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	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	400
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética	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 clinico) 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 combinacion 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 despues 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 sintomas 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 segun los órganos y sistemas MedDRA (SOC) y el término preferido (PT)

Momentos temporales de evaluación secundaria

1/ Hasta aproximadamente 7 años despues de que el primer participante sea randomizado.
2/ Hasta aproximadamente 7 años despues de que el primer participante sea randomizado.
3/ Hasta aproximadamente 7 años despues de que el primer participante sea randomizado.
4/ Hasta aproximadamente 7 años despues de que el primer participante sea randomizado.
5/ Hasta aproximadamente 7 años despues de que el primer participante sea randomizado.
6/ Hasta 30 dias despues de la ultima dosis de la medicacion 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 recaido 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 metodos anticonceptivos eficades 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 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	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
31/01/2014	27/03/2014	08/05/2014	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
05/11/2015	No aportado	No aportado	16/12/2022	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 Hematologia

Cerrado (25/08/2023)

HOSPITAL QUIRÓN MADRID

POZUELO DE ALARCÓN

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (25/07/2023)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (10/07/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Cerrado (12/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Servicio de Hematologia

Cerrado (26/07/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (13/06/2016)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

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	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	400
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics	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	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
31/01/2014	27/03/2014	08/05/2014	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
05/11/2015	Not aported	Not aported	16/12/2022	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 Hematologia

Closed (25/08/2023)

HOSPITAL QUIRÓN MADRID

POZUELO DE ALARCÓN

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (25/07/2023)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (10/07/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Closed (12/09/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Servicio de Hematologia

Closed (26/07/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (13/06/2016)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia

Medication

Ibrutinib
Cápsula*

-

Active Principles: Ibrutinib|

Experimental

Has results