increased lactate dehydrogenase [above ULN] without alternative etiology, or increased absolute reticulocytosis [above ULN] or bone marrow erythropoiesis in the absence of bleeding] AND at least 1 marker of direct or indirect autoimmune mechanism [positive direct antiglobulin for IgG or C3d, cold agglutinins] [Ding 2007]. Autoimmune thrombocytopenia is defined by platelets <= 100,000/microL and increased

megakaryocytes on the bone marrow examination.) * Constitutional symptoms, defined as 1 or more of the following disease-related symptoms or signs, documented in the patient's record prior to randomization: o Unintentional weight loss > 10% within 6 months prior to screening o Significant fatigue (inability to work or perform usual activities) o Fevers > 100.5°F or 38.0°C for 2 or more weeks prior to screening without evidence of infection o Night sweats for more than 1 month prior to screening without evidence of infection 6. Obtained the sponsor´s approval for second-line ibrutinib therapy

Exclusion criteria

To receive second-line ibrutinib, patients must meet NONE of the following criteria:
1. Disease progression involving the central nervous system (CNS) or transformation to another histology
2. Intervening chemotherapy, immunotherapy, or investigational agent specifically to treat CLL if administered before date of IRC confirmed progressive disease.
3. In the 4 weeks before dosing, radiation therapy, major surgery, or receipt of an investigational drug
4. Requirement for treatment with a strong CYP3A inhibitor
5. Uncontrolled systemic infection or requirement for intravenous (IV) antibiotics
6. Noncompliance on the parent study

Calendar

(Last Update: 22/03/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
14/02/2013	Not aported	Not aported	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
Not aported	Not aported	Not aported	13/07/2023	Not aported

Sponsor

Pharmacyclics, Incorporated Estados Unidos

995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, CA

Contact Person

Pharmacyclics, Incorporated - Medical Monitor

0041 408 215 3770

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Pharmacyclics, Incorporated|

Sponsor type: Commercial

Sites

Closed (25/10/2023)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (26/10/2023)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (25/10/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (30/10/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO*

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia y Oncohematología

Closed (16/12/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

Servicio de Hematología

Closed (02/06/2023)

Institut Catala D'oncologia

HOSPITALET DE LLOBREGAT (L´)

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medication

Ibrutinib
Cápsula dura

-

Active Principles: Ibrutinib|

Orphan **Experimental**

Has results