Estudio del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton administrado en combinación con Bendamustina y Rituximab (BR) en pacientes con Linfoma de Células del Manto de nuevo diagnóstico.

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	No aportado
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	520
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2012-004056-11

Cod. Protocolo
PCI-32765MCL3002

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

Enfermedad investigada
Cancer en la sangre

Título Científico
Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK), PCI-32765 (Ibrutinib), en combinación con Bendamustina y Rituximab (BR) en sujetos con Linfoma de Células del Manto de nuevo diagnóstico

Justificación

Este es un ensayo aleatorizado (asignación al azar), doble ciego (ni el medico ni el paciente sabe el tratamiento), controlado con placebo (una sustancia sin actividad) para comparar la eficacia y seguridad de ibrutinib en combinación con Bendamustina y Rituximab y de Bendamustina y Rituximab solo en pacientes con LCM de nuevo diagnóstico de 65 o más años. Se aleatorizará a unos 520 pacientes en proporción 1:1 y se estratificará según la puntuación del Índice pronóstico internacional simplificado. Un ciclo se define como 28 días. Todos los pacientes recibirán tratamiento abierto con BR durante un máximo de 6 ciclos los pacientes con RC o RP seguirán recibiendo el tratamiento de base abierto con mantenimiento con Rituximab durante un máximo de 12 dosis adicionales. Además del tratamiento de base, todos los pacientes recibirán la medicación enmascarada del estudio (ibrutinib o placebo). Los pacientes aleatorizados al grupo A recibirán cápsulas de placebo y aleatorizados al grupo B recibirán cápsulas de ibrutinib. La medicación del estudio se administrará a diario y de forma continua hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o el final del ensayo. Los pacientes con enfermedad estable tras la quimioinmunoterapia inicial deberán continuar con ibrutinib/placebo. Los pacientes con progresión de la enfermedad deberán suspender todo el tratamiento del estudio. En los pacientes que suspendan el tratamiento de base y no presenten progresión de la enfermedad se mantendrá la medicación del estudio hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o el punto de corte clínico para el análisis final. Los pacientes que estén recibiendo BR, R o ibrutinib en el punto de corte clínico para el análisis final de la SSP seguirán con el tratamiento abierto hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La fase de seguimiento comenzará una vez que el paciente suspenda Bendamustina, Rituximab y el fármaco del estudio.

Objetivo Principal

El objetivo principal de este estudio es determinar si la adición de ibrutinib a bendamustina y rituximab prolonga la supervivencia libre de progresión SSP en pacientes con LCM recién diagnosticado de 65 o más años de edad.

Variables de Evaluación Primaria

Supervivencia libre de progresión

Momentos temporales de evaluación primaria

Hasta la visita fin del estudio, hasta 265 episodios de SLP observados (hasta 7 años después de la aleatorización del último paciente)

Objetivo Secundario

-Evaluar la supervivencia global
-Evaluar la tasa de RC y la tasa de respuestas globales (RC + RP)
-Evaluar las preocupaciones y los síntomas de linfoma comunicados por el paciente y medidos mediante la subescala Lym de la Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-Linfoma (FACT-Lym)
-Evaluar la tasa de negatividad enfermedad residual mínima (ERM)
-Evaluar la duración de la respuesta.
-Evaluar el tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT, por su sigla en inglés)
-Evaluar la seguridad de ibrutinib en combinación con BR
-Caracterizar la farmacocinética de ibrutinib y examinar las posibles relaciones entre la métrica de exposición a ibrutinib e información clínica, farmacodinámica o de biomarcadores relevante

Variables de Evaluación Secundaria

NA

Momentos temporales de evaluación secundaria

NA

Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de LCM revisada y aprobada por el laboratorio central: debe incluir la morfología y expresión de ciclina D1 en asociación con otros marcadores relevantes (p. ej., CD19, CD20 o PAX5) y CD5 o indicios de t(11;14) según la citogenética, la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)
2.Estadio clínico II, III, o IV según la clasificación de Ann Arbor.
3.Al menos 1 zona medible de enfermedad según los Criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. 4 .Ausencia de tratamiento previo para el LCM.
5.Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ó 1.
6. Los valores hematológicos y bioquímicos deben estar comprendidos dentro de los límites definidos por protocolo.
7. Está de acuerdo con el uso de los métodos anticonceptivos eficaces definidos en el protocolo. 8. Resultado negativo en una prueba de embarazo en suero u orina en la selección.

Criterios de Exclusión

1.Intervención de cirugía mayor en las 4 semanas previas a la aleatorización. 2.Linfoma del sistema nervioso central conocido. 3.Diagnóstico o tratamiento de neoplasias malignas distintas del LCM, excepto: a)Neoplasia maligna tratada con fines curativos y sin actividad conocida durante >= 3 años antes de la aleatorización. B)Cáncer de piel distinto del melanoma o lentigo maligno tratado adecuadamente sin indicios de enfermedad. C)Carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente sin indicios de enfermedad. 4.Pacientes en los que el objetivo del tratamiento sea la reducción del tumor antes de un trasplante de células madre. 5.Antecedentes de ictus o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la aleatorización. 6.Necesidad de anticoagulación con warfarina o antagonistas de la vitamina K equivalentes. 7.Necesidad de tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A. 8.Enfermedades cardiovasculares clínicamente importantes como arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los 6 meses previos a la selección, o cualquier cardiopatía de clase 3 (moderada) o 4 (grave) conforme a la clasificación funcional de la New York Heart Association. 9.Vacunación con vacunas de microbios vivos atenuados en las 4 semanas previas a la aleatorización. 10. Antecedentes conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C activa o hepatitis B activa o cualquier infección sistémica activa no controlada que precise antibióticos intravenosos (IV). 11.Cualquier enfermedad, proceso médico o disfunción orgánica amenazante para la vida que, en opinión del investigador, pudiera afectar a la seguridad del paciente, interferir en la absorción o el metabolismo de las cápsulas de ibrutinib o suponer un riesgo excesivo para los resultados del estudio.

Calendario

(Última actualización: 05/06/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
24/04/2013	17/07/2013	No aportado	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
14/11/2014	No aportado	No aportado	27/11/2023	24/06/2024

Promotor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Global Clinical Operations Spain

+34 66 125

+34 91 722

sbrandim@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Clinic de Barcelona

Villarroel, 170 - Planta 0 - Puerta 6b 08036 Barcelona

ceic@clinic.cat

932275766

Centros

Cerrado (05/05/2017)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

SANTIAGO DE COMPOSTELA

CORUÑA

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Cerrado (27/11/2023)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Servicio Hematología

Cerrado (05/05/2017)

HOSPITAL GENERAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Servicio Hematología

Cerrado (28/11/2023)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Cerrado (11/01/2024)

HOSPITAL SON LLATZER (*)

PALMA DE MALLORCA

Servicio de Hematología

Cerrado (27/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Servicio Hematología Clínica

Cerrado (05/05/2017)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Cerrado (16/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Servicio Hematología

Cerrado (27/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR (*)

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Medicamentos

Ibrutinib

Cápsula*

-

Principios Activos: Ibrutinib|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma

State	**Type of participants**	**Age Ranges**
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Not provided
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	520
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2012-004056-11

Protocol Code
PCI-32765MCL3002

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 (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma

Rationale

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton´s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Ibrutinib (IMBRUVICA? PCI-32765 JNJ-54179060) is a first-in-class, potent, orally-administered, covalently-binding small molecule inhibitor of Bruton?s tyrosine kinase (BTK) currently being co-developed by Janssen Research and Development, LLC (JRD) and Pharmacyclics, Inc. for the treatment of B-cell malignancies. On 13 November 2013, the FDA approved ibrutinib for the treatment of adult patients with MCL who have received at least one prior therapy. This indication is based on overall response rate. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Ibrutinib and PCI-32765 refer to the same molecule hereafter, ibrutinib will be used.
Despite recent progress, there remains an unmet medical need for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL), particularly for those who are 65 years of age or older. Phase 1 and 2 studies demonstrated that ibrutinib has activity in relapsed or refractory MCL with an overall response rate of 68% and a complete response (CR) rate of 21%. This study will evaluate whether the addition of ibrutinib to standard treatment (bendamustine and rituximab [BR] followed by rituximab [R] maintenance) will improve the outcomes of subjects with newly diagnosed MCL.

Main Objective

The primary objective of this study is to evaluate whether the addition of ibrutinib to bendamustine and rituximab will result in prolongation of Progression-free survival PFS in subjects with newly diagnosed MCL who are 65 years of age or older.

Primary Endpoints

Progression-free survival

Temporary moments of secondary assessment

Up to the end-of-study visit until 265 progression-free survival events have been observed (up to 7 years after the last patient is randomized)

Secondary Objective

The secondary objectives are:
To evaluate overall survival
To evaluate the CR rate and overall response rate (CR+PR)
To evaluate patient-reported lymphoma symptoms and concerns as measured by the Lym subscale of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)
To evaluate the minimal residual disease (MRD) negative rate
To evaluate duration of response
To evaluate time-to-next treatment (TTNT)
To evaluate the safety of ibrutinib when combined with BR
To characterize the pharmacokinetics of ibrutinib and explore the potential relationships between ibrutinib metrics of exposure with relevant clinical, pharmacodynamic, or biomarker information

Secondary Endpoints

1) Overall survival
Time frame = up to the end-of-study visit until 60% of all enrolled patients have died (up to 7 years after the last patient is randomized)
2) Overall response rate
Time frame = up to the end-of-study visit up to 7 years after the last patient is randomized
3) Number of participants with change in Lym subscale scores of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT Lym)
Time frame = screening, Day 1 of the first 6 cycles, then every 12 weeks in the first 12 months, thereafter every 16 weeks up to 7 years after the last patient is randomized
4) Minimal residual disease negative rate
Time frame = for participants with complete response, every 12 weeks in the first 12 months, thereafter every 16 weeks and at disease progression or up to the end-of-study visit (up to 7 years after the last patient is randomized)
5) Duration of response
Time frame = up to the end-of-study visit up to 7 years after the last patient is randomized
6) Time-to-next treatment
Time frame = up to the end-of-study visit up to 7 years after the last patient is randomized
7) Number of participants affected by an adverse event
Time frame = up to 30 days after the last dose of study treatment
8) Oral plasma clearance of ibrutinib as derived from population pharmacokinetics
Time frame = predose on Day 2 Cycles 1-3, postdose on Day 2 Cycles 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours after administration of ibrutinib study dose
9) Oral volume of distribution at steady state of ibrutinib as derived from population pharmacokinetics
Time frame = predose on Day 2 Cycles 1-3, postdose on Day 2 Cycles 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours after administration of ibrutinib study dose
10) Area under the concentration curve of ibrutinib as derived from population pharmacokinetics
Time frame = predose on Day 2 Cycles 1-3, postdose on Day 2 Cycles 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours after administration of ibrutinib study dose
11) Minimum observed plasma concentration of ibrutinib as derived from population pharmacokinetics
Time frame = predose on Day 2 Cycles 1-3, postdose on Day 2 Cycles 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours after administration of ibrutinib study dose
12) Maximum observed plasma concentration of ibrutinib as derived from population pharmacokinetics
Time frame = predose on Day 2 Cycles 1-3, postdose on Day 2 Cycles 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours after administration of ibrutinib study dose

Temporary moments of secondary assessment

See above

Inclusion criteria

- Diagnosis of mantle cell lymphoma (MCL) reviewed and approved by
central laboratory: diagnosis must include morphology and expression of either cyclin D1 in association with other relevant markers (eg, CD19,
CD20, PAX5) and CD5 or evidence of t(11;14) as assessed by
cytogenetics, fluorescent in situ hybridization (FISH), or polymerase
chain reaction (PCR)
- Clinical Stage II, III, or IV by Ann Arbor Classification
- At least 1 measurable site of disease according to Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma
- No prior therapies for MCL
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade 0 or 1
- Hematology and biochemical laboratory values within protocol-defined limits
- Agrees to protocol-defined use of effective contraception
- Negative blood or urine pregnancy test at screening

Exclusion criteria

- Major surgery within 4 weeks of random assignment - Known central nervous system lymphoma - Diagnosed or treated for malignancy other than MCL, except: malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for >=3 years before random assignment; adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease; adequately treated cervical carcinoma in situ without evidence of disease - Patients for whom the goal of therapy is tumor debulking prior to stem cell transplant - History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months prior to random assignment - Requires anticoagulation with warfarin or equivalent vitamin K antagonists - Requires treatment with strong CYP3A inhibitors - Clinically significant cardiovascular disease such as uncontrolled or symptomatic arrhythmias, congestive heart failure, or myocardial infarction within 6 months of Screening, or any Class 3 (moderate) or Class 4 (severe) cardiac disease as defined by the New York Heart Association Functional Classification - Vaccinated with live, attenuated vaccines within 4 weeks of random assignment - Known history of human immunodeficiency virus (HIV) or active hepatitis C virus or active hepatitis B virus infection 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 patient's safety, interfere with the absorption or metabolism of ibrutinib capsules, or put the study outcomes at undue risk

Calendar

(Last Update: 05/06/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
24/04/2013	17/07/2013	Not aported	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
14/11/2014	Not aported	Not aported	27/11/2023	24/06/2024

Sponsor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Global Clinical Operations Spain

+34 66 125

+34 91 722

sbrandim@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Clinic de Barcelona

Villarroel, 170 - Planta 0 - Puerta 6b 08036 Barcelona

ceic@clinic.cat

932275766

Sites

Closed (05/05/2017)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

SANTIAGO DE COMPOSTELA

CORUÑA

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Closed (27/11/2023)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Servicio Hematología

Closed (05/05/2017)

HOSPITAL GENERAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Servicio Hematología

Closed (28/11/2023)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Closed (11/01/2024)

HOSPITAL SON LLATZER (*)

PALMA DE MALLORCA

Servicio de Hematología

Closed (27/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Servicio Hematología Clínica

Closed (05/05/2017)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Closed (16/02/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Servicio Hematología

Closed (27/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR (*)

MADRID

MADRID

Servicio Hematología

Medication

Ibrutinib

Cápsula*

-

Active Principles: Ibrutinib|

Orphan **Experimental**

Has results