

A study of Avelumab in combination with immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with large B-Cell lymphoma

State Not Initialize	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase I , Phase III	Participants 304

Information

Identifier

2016-002904-15

Investigated Disease

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a cancer of B cells, a type of white blood cell responsible for producing antibodies.

Scientific Title

PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)

Summary

Not provided

Main Objective

Phase 1b Primary Objective: To assess safety, efficacy, and potentially select the most active treatment regimen among 3 treatment arms to advance to the Phase 3 component of the study.

Phase 3 Primary Objective: To demonstrate superiority in PFS as assessed by the Blinded Independent Central Review (BICR) of the selected Phase 1b avelumab-based combination regimen over Investigator's Choice chemotherapy.

Primary Endpoints

Phase 1b Primary Endpoint: Dose Limiting Toxicity (DLT); Objective Response (OR) as assessed by the

Investigator per Lugano Response Classification Criteria.

Phase 3 - Primary Endpoint: Progression-Free Survival (PFS) as determined by Blinded Independent Central Review (BICR) per Lugano Response Classification Criteria.

Temporary moments of secondary assessment

Phase 1b: 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography (PET) imaging will be used in conjunction with Computerized Tomography (CT) imaging to confirm a disease assessment of CR during treatment. Baseline prior to first day of first cycle and at Cycles 3, 6, 9, 12 (and EOT unless performed \geq 4 weeks before EOT). After 12-months, 18F-FDG PET-CT is performed every 6 months until PD.

Phase 3:

Tumor assessments must continue until confirmation of disease progression by BICR (Blinded Independent Central Review), regardless of the Investigator's assessment of PD.

Baseline prior to first day of first cycle and at Cycles 3, 6, 9, 12 (and EOT unless performed \geq 4 weeks before EOT). After 12-months, 18F-FDG PET-CT is performed every 6 months until PD.

Secondary Objective

Ph1b: evaluate PK & assess immunogenicity of treatments; evaluate PD-L1 expression levels in tumor cells and cells of the tumor microenvironment with their relationship to clinical response parameters; evaluate relationship between minimal residual disease burden as assessed using serial blood samples with clinical response parameters
Ph3: compare overall survival between the selected Ph1b avelumab combination regimen to Investigator's Choice chemotherapy; evaluate efficacy & safety profile of treatments; evaluate PK & assess immunogenicity of Ph1b avelumab combination regimen; evaluate reported outcomes in Ph1b avelumab combination regimen vs Investigator's Choice chemotherapy; evaluate PD-L1 expression levels in tumor cells and cells of the tumor microenvironment with their relation to clinical response parameters; evaluate relationship between minimal residual disease burden as assessed using serial blood samples with clinical response parameters

Secondary Endpoints

Phase 1b Secondary Endpoints: Safety: AEs and laboratory abnormalities as graded by National Cancer Institute (NCI) Common Terminology -Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03; vital signs (blood pressure, heart rate); electrocardiograms (ECGs); -Duration of Response (DR), Time to Tumor Response (TTR), Disease Control (DC); Progression-Free Survival (PFS), as assessed by the Investigator per Lugano Response Classification Criteria and Overall Survival (OS); -Pharmacokinetics: PK parameters of avelumab, rituximab, utomilumab, azacitidine and bendamustine as data permit: maximum plasma concentration C(max), time to maximum plasma concentration T(max), area under the plasma concentration time curve from time 0 to T hours post dose apparent plasma clearance (CL/F), and apparent volume of distribution (V/F) of each analyte following single and multiple dosing.
- Immunogenicity: Anti-drug antibodies (ADA); neutralizing antibodies (Nab) against avelumab, rituximab, and utomilumab.

-PD-L1 expression levels in tumor cells and cells of the tumor microenvironment at baseline.

- Minimal residual disease burden (MRD) as assessed using serial blood samples.

Phase 3 - Secondary Endpoints:

- Overall Survival (OS).

- PFS by Investigator assessment.

- Objective Response (OR), Time to Tumor Response (TTR), Duration of Response (DR), and Disease Control (DC) by BICR and Investigator assessment.

- Safety: AEs and laboratory abnormalities as graded by National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03; vital signs (blood pressure, heart rate); electrocardiogram (ECG).

- Pharmacokinetics: PK parameters of avelumab, rituximab, utomilumab, azacitidine, and bendamustine (depending on the treatment being tested in Phase 3) will be determined as data permit: maximum plasma concentration (Cmax), time to maximum plasma concentration (Tmax), area under the plasma concentration time curve from time 0 to T hours post dose apparent plasma clearance (CL/F), and apparent volume of distribution (V/F) of each analyte

following single and multiple dosing.

- Immunogenicity: anti-drug antibodies (ADA) and neutralizing antibodies (Nab) against avelumab, rituximab, and utomilumab.
- Patient-Reported Outcomes: Fatigue measured via Brief Fatigue Inventory (BFI) questionnaire, disease symptoms and quality of life (QoL) measured via the NCCNFACT FLYmSI-18 questionnaire, and QoL measured via the EQ-5D-5L questionnaire.
- PD-L1 expression levels in tumor cells and cells of the tumor microenvironment at baseline.
- Minimal residual disease burden as assessed using serial blood samples.

Temporary moments of secondary assessment

Phase 1b

*PK

- Avelumab Arm A, B, C: pre-dose & after dose day 2, 8, 16 of cycle 1. Pre-dose day 1 of cycles 4, 6
 Rituximab Arm A, C: pre-dose & after dose day 1, 7, 15, 22 of cycle 1. Pre-dose day 1 of cycles 4, 6
 Utomilumab Arm A, B: pre-dose & after dose day 2, 16 of cycle 1. Pre-dose day 1 of cycles 4, 6
 Azacitidine Arm B: pre-dose & after dose day 1, 5 of cycle 1, and day 1 of cycles 4, 6
 Bendamustine/M3 metabolite, Arm C: Pre-dose & after dose cycles 1, 4, 6
 *Immunogenicity Avelumab, All Arms and Rituximab Arm A, C: pre-dose day 1 of cycle 1, and day 1 of cycles 4, 6.
 Day 30 after end of therapy & at early withdrawal Utomilumab, Arm A, B: pre-dose day 2 of cycle 1 and day 1 cycles 4, 6. Day 30 after end of therapy & at early withdrawal
 *Biomarkers (PD-L1): day 1 on cycle 1

Criteria of inclusion

1. Histologically confirmed DLBCL.
2. Documentation that the disease is relapsed or refractory following at least 2 lines (and a maximum of 4 lines) of prior rituximab containing multi-agent chemotherapy which may include an autologous stem cell transplantation unless patients are not considered suitable for intensive second-line chemotherapy or autologous stem cell transplantation. Patients who are ineligible for intensive second line chemotherapy, must have received at least one prior rituximab-containing combination chemotherapy regimen.
3. Patients previously treated with bendamustine must have experienced a response duration \geq 6 months.
4. Documentation of baseline measurable disease with at least 1 bi-dimensional lesion $>$ 1.5 cm on CT scan which is fluorodeoxyglucose (FDG) avid on PET scan.
5. A biopsy (archived or Screening/recent) will be collected at Screening.
6. Estimated life expectancy \geq 3 months.
7. At least 18 years of age (or \geq 20 years in Japan).
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 or 1.
9. All adverse events must have resolved to NCI CTCAE v.4.03 Grade \leq 1 (with the exception of alopecia and other Grade \leq 2 AEs not considered medically relevant in the judgment of the Investigator).
10. Patients must have an adequate bone marrow function, including: a. Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1.5 x 10⁹/L; b. Platelet count \geq 100 x 10⁹/L; c. Hemoglobin \geq 8 g/dL.
11. Patients must have adequate liver function, including: a. Total bilirubin level \leq 1.5 x upper limit of normal (ULN); b. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) \leq 2.5 x ULN.
12. Patients must have an adequate renal function as evidenced by a creatinine clearance \geq 40 mL/min as calculated using the Cockcroft-Gault equation.
13. Serum or urine pregnancy test (for females of childbearing potential) must be negative.
14. Female patients of non-childbearing potential must meet at least 1 of the following criteria: Achieved postmenopausal status, defined as follows: cessation of regular menses for at least 12 consecutive months with no alternative pathological or physiological cause; status may be confirmed with a serum follicle-stimulating hormone (FSH) level confirming the post-menopausal state; Have undergone a documented hysterectomy and/or bilateral oophorectomy; Have medically confirmed ovarian failure. All other female patients (including female patients with tubal ligations) are considered to be of childbearing potential.

Criteria of exclusion

1. Transformed lymphoma or Burkitt's Lymphoma.
2. Active/symptomatic central nervous system (CNS) lymphoma based on clinical evaluation.
3. Prior organ transplantation including prior allogeneic SCT.
4. Prior therapy with an anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD137, or anti-cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) antibody (including ipilimumab, tremelimumab or any other antibody, or drug specifically targeting T-cell co-stimulatory or immune checkpoint pathways).
5. Use of any standard or experimental anti-cancer therapy within 2 weeks prior to randomization, including cytoreductive therapy and radiotherapy, immunotherapy, or cytokine therapy (except for erythropoietin).
6. Use of any non-drug anti-cancer therapy including chimeric antigen receptor (CAR) T-Cell (CAR-T-Cell) therapy.
7. Major surgery within 28 days prior to first dose of study treatment.
8. Diagnosis of any other malignancy \geq 3 years prior to first dose of study treatment, with the exception of: (i) adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, (ii) carcinoma in situ of the breast or cervix, or (iii) low-grade (Gleason \leq 6) prostate cancer on surveillance without any plans for treatment intervention (eg, surgery, radiation, or castration).
9. Known history of testing positive for human immunodeficiency virus (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome.
10. Hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection at screening (positive HBV surface antigen, positive HBV core antibody or HCV ribonucleic acid (RNA) if anti-HCV antibody screening test positive).
11. Active infection requiring systemic therapy.
12. Vaccination within 4 weeks prior to randomization and while on trial is prohibited except for administration of inactivated vaccines.
13. Peripheral neuropathy with functional impairment (for the Phase 3 component only due to oxaliplatin).
14. Current use of immunosuppressive medication, EXCEPT for the following: a.) intranasal, inhaled, topical steroids, or local steroid injection (eg, intra-articular injection); b.) Systemic corticosteroids at physiologic doses \leq 10 mg/day of prednisone or equivalent; c.) Steroids as premedication for hypersensitivity reactions (eg, CT scan premedication).
15. Active autoimmune disease that might deteriorate when receiving an immuno-stimulatory agent. Patients with diabetes type I, vitiligo, psoriasis, or hypoparathyroid diseases not requiring immunosuppressive treatment are eligible.
16. Known anaphylaxis or severe hypersensitivity to rituximab or other monoclonal antibodies, mannitol, or any of the compounds used in this study or to compounds with a similar chemical or biological composition.⁷²
17. Clinically significant (ie, active) cardiovascular disease: cerebral vascular accident/stroke/transient ischemic attack [TIA]/symptomatic pulmonary embolism (<6 months prior to enrollment), myocardial infarction (<6 months prior to enrollment), unstable angina, congestive heart failure (\geq New York Heart Association Classification Class II), or serious cardiac arrhythmia requiring medication, other severe acute or chronic medical (including colitis, inflammatory bowel disease, pneumonitis, uncontrolled asthma, or psychiatric conditions including recent (within the past year) or active suicidal ideation or behavior, or laboratory abnormality that may increase the risk associated with study participation or investigational product administration or may interfere with the interpretation of study results and, in the judgment of the Investigator, would make the patient inappropriate for entry into this study.

Calendar

Authorization 03/07/2017	Start of Test No aportado	End of test No aportado	Last Update 04/07/2017
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Sponsor

Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 Estados Unidos
 10777 Science Center Drive CA 92121 San Diego, California

Contact Person

Pfizer Inc. - Clinical Trials.gov Call Centre

+1 800 7181021

+1 800 739 1119

ClinicalTrials.gov_Inquiries@pfizer.com

Monetary support: Pfizer inc.]

Centers

Inactive

Hospital Clínic de Barcelona
 Barcelona
 BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

Hospital del Mar
 Barcelona
 BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL GENERAL, MATERNO E INFANTIL REINA SOFÍA
 Córdoba

Inactive

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA
 Cáceres
 CÁCERES

CÓRDOBA

Departamento de hematología

Departamento de Hematología

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN
JIMÉNEZ DÍAZ

Madrid

MADRID

Departamento de Hematología

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MALAGA

Servicio de Oncología Médica

Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Unidad de Linfoma

Medication

Mabthera

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: RITUXIMAB|

Experimental

Avelumab

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Avelumab|

Experimental

Levact

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Active Principles: BENDAMUSTINE|

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

Active Principles: AZACITIDINE|

Experimental

Utomilumab

Solución inyectable

Active Principles: Utomilumab]

Experimental

Estudio con Avelumab en politerapias que incluyen un agonista inmunitario, un modulador epigenético, un antagonista del CD20 y/o quimioterapia convencional en pacientes con linfoma difuso de células grandes B

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase I , Fase III	304

Información

Identificador

2016-002904-15

Enfermedad investigada

Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un cancer de las células B, un tipo de glóbulo blanco responsable de la producción de anticuerpos.

Título Científico

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE FASE 1B/FASE III CON AVELUMAB (MSB0010718C) EN POLITERAPIAS QUE INCLUYEN UN AGONISTA INMUNITARIO, UN MODULADOR EPIGENÉTICO, UN ANTAGONISTA DEL CD20 Y/O QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) RECIDIVANTE O RESISTENTE AL TRATAMIENTO.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Objetivo principal de la fase 1b: Evaluar la seguridad y la eficacia y seleccionar la pauta de tratamiento más activa entre 3 grupos de tratamiento, para utilizarla en la fase III del estudio.

Objetivo principal de la fase III: Demostrar la superioridad en la SSP evaluada por el equipo de revisión central, independiente (RCID) de la pauta de combinación con avelumab seleccionada en la fase 1b con respecto a la quimioterapia elegida por el investigador.

Variables de Evaluación Primaria

Criterio valoración principal fase 1b: Toxicidad limitante de la dosis (TLD); Respuesta objetiva (RO), evaluada por el investigador con los criterios de clasificación de la respuesta de Lugano

Criterio de valoración principal fase III: Supervivencia sin progresión (SSP) determinada por el equipo de revisión central, independiente (RCID) con los criterios de clasificación de la respuesta de Lugano.

Momentos temporales de evaluación primaria

Fase 1b:

18F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) tomografía por emisión de positrones (TEP) se utilizarán en combinación con la tomografía computadorizada (TC) para confirmar la evaluación de la enfermedad de CR durante el tto. Baseline antes del 1er día del 1er ciclo y ciclos 3, 6, 9, 12 (y EOT salvo realice =<4 semanas antes EOT). Después de 12 meses, la 18F-FDG PET-CT se realiza cada 6 meses hasta PE.

Fase III:

Evaluación de tumor debe continuar hasta confirmación de progresión enfermedad por RCID (equipo ciego de revisión central e independiente), independientemente de la evaluación del investigador de la PE.

Baseline antes del 1er día del 1er ciclo y en ciclos 3,6,9,12 (y EOT salvo realice =<4 semanas antes EOT). Después 12 meses, la 18F-FDG PET-CT se realiza cada 6 meses hasta PE.

Objetivo Secundario

Fase 1b: Evaluar FC e inmunogenia de cada grupo de tratamiento; Evaluar niveles expresión PD-L1 en células tumorales y en microambiente de estas, por su relación con determinados parámetros de respuesta clínica (RC); Evaluar relación entre carga de enfermedad residual mín. evaluada en series de muestras sangre y parámetros RC. Fase III: Comparar supervivencia global (SG) obtenida con pauta de combinación con avelumab seleccionada fase 1b con respecto a quimioterapia elegida por investigador; Evaluar eficacia y perfil seguridad global cada grupo tto; Evaluar FC e inmunogenia de pauta de combinación con avelumab seleccionada fase 1b; Evaluar RPP de pauta combinación con avelumab seleccionada fase 1b frente a notificados con quimioterapia elegida por investigador; Evaluar niveles expresión PD-L1 en células tumorales y en microambiente por su relación con parámetros RC; Evaluar relación entre carga enfermedad residual mín. evaluada en series muestras sangre y determinados parámetros RC.

Variables de Evaluación Secundaria

Criterios valoración secundarios fase 1b:

Seguridad: acontecimientos adversos (AA) y anomalías de laboratorio, clasificados con arreglo a la v.4.03 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI); constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso); electrocardiogramas (ECG). Duración de la respuesta (DR), tiempo hasta la respuesta tumoral (TRT), control de la enfermedad (CE), supervivencia sin progresión (SSP), evaluados por el investigador con los criterios de clasificación de la respuesta de Lugano, y supervivencia global (SG).

Farmacocinética: parámetros FC de avelumab, rituximab, utomilumab, azacitidina y bendamustina que permitan los datos: concentración plasmática máxima (C_{máx}), tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}), superficie bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el momento 0 hasta T horas después de la administración (AUC₀), depuración plasmática aparente (CL/F) y volumen de distribución aparente (V/F) de cada analito, tras su administración una sola vez y varias veces.

Inmunogenia: Anticuerpos antifármaco (AAF); anticuerpos neutralizantes (AcN) contra avelumab, rituximab y utomilumab.

Niveles de expresión de PD-L1 en las células tumorales y en el microambiente de estas en el momento basal.

Carga de enfermedad residual mínima (ERM) evaluada en series de muestras de sangre.

Criterios valoración secundarios - Fase III:

Supervivencia global (SG).

Evaluación de la SSP por el investigador.

Respuesta objetiva (RO), tiempo hasta la respuesta tumoral (TRT), duración de la respuesta (DR) y control de la enfermedad (CE), evaluados por el RCID y por el investigador.

Seguridad: acontecimientos adversos (AA) y anomalías de laboratorio, clasificados con arreglo a la v.4.03 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI); constantes vitales (presión arterial, frecuencia del pulso); electrocardiogramas (ECG).

Farmacocinética: parámetros FC de avelumab, rituximab, utomilumab, azacitidina y bendamustina que permitan los datos: concentración plasmática máxima (C_{máx}), tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}), superficie bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el momento 0 hasta T horas después de la administración (AUC₀), depuración plasmática aparente (CL/F) y volumen de distribución aparente (V/F) de cada analito, tras su administración una sola vez y varias veces.

Inmunogenia: anticuerpos antifármaco (AAF) y anticuerpos neutralizantes (AcN) contra avelumab, rituximab y utomilumab.

Resultados notificados por los pacientes: cansancio medido con el cuestionario del inventario corto del cansancio (BFI), síntomas de la enfermedad y calidad de vida (CdV) medida con el cuestionario NCCN- FACT FLymSI-18 y CdV medida con el cuestionario EQ-5D-5L.

Niveles de expresión de PD-L1 en las células tumorales y en el microambiente de estas en el momento basal.

Carga de enfermedad residual mínima (ERM) evaluada en series de muestras de sangre.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Fase 1b:

FC

Avelumab grupoA, B, C: pre-dosis y después dosis día2,8,16 del ciclo1. Día1 dosis previa ciclos 4,6

Rituximab grupoA, C: pre-dosis y después dosis día1,7,15,22 del ciclo1. Día1 dosis previa ciclos 4,6

Utomilumab grupoA, B: pre-dosis y después dosis día2,16 del ciclo1. Día1 dosis previa ciclos 4,6

Azacitidina grupoB: pre-dosis y después dosis día1,5 del ciclo1 y día1 de ciclos4,6

Bendamustina/metabolito M3 grupo C: Pre-dosis y después dosis del ciclo1,4,6

Inmuno

Avelumab, todos grupos y Rituximab grupo A, C: pre-dosis día1 del ciclo1 y día1 de ciclos 4,6. Día 30 después del final terapia y en retirada temprana

Utomilumab, grupoA, B: pre-dosis día2 del ciclo1 y día1 ciclos4,6. Día 30 después final de terapia y retirada prematura.

Biomarcador (PD-L1): día1 en ciclo1.

Criterios de Inclusión

1. LDCGB confirmado histológicamente.
2. Documentación de que la enfermedad está en recaída o es resistente tras al menos 2 líneas (y un máximo de 4 líneas) de quimioterapia previa con varios fármacos que contienen rituximab, lo cual puede incluir un trasplante autólogo de células madre a menos que los pacientes sean considerados no aptos para quimioterapia intensiva de segunda línea o trasplante autólogo de células madre. Los pacientes que no son aptos para recibir quimioterapia intensiva de segunda línea, deben haber recibido previamente al menos una pauta de quimioterapia combinada que contiene rituximab.
3. Los pacientes tratados previamente con bendamustina deben haber presentado una duración de la respuesta ≥ 6 meses.
4. Documentación de enfermedad medible basal con al menos 1 lesión bidimensional $> 1,5$ cm en una tomografía computarizada que muestre avidéz de la fluorodesoxiglucosa (FDG) en la TEP.
5. En la selección se obtendrá una biopsia (de archivo o selección/reciente).
6. Esperanza de vida estimada de ≥ 3 meses.
7. Tener por lo menos 18 años de edad (o ≥ 20 años en Japón).
8. Estado funcional (EF) 0 o 1 según el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de los EE.UU. (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).
9. Todos los acontecimientos adversos que se han resuelto hasta grado ≤ 1 según los CTCAA v.4.03 del NCI (con la excepción de la alopecia y otros AA de grado ≤ 2 que no se consideran médicamente relevantes a juicio del investigador).

10. Los pacientes deben tener una función adecuada de la médula ósea, incluyendo: a. Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; b. Cifra de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$; c. Hemoglobina ≥ 8 g/dl.

11. Los pacientes deben tener una función hepática adecuada, lo cual incluye: a. Concentración de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ el límite superior de la normalidad (LSN); b. Aspartato aminotransferasa (ASAT), alanina aminotransferasa (ALAT) $\leq 2,5 \times$ LSN.

12. Los pacientes deben tener una función renal adecuada evidenciada por un aclaramiento de creatinina ≥ 40 ml/minuto, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault.

13. La prueba de embarazo en suero u orina (para las mujeres en edad fértil) debe ser negativa.

14. Las pacientes de sexo femenino no fértiles deben cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: Haber alcanzado el estado posmenopáusico, definido como: cese de las menstruaciones regulares durante al menos 12 meses consecutivos sin causa alternativa patológica ofisiológica; dicho estado se puede confirmar con una concentración de folitropina (FSH) en suero que constate el estado de posmenopausia; Histerectomía y/u ovariectomía bilateral documentadas; Insuficiencia ovárica médicamente confirmada; Todas las demás pacientes (incluyendo las pacientes de sexo femenino con ligadura de trompas) se consideran fértiles.

Criterios de Exclusión

1. Linfoma transformado o linfoma de Burkitt.

2. Linfoma activo/sintomático del sistema nervioso central (SNC) basado en la evaluación clínica.

3. Trasplante de órganos previo, incluido el alotrasplante de células madre.

4. Tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o antiantígeno del linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4) (incluyendo ipilimumab, tremelimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a vías coestimuladoras o de puntos de control inmunitario de los linfocitos T).

5. El uso de cualquier tratamiento antineoplásico estándar o experimental en las 2 semanas previas a la aleatorización, incluyendo la terapia citorrreductora y la radioterapia, la inmunoterapia o el tratamiento con citocinas (excepto para la eritropoyetina).

6. El uso de cualquier tratamiento antineoplásico no farmacológico incluyendo el tratamiento con receptores antigénicos quiméricos (RAQ) de linfocitos T.

7. Cirugía mayor en los 28 días previos a la primera dosis del tratamiento en estudio.

8. Diagnóstico de cualquier otro cáncer ≤ 3 años antes de la primera dosis de tratamiento en estudio, con excepción de: (i) carcinoma basocelular o cáncer de piel epidermoide tratados de forma adecuada, (ii) carcinoma localizado de mama o cuello uterino, o (iii) cáncer de próstata de grado bajo (Gleason ≤ 6) bajo vigilancia sin planes de tratamiento (por ejemplo, cirugía, radiación o castración).

9. Antecedentes conocidos de pruebas con resultado positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida conocido.

10. Infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) en la selección (positivo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos del núcleo del VHB o ácido ribonucleico (ARN) del VHC si la prueba de detección de anticuerpos anti-VHC es positiva).

11. Infección activa que requiere tratamiento sistémico.

12. La vacunación en las 4 semanas anteriores a la aleatorización y mientras se está en el ensayo está prohibida, excepto la administración de vacunas inactivadas.

13. Neuropatía periférica con deterioro funcional (para el componente de la fase III solo debido al oxaliplatino).

14. Uso actual de medicamentos inmunodepresores, EXCEPTO los siguientes: a.) esteroides inhalados, intranasales, tópicos o inyección local de esteroides (por ejemplo, inyección intrarticular); b.) corticosteroides sistémicos fisiológicos a dosis ≤ 10 mg/día de prednisona o su equivalente; c.) esteroides como premedicación para reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, una premedicación para TC).

15. Enfermedad autoinmunitaria activa que puede deteriorarse cuando se recibe un fármaco inmunoestimulante. Los pacientes con diabetes tipo I, vitíligo, psoriasis o enfermedades hipo o hipertiroideas que no requieran tratamiento inmunodepresor son aptos.

16. Anafilaxia o hipersensibilidad intensa conocidas a rituximab o a otros anticuerpos monoclonales, manitol o a cualquiera de los compuestos utilizados en este estudio o a compuestos con similar composición química o biológica.⁷²

17. Cardiovasculopatía clínicamente significativa (es decir, activa): accidente vascular cerebral o ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)/embolia pulmonar sintomática (< 6 meses anteriores a la inscripción), infarto de miocardio (< 6 meses antes de la inscripción), angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca congestiva (\geq clase II según

la clasificación de la New York Heart Association), arritmias cardíacas graves o que requieran medicación, otras afecciones graves agudas o crónicas (incluyendo colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, neumonitis, asma incontrolada o trastornos psiquiátricos, incluyendo ideas o comportamientos suicidas recientes (en el último año) o activos, o resultados anómalos de laboratorio que pueden aumentar el riesgo asociado con la participación en el estudio o con la administración del producto en investigación o que pueden interferir con la interpretación de los resultados del estudio, y que, a juicio del investigador, harían que la inclusión del paciente en este estudio fuese inapropiada.

Calendario

Autorización 03/07/2017	Inicio de Ensayo No aportado	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 04/07/2017
-----------------------------------	--	-------------------------------------	---

Promotor

Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 Estados Unidos
10777 Science Center Drive CA 92121 San Diego, California

Contact Person

Pfizer Inc. - Clinical Trials.gov Call Centre

+1 800 7181021

+1 800 739 1119

ClinicalTrials.gov_Inquiries@pfizer.com

Monetary support: Pfizer inc. |

Centros

Inactivo

Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona
BARCELONA
Servicio de Hematología

Inactivo

Hospital del Mar
Barcelona
BARCELONA
Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL GENERAL, MATERNO E INFANTIL REINA SOFÍA
Córdoba
CÓRDOBA
Departamento de hematología

Inactivo

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA
Cáceres
CÁCERES
Departamento de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
Madrid
MADRID
Departamento de Hematología

Inactivo

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA
Málaga
MALAGA
Servicio de Oncología Médica

Inactivo

Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)
Hospitalet de Llobregat, L'
BARCELONA
Unidad de Linfoma

Medicamentos

Mabthera
Concentrado para solución para perfusión
Principios Activos: RITUXIMAB|
Experimental

Avelumab
Concentrado para solución para perfusión
Principios Activos: Avelumab|
Experimental

Levact

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: BENDAMUSTINE|

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

Principios Activos: AZACITIDINE|

Experimental

Utomilumab

Solución inyectable

Principios Activos: Utomilumab|

Experimental