

Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma

State Recruiting	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase III	Participants 287

Information

Identifier

2017-000129-12

Investigated Disease

Mantle Cell Lymphoma

Scientific Title

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

Summary

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.

Phase 3:

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.

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

Phase 3 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

Temporary moments of secondary assessment

TLS/DLTs- weekly 1st 5 weeks Severity/ relatedness AEs- weekly 1st 6 weeks, bi-weekly until w 13, then ev 4 w 1st year, ev 2 months for year 2 and 3, then ev 3 months until PD

AEs causing study drug disc or dose reductions weekly for the 1st 6 w, bi-weekly until w 13, then ev 4 w the 1st year, ev 2 months for year 2 and 3, then ev 3 months until discount treatment and 30 days after last dose

Response CR, PR, DOR, and PFS - ev 3 months for first year with w 13; ev 4 months year 2 and 3, and ev 6 months until PD OS - aft prog ev 12 weeks until death

Primary efficacy endpoint is PFS, is the duration from the rand date to the date of investigator-assessed disease prog or death

occurs first- ev 3 months for year 1 starting with w 13; ev 4 months for year 2 and 3, and every 6 months PD

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).

Phase 3:

¿ To evaluate whether the combination of ibrutinib and venetoclax will increase the complete response (CR) rate, the objective response rate (ORR), the minimal residual disease (MRD) negative remission rate in subjects who achieve CR, OS, DOR, and time-to-next treatment (TTNT) compared to ibrutinib and placebo.

¿ To evaluate the frequency, severity, and relatedness of adverse events (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.

¿ To evaluate whether the combination of ibrutinib and venetoclax will improve quality of life using a Health-related quality of life questionnaire

(FACT-Lym) compared to ibrutinib and placebo.

Secondary Endpoints

Phase 3 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

Temporary moments of secondary assessment

CR based on the best response according to the criteria- every 3 months for first year starting with week 13; every 4 months for second and third years, and every 6 months thereafter until PD

ORR is CR or PR according to the criteria- every 3 months for 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 undetectable MRD as assessed by flow cytometry in both bone marrow and peripheral blood collected at the time of CR, 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 until PD

Criteria of inclusion

Disease-Related ζ 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).

ζ At least 1 measurable site of disease on cross-sectional imaging that is ζ 2.0 cm in the longest diameter and measurable in 2 perpendicular dimensions per CT

ζ At least 1, but no more than 5, prior treatment regimens for MCL

ζ Failure to achieve at least partial response (PR) with, or documented disease progression after, the most recent treatment regimen

ζ Subjects must have adequate fresh or paraffin embedded tissue.

Laboratory ζ Adequate hematologic function

ζ Adequate hepatic and renal function

Demographic

ζ Men and women ζ 18 years of age

ζ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1

Criteria of exclusion

Disease-Related ζ History or current evidence of central nervous system lymphoma
Concurrent Conditions ζ Concurrent enrollment in another therapeutic investigational study or prior therapy with ibrutinib or other BTK inhibitors

ζ Prior treatment with venetoclax or other BCL2 inhibitors

ζ Anticancer therapy including chemotherapy, radiotherapy, small molecule and investigational agents ζ 21 days prior to receiving the first dose of study drug

ζ 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

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
18/12/2017	07/02/2018	No aportado	09/02/2018

Sponsor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos
 995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, CA

Contact Person
 Clinical Trial Information
 900 80 85 73
 info@pcyc.com

Monetary support: NA

Centers

Inactive

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
 Pamplona/Iruña
 NAVARRA
 Servicio de Hematología

Inactive

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

Inactive

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
 Madrid
 MADRID

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
 Madrid

Servicio de Hematología

MADRID

Servicio de Hematología

Inactive

Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medication

Venetoclax - 10 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: VENETOCLAX|

Experimental

Venetoclax - 50 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: VENETOCLAX|

Experimental

Venetoclax - 100 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: VENETOCLAX|

Experimental

Ibrutinib

Cápsula dura

Active Principles: Ibrutinib|

Orphan

Experimental

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

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase III	Participantes 287

Información

Identificador

2017-000129-12

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 3:
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.

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 3 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.

Momentos temporales de evaluación primaria

SLT/TLD: semanal primeras 5 semanas.

Gravedad y relación Aes: semanal primeras 6 sem, cada 2 hasta la 13, cada 4 año 1, cada 2 meses años 2 y 3, cada 3 meses hasta prog. enferm

AEs causando interrupción de tto o reducción de dosis o hasta muerte, semanal primeras 6 sem, cada 2 hasta la 13, cada 4 año 1, cada 2 meses para años 2 y 3, cada 3 meses hasta la interrupción del tto y 30 días después de última dosis

Respuesta (RC, RP), DR y PFS cada 3 meses año 1 desde sem 13; cada 4 meses años 2 y 3, y cada 6 meses hasta Progresión de enferm

Superv. después de prog cada 12 semanas hasta la muerte

Resultado primario: Desde fecha de asignación al azar hasta fecha de prog. de la enfermedad cada 3 meses el año 1 desde la sem 13; cada 4 meses años 2 y 3, y cada 6 meses hasta prog. de la enferm.

Objetivo Secundario

Periodo de preinclusión de seguridad:

Evaluar respuesta (parcial y completa), supervivencia sin progresión, duración de la respuesta y supervivencia gral.

Fase 3:

¿ Evaluar si la combinación de ibrutinib y venetoclax aumenta la tasa de respuesta completa, tasa de respuesta objetiva, tasa de remisión negativa de la enfermedad mínima residual en sujetos que logran una RC, SG, DR y el tiempo hasta el siguiente tto en comparación con la adminis. de ibrutinib y placebo.

¿ Evaluar la frecuencia, intensidad y relación de los acontecimientos adversos; la frecuencia, la intensidad y el tratamiento del SLT; los AA que requieran una reducción de la dosis y/o interrupción del fármaco de estudio, o que provoquen la muerte. ¿ Determinar la farmacocinética de ibrutinib y de venetoclax.

¿ Evaluar si la combinación de ibrutinib y venetoclax mejorará la calidad de vida mediante un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud en comparación con la administración de ibrutinib y placebo.

Variables de Evaluación Secundaria

Fase 3 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

Momentos temporales de evaluación secundaria

Eficacia: TRC basada en mejor respuesta gral según los criterios - cada 3 meses para el primer año desde semana 13; Cada 4 meses durante año 2 y 3, y cada 6 meses desde entonces hasta PD

TRO definida como CR o PR de acuerdo con los criterios - cada 3 meses para el año 1 desde sem 13; Cada 4 meses durante el año 2 y 3, y cada 6 meses desde entonces hasta PD

Tasa de remisión negativa de MRD en sujetos que logran CR. Una MRD-negativo de remisión es no detectable MRD como evaluado por citometría de flujo en la médula ósea y la sangre periférica recogidos en el momento de CR, con confirmación de la negatividad MRD en la sangre periférica posterior 12 semanas más tarde-cada 3 meses para la Primer año desde la semana 13; Cada 4 meses durante el año 2 y 3, y cada 6 meses desde entonces hasta PD

Criterios de Inclusión

Relacionados con la enfermedad (consulte la sección 0 para obtener más detalles)

¿ 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 ¿ Hombres y mujeres ¿ 18 años de edad.

¿ Estado general (EG) de 0 o 1 según la escala del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).

Criterios de Exclusión

Relacionados con la enfermedad (consulte la sección 1.1 para obtener más detalles)

¿ Antecedentes o indicios actuales de linfoma del sistema nervioso central

Afecciones 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.

Calendario

Autorización

18/12/2017

Inicio de Ensayo

07/02/2018

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

09/02/2018

Promotor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos

995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, CA

Contact Person

Clinical Trial Information

900 80 85 73

info@pcyc.com

Monetary support: NA

Centros

Inactivo

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

Inactivo

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
Madrid
MADRID

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
Madrid
MADRID

Servicio de Hematología

Inactivo

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

Servicio de Hematología

Medicamentos

Venetoclax - 10 mg
Comprimido recubierto con película

Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Venetoclax - 50 mg
Comprimido recubierto con película

Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Venetoclax - 100 mg
Comprimido recubierto con película

Principios Activos: VENETOCLAX|

Experimental

Ibrutinib
Cápsula dura

Principios Activos: Ibrutinib|

Huérfano **Experimental**