Estudio de ibrutinib en combinación con venetoclax en sujetos con linfoma de células del manto (LCM

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	362
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética	NO

Información

Identificador
2017-000129-12

Cod. Protocolo
PCYC-1143-CA

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

Enfermedad investigada
linfoma de células del manto (LCM)

Título Científico
Estudio en fase III de ibrutinib en combinación con venetoclax en sujetos con linfoma de células del manto (LCM)

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Periodo de preinclusión de seguridad:
Evaluar la aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT) y las toxicidades limitantes de la dosis (TLD) con la administración
simultánea de ibrutinib y venetoclax. Fase de aleatorización: Evaluar si la combinación de ibrutinib y venetoclax dará lugar a una prolongación de la SSP en comparación con la
administración de ibrutinib y placebo en sujetos con LCM recidivante o resistente.
Grupo abierto sin tratamiento previo: Evaluar la tasa de respuesta completa (RC) con la combinación de ibrutinib y venetoclax en sujetos con LCM sin tratamiento previo

Variables de Evaluación Primaria

Período de seguridad
• Frecuencia de SLT y TLD - semanalmente durante las primeras 5 semanas • Frecuencia, gravedad y relación de AEs semanalmente durante las primeras 6 semanas, luego cada dos semanas hasta la semana 13, después cada 4 semanas para el primer año, cada 2 meses para los años 2 y 3, y cada 3 meses después hasta progresión de la enfermedad. • Frecuencia de AEs causando la interrupción del tratamiento del estudio, o reducción de la dosis o conduciendo a la muerte, semanalmente durante las primeras 6 semanas, después cada dos semanas hasta la semana 13, cada 4 semanas para el primer año, cada 2 meses para los años 2 y 3, y cada 3 meses hasta la interrupción del tratamiento y 30 días después de la última dosis • Respuesta (RC, RP), DR y PFS - cada 3 meses para el primer año a partir de la semana 13; cada 4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses después hasta Progresión de la enfermedad • Supervivencia - después de la progresión cada 12 semanas hasta la muerte Fase de aleatorización Resultado primario:
El criterio de valoración primario de la Fase 3 de este estudio es PFS, definido como la duración desde la fecha de la asignación al azar hasta la fecha de la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador usando los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno lo que ocurra primero. cada 3 meses para el primer año a partir de la semana 13; cada 4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses después hasta la progresión de la enfermedad.
Criterio de valoración principal del grupo abierto sin tratamiento previo
El criterio de valoración principal de eficacia del grupo abierto sin tratamiento previo es la tasa de respuesta completa (RC) basada en la mejor respuesta general según los criterios revisados de respuesta para linfomas malignos (Cheson 2014): cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.

Momentos temporales de evaluación primaria

Consulte la sección E.5.1.

Objetivo Secundario

Periodo de preinclusión de seguridad: Evaluar respuesta (parcial y completa), supervivencia sin progresión, duración de respuesta y supervivencia gral. Fase de aleatorización:

Evaluar si la comb. de ibrutinib y venetoclax aumenta la tasa de respuesta completa, tasa de respuesta global, tasa de remisión negativa de la enfermedad mínima residual en sujetos que fueron positivos a MRD durante la proyección y logran una RC, SG, DR y el tiempo hasta el siguiente tto en comparación con la admn. de ibrutinib y placebo. Evaluar frecuencia, intensidad y relación de los acontecimientos adversos; la frecuencia, la intensidad y el tratamiento del SLT; los AA que requieran una reducción de l dosis y/o interrupción del fármaco de estudio, o que provoquen la muerte. Determinar la farmacocinética de ibrutinib y de venetoclax. (una más, ver el Protocolo).

Variables de Evaluación Secundaria

Fase de aleatorización: Variables secundarios (incluidos los tiempos): Eficacia: • Tasa de respuesta completa (TRC) basada en la mejor respuesta general según los criterios revisados - cada 3 meses para el primer año a partir de la semana 13; Cada 4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses a partir de entonces hasta PD • Tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como CR o PR de acuerdo con los criterios revisados - cada 3 meses para el primer año a partir de la semana 13; Cada 4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses a partir de entonces hasta PD • Tasa de remisión negativa de MRD en sujetos que logran CR. Una MRD-negativo de la remisión se define como no detectable MRD como evaluado
por citometría de flujo en la médula ósea y la sangre periférica recogidos en el momento de CR, con el requisito de confirmación de la negatividad MRD en la sangre periférica posterior 12 semanas más tarde-cada 3 meses para la Primer año a partir de la semana 13; Cada 4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses a partir de entonces hasta PD
Criterios de valoración secundarios del grupo abierto sin tratamiento previo
•Tasa de respuesta global (TRG), definida como RC o RP según los criterios revisados de respuesta para linfomas malignos (Cheson 2014): cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.
•Duración de la respuesta (DR), definida para los pacientes que logren una respuesta general como el tiempo transcurrido desde la primera aparición de respuesta (RC o RP) hasta la progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero: cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.
•Duración de la RC, definida para los pacientes que logren RC como el tiempo transcurrido desde la primera aparición de RC hasta la progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero: cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.
•Tasa de remisión sin EMR en los pacientes que logren RC. La remisión sin EMR se define tal como se describe en la sección 10.2.3 del protocolo: cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.
•SSP, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio hasta la fecha de progresión de la enfermedad según los criterios revisados de respuesta para linfomas malignos (Cheson 2014) o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero: cada 3 meses durante el primer año a partir de la semana 13, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año y cada 6 meses a partir de entonces hasta la PE.
•SG, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio a la muerte por cualquier causa: después de la progresión de la enfermedad cada 12 semanas hasta la muerte.
•TST, definido como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio hasta la fecha de inicio de cualquier tratamiento contra el linfoma posterior al tratamiento del estudio: después de la progresión de la enfermedad cada 12 semanas hasta la muerte.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Consulte la sección E.5.2.

Criterios de Inclusión

PRS y fase de aleatorización: Relacionados con la enfermedad • LCM confirmado patológicamente (en tejido tumoral), con documentación de sobreexpresión de cilina D1 junto con otros marcadores relevantes (p. ej.: CD19, CD20, PAX5, CD5) o indicios de t(11;14) según la evaluación de la citogenética, hibridación fluorescente in situ (fluorescent in situ hybridization, FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (RCP). • Al menos 1 punto de enfermedad mensurable en una exploración por imagen transversal de #2,0 cm en su diámetro más largo y medible en 2 dimensiones perpendiculares por tomografía axial computerizada (TAC). • Al menos 1, pero no más de 5 pautas terapéuticas anteriores para el LCM. • Incapacidad para lograr, al menos, una respuesta parcial (RP) con, o progresión de la enfermedad documentada con posterioridad, la pauta terapéutica más reciente. • Los sujetos deben contar con tejido tumoral fresco o incluido en parafina. • Analíticos (consulte la sección 0 para obtener más detalles) • Función hematológica adecuada. • Funciones hepática y renal adecuadas. Demográficos • Estado general (EG) de 0 o 1 según la escala del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Grupo abierto sin tratamiento previo: 1. El LCM (tejido tumoral) sin tratamiento previo confirmado patológicamente, con documentación de la sobreexpresión de la ciclina D1 en asociación con otros marcadores relevantes (p. ej., CD19, CD20, PAX5, CD5) o indicios de t(11;14), según se evalúe mediante citogenética, hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) • Se acepta un informe del laboratorio local si está disponible; sin embargo, debe ser revisado y aprobado por el laboratorio central de anatomopatología para verificar los criterios anteriores antes de la inscripción • Si el informe del laboratorio local no está disponible, se debe enviar un bloque del tumor o portaobjetos al laboratorio central de anatomopatología para confirmar el diagnóstico de LCM antes de la inscripción 2. Hombres y mujeres de >=18 años de edad, con una mutación TP53 3. Al menos 1 punto de enfermedad medible que sea >=2,0 cm en el diámetro más largo y medible en 2 dimensiones perpendiculares por TAC 4. Los sujetos deben tener tejido fresco o incluido en parafina adecuado 5. Estado general (EG) según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de <= 2 6. Función hematológica adecuada independiente de transfusiones y apoyo con factor de crecimiento durante al menos 7 días antes de la primera dosis, con la excepción del factor estimulador de colonias de granulocitos pegilado (pegfilgrastim) y la darbepoetina que requieren al menos 14 días antes de la primera dosis, definida como: • Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >1000 células/mm3 (1,0 x 109/l) • Recuento de plaquetas >50 000 células/mm3 (50 x 109/l) • Hemoglobina >8,0 g/dl 7. Función hepática y renal adecuada definida como: • Aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) <=3,0 x límite superior de la normalidad (LSN) • Aclaración de creatinina (CrCl) estimada >=30 ml/min (Cockcroft-Gault) • Bilirrubina <=1,5 x LSN (a menos que el aumento de la bilirrubina se deba al síndrome de Gilbert o a un origen no hepático) 8. Tiempo de protrombina (TP) o índice internacional normalizado (INR) <1,5 x límite superior de la normalidad (LSN) y TTP (tiempo de tromboplastina parcial activada [TPTa]) <1,5 x LSN (a menos que las anomalías no estén relacionadas con una coagulopatía o trastorno hemorrágico). Cuando se trata con warfarina u otros antagonistas de la vitamina K, entonces INR <=3,0 9. Hombres y mujeres con potencial reproductivo que acepten usar tanto un método anticonceptivo altamente eficaz (p. ej., implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos [DIU], abstinencia completa o pareja esterilizada) como un método de barrera (p. ej., preservativos, anillo cervical, esponja, etc.) durante el periodo de tratamiento y durante 90 días después de la última dosis del fármaco en estudio

Criterios de Exclusión

PRS y fase de aleatorización: Relacionados con la enfermedad • Antecedentes o indicios actuales de linfoma del sistema nervioso centralAfecciones simultáneas (consulte la sección 1.1 para obtener más detalles) • Inscripción simultánea a otro estudio de investigación terapéutico o tratamiento previo con ibrutinib u otro inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (Bruton’s tyrosine kinase, BTK). • Tratamiento previo con venetoclax u otros inhibidores del linfoma de células B (B-cell lymphoma, BCL2). • Tratamiento antineoplásico, incluidos quimioterapia, radioterapia, agentes en investigación o de bajo peso molecular# 21 días antes de recibir la primera dosis del fármaco del estudio. • Tratamiento con alguno de los siguientes en el plazo de 7 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio: o inhibidores potentes o moderados del citocromo P450 3A (CYP3A); o inductores potentes o moderados del CYP3A. Grupo abierto sin tratamiento previo: 1. Variante blastoide del LCM 2. Antecedentes o indicios actuales del linfoma del sistema nervioso central 3. Inscripción simultánea en otro estudio de investigación terapéutica o tratamiento previo, incluyendo ibrutinib u otros inhibidores de BTK 4. Tratamiento previo con

venetoclax u otros inhibidores de BCL2 5. Antecedentes de otros cánceres, excepto: • Cánceres tratados con intención curativa y sin enfermedad activa conocida presente durante >=3 años antes de la primera dosis del fármaco del estudio y que el médico haya considerado que presentaba bajo riesgo de recidiva • Cáncer de piel no melanoma o léntigo maligno tratado de forma adecuada sin indicios de enfermedad • Carcinoma in situ tratado de forma adecuada sin indicios de enfermedad. 6. Haber sido vacunado con vacunas vivas o atenuadas en el plazo de 4 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio 7. Infección clínicamente significativa que requiera tratamiento sistémico intravenoso que se haya completado <=14 días antes de la primera dosis del fármaco del estudio 8. Cualquier infección sistémica activa no controlada 9. Trastornos hemorrágicos conocidos (p. ej., enfermedad de von Willebrand o hemofilia) 10. Antecedentes de accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal en el plazo de 6 meses antes de la inscripción 11. Antecedentes conocidos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la hepatitis B (VHB) activos. Los sujetos que son positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B o el anticuerpo de la hepatitis C deben tener un resultado negativo en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) antes de inscribirse. Aquellos que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o en la RCP serán excluidos 12. Cirugía mayor en el plazo de 4 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio 13. Cualquier enfermedad, afección o disfunción de aparatos y sistemas potencialmente mortal que, en opinión del investigador, pueda afectar a la seguridad del sujeto o exponer los resultados del estudio a un riesgo indebido 14. Enfermedad cardiovascular actualmente activa y clínicamente significativa, como arritmia no controlada o insuficiencia cardíaca congestiva de clase 3 o 4 según la definición de la Clasificación Funcional de la New York Heart Association; o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o síndrome coronario agudo en el plazo de 6 meses antes de la aleatorización 15. Incapacidad para tragar cápsulas o comprimidos, o síndrome de malabsorción, enfermedad que afecta significativamente a la función gastrointestinal, o resección del estómago o del intestino delgado, enfermedad intestinal inflamatoria sintomática o colitis ulcerosa, u obstrucción intestinal parcial o completa 16. Tratamiento con cualquiera de lo siguiente en el plazo de 7 días antes de la primera dosis del fármaco del estudio: • Inhibidores moderados o potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) (anexo D) • Inductores moderados o potentes de CYP3A (anexo D) 17. Administración o consumo de cualquiera de lo siguiente en el plazo de 3 días antes de la primera dosis del fármaco del estudio: • pomelo o productos a base de pomelo • naranjas amargas (incluida la mermelada a base de naranjas amargas) • carambolas 18. Alergia conocida a los inhibidores de la xantina oxidasa y/o a la rasburicasa para sujetos con factores de riesgo conocidos (definidos por la alta carga tumoral y/o la disminución de la función renal, como se detalla en la sección "Diseño del estudio" más arriba) para el SLT 19. Sujetos con hepatopatía crónica con deterioro hepático de clase B o C de Child-Pugh 20. Mujeres que estén embarazadas, en periodo de lactancia o que estén considerando quedarse embarazadas durante el estudio o durante aproximadamente 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Ver el Protocolo.

Calendario

(Última actualización: 22/05/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
18/12/2017	07/02/2018	13/04/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
27/08/2019	No aportado	No aportado	25/04/2024	16/07/2024

Promotor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos

1000 Gateway Boulevard CA 94080 South San Francisco

Contact Person

Clinical Trial Information

+1 408 7740330

+1 408 7740340

info@pcyc.com

Monetary support: Pharmacyclics LLC

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2 - 5ª Ascensores 4-5 28040 Madrid

ceic@fjd.es

915443720

Centros

Cerrado (16/07/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Serivico de Hematología

Cerrado (25/04/2024)

HOSPITAL DE CABUEÑES

Gijón

ASTURIAS

Hematologia

Cerrado (25/04/2024)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/04/2024)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (25/04/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (25/04/2024)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/04/2024)

Institut Catala D'oncologia

Badalona

BARCELONA

Hematología

Medicamentos

Venetoclax - 100 mg
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Venetoclax - 10 mg
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Ibrutinib
Cápsula dura

-
Principios Activos: Ibrutinib|

Huérfano **Experimental**

Venetoclax - 50 mg
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Tiene resultados

Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell 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	362
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics	NO

Information

Identifier
2017-000129-12

Protocol Code
PCYC-1143-CA

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

Investigated Disease
Mantle Cell Lymphoma

Scientific Title
Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma

Rationale

Not provided

Main Objective

Safety Run-in Period:
To evaluate the occurrence of tumor lysis syndrome (TLS) and dose-limiting toxicities (DLTs) with the concurrent administration of ibrutinib and venetoclax.
Randomization Phase:
To evaluate whether the combination of ibrutinib and venetoclax will result in prolongation of PFS compared to ibrutinib and placebo in subjects with relapsed or refractory MCL.
Treatment-naive Open-label Arm:
To evaluate the complete response (CR) rate with the combination of ibrutinib and venetoclax in subjects with treatment-naive MCL

Primary Endpoints

Safety Run-in Period (including timepoints)
• Frequency of TLS and DLTs- weekly for the 1st 5 weeks • Frequency, severity, and relatedness of AEs- weekly for the 1st 6 weeks, then bi-weekly until week 13, then every 4 weeks for the 1st year, every 2 months for year 2 and 3, then every 3 months thereafter until PD
• Frequency of AEs causing study drug discontinuation, or dose reductions or leading to death- weekly for the 1st 6 weeks, then bi-weekly until week 13, then every 4 weeks for the 1st year, every 2 months for year 2 and 3, then every 3 months until discontinuation of treatment and 30 days after the last dose
• Response (CR, PR), DOR, and PFS - every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• OS - after progression every 12 weeks until death
Randomization Phase Primary Endpoint:
The primary efficacy endpoint of the Phase 3 portion of this study is PFS, defined as the duration from the date of randomization to the date of investigator-assessed disease progression using the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014), or death from any cause,
whichever occurs first- every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
Treatment-naive Open-label Arm Primary Endpoint
The primary efficacy endpoint of the treatment-naive open-label arm is the complete response (CR) rate based on the best overall response according to the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014) - every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months
thereafter until PD

Temporary moments of secondary assessment

Please refer to section E.5.1.

Secondary Objective

Safety Run-in Period .To evaluate response (partial and complete response), progression-free survival (PFS), duration of response (DOR), and overall survival (OS).
Randomization Phase
To evaluate whether the combination of ibrutinib and venetoclax will increase the complete response rate, the overall response rate (ORR), the minimal residual disease (MRD) negative remission rate in subjects who were MRD positive at screening and achieve CR, OS, DOR, and time-to-next treatment (TTNT) compared to ibrutinib and placebo.
To evaluate the frequency, severity, and relatedness of AEs; frequency, severity and management of TLS; AEs requiring dose reductions and/or discontinuation of study drug, or leading to death.
To determine the pharmacokinetics (PK) of ibrutinib and venetoclax.
(one more)
TN Open-label Arm:Refer to section 2.3.2 of the Prot.

Secondary Endpoints

Randomization Secondary Endpoints (including timepoints):
Efficacy:
• Complete response rate (CR) based on the best overall response according to the revised criteria- every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• Objective response rate (ORR), defined as CR or PR according to the revised criteria- every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• MRD-negative remission rate in subjects who achieve CR. A MRD-negative remission is defined as undetectable MRD as assessed by flow cytometry in both bone marrow and peripheral blood collected at the time of CR, with requirement of confirmation of MRD negativity in the subsequent peripheral blood 12 weeks later-every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
Treatment-Naive Open-Label Arm Secondary Endpoints
• Overall response rate (ORR), defined as CR or PR according to the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014) - every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• Duration of Response (DOR), defined for subjects who achieve an overall response as the time from the first occurrence of response (CR or PR) to disease progression or death, whichever occurs first - every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• Duration of CR, defined for subjects who achieve CR as the time from the first occurrence of CR to disease progression or death, whichever occurs first - every 3 months for the first year starting with week 13;every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• MRD-negative remission rate in subjects who achieve CR. MRD negative remission is defined the same as described in Section 10.2.3 of the Protocol - every 3 months for the first year starting with week 13;every 4 months during the second and third years, and every 6 month thereafter until PD
• PFS, defined as the time from the date of the first dose of study treatment to the date of disease progression using the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014), or death from any cause, whichever occurs first - every 3 months for the first year starting with week 13; every 4 months during the second and third years, and every 6 months thereafter until PD
• OS, defined as the time from the date of the first dose of study treatment to death from any cause - after progression every 12 weeks until death
• TTNT, defined as the duration from the date of the first dose of study treatment to the start date of any anti-lymphoma treatment subsequent to study treatment - after progression every 12 weeks until death

Temporary moments of secondary assessment

Please refer to section E.5.2.

Inclusion criteria

For SRI and Randomization Phase Disease-Related • Pathologically confirmed MCL (in tumor tissue), with documentation of either overexpression of cyclin D1 in association with other relevant markers (eg, CD19, CD20, PAX5, CD5) or evidence of t(11;14) as assessed by cytogenetics, fluorescent in situ hybridization (FISH), or polymerase chain reaction (PCR). • At least 1 measurable site of disease on cross-sectional imaging that is >=2.0 cm in the longest diameter and measurable in 2 perpendicular dimensions per CT • At least 1, but no more than 5, prior treatment regimens for MCL including at least 1 prior rituximab/anti-CD20 containing regimen • Failure to achieve at least partial response (PR) with, or documented disease progression after, the most recent treatment regimen • Subjects must have adequate fresh or paraffin embedded tissue. Laboratory • Adequate hematologic function • Adequate hepatic and renal function Demographic • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1 For Treatment-naive Open-label Arm: 1. Pathologically confirmed treatment-naive MCL (tumor tissue), with documentation of either overexpression of cyclin D1 in association with other relevant markers (eg, CD19, CD20, PAX5, CD5) or evidence of t(11;14), as assessed by cytogenetics, fluorescent in situ hybridization (FISH), or polymerase chain reaction (PCR) • A report from the local laboratory is acceptable if available; however, it must be reviewed and approved by the central pathology laboratory to verify the above criteria prior to enrollment • If the report from the local laboratory is not available, a tumor block or slides must be sent to the central pathology laboratory for confirmation of the MCL diagnosis prior to enrollment. 2. Men and women >=18 years of age, with a TP53 mutation. 3. At least 1 measurable site of disease that is >=2.0 cm in the longest diameter and measurable in 2 perpendicular dimensions per CT 4. Subjects must have adequate fresh or paraffin-embedded tissue 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of <= 2 6. Adequate hematologic function independent of transfusion and growth factor support for at least 7 days prior to first dose, with the exception of pegylated G CSF (pegfilgrastim) and darbepoeitin which require at least 14 days prior to the first dose defined as: • Absolute neutrophil count (ANC) >1000 cells/mm3 (1.0 x 109/L) • Platelet count >50,000 cells/mm3 (50 x 109/L) • Hemoglobin >8.0 g/dL 7. Adequate hepatic and renal function defined as: • Serum aspartate transaminase (AST) or alanine transaminase (ALT) <= 3.0 x upper limit of normal (ULN) • Estimated Creatinine Clearance (CrCl) >=30 mL/min (Cockcroft-Gault) • Bilirubin <=1.5 x ULN (unless bilirubin rise is due to Gilbert's syndrome or of non hepatic origin) 8. Prothrombin time (PT) or International normal ratio (INR) <1.5 x upper limit of normal (ULN) and PTT (activated partial thromboplastin time [aPTT]) <1.5 x ULN (unless abnormalities are unrelated to coagulopathy or bleeding disorder). When treated with warfarin or other vitamin K antagonists, then INR <=3.0 9. Male and female subjects of reproductive potential who agree to use both a highly effective method of birth control (eg, implants, injectables, combined oral contraceptives, some intrauterine devices [IUDs], complete abstinence , or sterilized partner) and a barrier method (eg, condoms, cervical ring, sponge, etc) during the period of therapy and for 90 days after the last dose of study drug

Exclusion criteria

For SRI and Randomization Phase: Disease-Related • History or current evidence of central nervous system lymphoma Concurrent Conditions • Concurrent enrollment in another therapeutic investigational study or prior therapy with ibrutinib or other BTK inhibitors • Prior treatment with venetoclax or other BCL2 inhibitors • Anticancer therapy including chemotherapy, radiotherapy, small molecule and investigational agents <=21 days prior to receiving the first dose of study drug • Treatment with any of the following within 7 days prior to the first dose of study drug: o moderate or strong cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitors o moderate or strong CYP3A inducers For Treatment-naive Open-label Arm: 1. Blastoid variant of MCL 2. History or current evidence of central nervous system lymphoma 3. Concurrent enrollment in another therapeutic investigational study or prior therapy, including ibrutinib or other BTK inhibitors 4. Prior treatment with venetoclax or other BCL2 inhibitors 5. History of other malignancies, except: • Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for >=3 years before the first dose of study drug and felt to be at low risk for recurrence by treating physician • Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease. • Adequately treated carcinoma in situ without

evidence of disease. 6. Vaccinated with live, attenuated vaccines within 4 weeks of the first dose of study drug 7. Clinically significant infection requiring IV systemic treatment that was completed <=14 days before the first dose of study drug 8. Any uncontrolled active systemic infection 9. Known bleeding disorders (eg, von Willebrand's disease or hemophilia) 10. History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months prior to enrollment 11. Known history of human immunodeficiency virus (HIV) or active with hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV). Subjects who are positive for hepatitis B core antibody, or hepatitis C antibody must have a negative polymerase chain reaction (PCR) result before enrollment. Those who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) or PCR positive will be excluded. 12. Major surgery within 4 weeks of the first dose of study drug. 13. Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator's opinion, could compromise the subject's safety or put the study outcomes at undue risk 14. Currently active, clinically significant cardiovascular disease, such as uncontrolled arrhythmia or Class 3 or 4 congestive heart failure as defined by the New York Heart Association Functional Classification; or a history of myocardial infarction, unstable angina, or acute coronary syndrome within 6 months prior to randomization 15. Unable to swallow capsules or tablets, or malabsorption syndrome, disease significantly affecting gastrointestinal function, or resection of the stomach or small bowel, symptomatic inflammatory bowel disease or ulcerative colitis, or partial or complete bowel obstruction 16. Treatment with any of the following within 7 days prior to the first dose of study drug: • Moderate or strong cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitors • Moderate or strong CYP3A inducers 17. Administration or consumption of any of the following within 3 days prior to the first dose of study drug: • grapefruit or grapefruit products • Seville oranges (including marmalade containing Seville oranges) • star fruit 18. Known allergy to xanthine oxidase inhibitors and/or rasburicase for subjects with known risk factors (as defined by high tumor burden and/or diminished renal function, as detailed in "Study Design" section above) for TLS 19. Subjects with chronic liver disease with hepatic impairment Child- Pugh class B or C 20. Female subject who is pregnant, breastfeeding or is considering becoming pregnant during the study or for approximately 90 days after the last dose of study drug 21. Male subject who is considering fathering a child or donating sperm during the study or for approximately 90 days after the last dose of study drug 22. Unwilling or unable to participate in all required study evaluations and procedures 23. Unable to understand the purpose and risks of the study and to provide a signed and dated informed consent form (ICF) and authorization to use protected health information (in accordance with national and local subject privacy regulations) 24. Known hypersensitivity to the active ingredient or other components of one or more study drugs

Calendar

(Last Update: 22/05/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
18/12/2017	07/02/2018	13/04/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
27/08/2019	Not aported	Not aported	25/04/2024	16/07/2024

Sponsor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos

1000 Gateway Boulevard CA 94080 South San Francisco

Contact Person

Clinical Trial Information

+1 408 7740330

+1 408 7740340

info@pcyc.com

Monetary support: Pharmacyclics LLC

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2 - 5ª Ascensores 4-5 28040 Madrid

ceic@fjd.es

915443720

Sites

Closed (16/07/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Pamplona/Iruña
NAVARRA
Serivico de Hematología

Closed (25/04/2024)

HOSPITAL DE CABUEÑES
Gijón
ASTURIAS
Hematologia

Closed (25/04/2024)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
BARCELONA
Servicio de Hematología

Closed (25/04/2024)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
Madrid
MADRID
Servicio de Hematología

Closed (25/04/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
Madrid
MADRID
Servicio de Hematología

Closed (25/04/2024)

Institut Catala D'oncologia
Hospitalet de Llobregat, L'
BARCELONA
Servicio de Hematología

Closed (25/04/2024)

Institut Catala D'oncologia
Badalona
BARCELONA
Hematología

Medication

Venetoclax - 100 mg
Comprimido recubierto con película

-
Active Principles: VENETOCLAX|
Experimental

Venetoclax - 10 mg
Comprimido recubierto con película

-
Active Principles: VENETOCLAX|
Experimental

Ibrutinib
Cápsula dura

-
Active Principles: Ibrutinib|
Orphan **Experimental**

Venetoclax - 50 mg
Comprimido recubierto con película

-
Active Principles: VENETOCLAX|
Experimental

Has results