

Study to assess the safety and efficacy of the study drug IPI-145 in Leukaemia patients compared with Ofatumumab

State	Type participants	Age Ranges
Not Initialize	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase III	307

Information

Identifier

2013-002405-61

Investigated Disease

n/a

Scientific Title

A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

Summary

Not provided

Main Objective

To examine the efficacy of IPI-145 monotherapy versus ofatumumab monotherapy in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)

Primary Endpoints

Progression free survival (PFS), defined as time from randomization to the first documentation of progressive disease (PD) or death due to any cause

Temporary moments of secondary assessment

Screening, cycles 3, 5, 7, 11, 15 and 19, and early termination from study treatment

Secondary Objective

- To determine the safety of IPI-145 in subjects with CLL and SLL
- To evaluate the pharmacokinetics (PK) of IPI-145 and, if applicable, its metabolite(s)

Secondary Endpoints

- ? Overall Response Rate (ORR), with overall response (based on independent review) defined as best response of complete response/remission (CR), CR with incomplete marrow recovery (CRi), partial response/remission (PR), or PR with lymphocytosis (PRwL), according to the IWCLL or revised IWG Response Criteria, with modification for treatment-related lymphocytosis
- ? Lymph node response rate, with lymph node response defined as ? 50% decrease in the sum of the products (SPD) of target lymph nodes
- ? Overall Survival (OS), defined as time from randomization to death
- ? Hematologic improvement rate, with hematologic improvement defined as any of following, for at least 60 days without transfusion or exogenous growth factors:
 - Neutrophil count > 1,500/ μ L or an increase ? 50% from Baseline; or
 - Hemoglobin > 11 g/dL or an increase ? 50% from Baseline; or - Platelet count >100,000/ μ L or an increase ? 50% from Baseline
- ? Duration of Response (DOR), defined as time from the first documentation of response to first documentation of PD or death due to any cause
- ? Treatment-emergent adverse events (TEAEs) and changes in safety laboratory values
- ? PK parameters derived from plasma duvelisib concentrations and, if applicable, its metabolite(s)

Temporary moments of secondary assessment

Screening, cycles 3, 5, 7, 11, 15 and 19, and early termination from study treatment

Criteria of inclusion

- ? 18 years of age
- Diagnosis of active CLL or SLL that meets at least one of the IWCLL 2008 criteria for requiring treatment (Binet Stage ? B and/or Rai Stage ? I)
- Disease that has progressed during or relapsed after at least one previous CLL/SLL therapy
- Not appropriate for treatment with a purine-based analogue regimen (per National Comprehensive Cancer Network [NCCN] or European Society for Medical Oncology [ESMO] guidelines), including relapse ? 36 months from a purine-based chemoimmunotherapy regimen or relapse ? 24 months from a purine-based monotherapy regimen
- A cytogenetics or fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of the leukemic cells within 24 months of randomization is required to document the presence or absence of del(17p). Note: if a sample from within 24 months is not available, it should be evaluated as part of the screening laboratory evaluation to inform stratification
- Measurable disease with a lymph node or tumor mass > 1.5 cm in at least one dimension as assessed by computed tomography (CT)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 2 (corresponds to Karnofsky Performance Status [KPS] ? 60%)
- Willingness by subject to be randomized to receive either ofatumumab or duvelisib at the dose and schedule defined in the protocol
- Must meet the following laboratory parameters:
 - Serum aspartate transaminase (AST/SGOT) or alanine transaminase (ALT/SGPT) ? 3 x upper limit of normal (ULN)
 - Total bilirubin ? 1.5 x ULN
 - Serum creatinine ? 2.0 x ULN
 - Hemoglobin ? 8.0 g/dL with or without transfusion support
 - Platelet count ? 10,000 μ L with or without transfusion support
- For women of childbearing potential (WCBP): negative serum ?-human chorionic gonadotropin (?hCG) pregnancy test within 1 week before randomization (WCBP defined as a sexually mature woman who has not undergone surgical sterilization or who has not been naturally post-menopausal for at least 24 consecutive months)

[women ? 55 years] or 12 consecutive months [women > 55 years])

11. Willingness of male and female subjects who are not surgically sterile or postmenopausal to use medically acceptable methods of birth control from the first dose of study drug to 30 days after the last dose of duvelisib and for 12 months after last dose of ofatumumab. Sexually active men, and women using oral contraceptive pills, should also use barrier contraception

12. Ability to voluntarily sign consent for and adhere to the entire study visit schedule and all protocol requirements

13. Signed and dated institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC)-approved informed consent form (ICF) before any study specific screening procedures are performed

Criteria of exclusion

1. History of Richter's transformation or polymphocytic leukemia

2. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) that is uncontrolled or requiring > 20 mg once daily (QD) of prednisone (or equivalent) to maintain hemoglobin > 8.0 g/dL or platelets > 10,000 μ L without transfusion support

3. Refractory to ofatumumab (defined as progression or relapse <12 months of receiving ofatumumab monotherapy or < 24 months of receiving an ofatumumab-containing regimen) 4. Prior allogeneic transplant (prior autologous stem cell transplant >6 months prior to study entry is permitted)

5. Known central nervous system (CNS) lymphoma or leukemia; subjects with symptoms of CNS disease must have a negative CT scan or negative diagnostic lumbar puncture prior to randomization 6. Prior exposure to a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) inhibitor (eg, GS-1101, duvelisib) or a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor

7. Use of any of the following medications or procedures within the specified timeframe:

? Use of live or live attenuated vaccines within 30 days prior to randomization ? Chemotherapy, radiation therapy, or ablative therapy within 3 weeks of randomization

? Tyrosine kinase inhibitor within 7 days of randomization ? Other investigational therapy (not included above) within 3 weeks of randomization 8. Ongoing treatment with chronic immunosuppressants (eg, cyclosporine) or systemic steroids > 20 mg prednisone (or equivalent) QD

9. History of tuberculosis treatment within the preceding two years

10. Ongoing systemic bacterial, fungal, or viral infections at the time of initiation of study treatment (defined as requiring IV antimicrobial, antifungal or antiviral agents)

? Subjects on antimicrobial, antifungal or antiviral prophylaxis are not specifically excluded if all other inclusion/exclusion criteria are met and there is no evidence of active infection at randomization

11. Human immunodeficiency virus (HIV) infection

12. Prior, current, or chronic hepatitis B or hepatitis C infection

13. History of alcohol abuse or chronic liver disease (other than metastatic disease to the liver)

14. Unable to receive prophylactic treatment for pneumocystis or herpes simplex virus (HSV)

15. Baseline QT interval corrected with Fridericia's method (QTcF) > 480 ms (average of triplicate readings) Note: This criterion does not apply to subjects with a right or left bundle branch block (BBB)

16. Unstable or severe uncontrolled medical condition (eg, unstable cardiac function, unstable pulmonary condition), or any important medical illness or abnormal laboratory finding that would, in the investigator's judgment, increase the subject's risk while participating in this study

17. Concurrent active malignancy other than nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix, bladder, or prostate not requiring treatment. Subjects with previous malignancies are eligible provided that they have been disease free for ?2 years

18. History of stroke, unstable angina, myocardial infarction, or ventricular arrhythmia requiring medication or mechanical control within the last 6 months

19. Administration of medications or foods that are strong inhibitors or inducers of CYP3A within 2 weeks of randomization 20. Prior surgery or gastrointestinal dysfunction that may affect drug absorption (eg, gastric bypass surgery, gastrectomy)

21. Major surgery or invasive intervention within 4 weeks prior to randomization

22. Pregnant or breastfeeding women

23. Hypersensitivity to ofatumumab or its excipients

Calendar

Authorization 20/02/2014	Start of Test No aportado	End of test No aportado	Last Update 16/06/2016
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Sponsor

Infinity Pharmaceuticals, Inc Estados Unidos

784 Memorial Drive 02139 Cambridge, Massachusetts

Contact Person

Infinity Pharmaceuticals, Inc - Mary Kuskin

001 617 453 1394

mary.kuskin@infi.com

Monetary support: Infinity Pharmaceuticals, Inc|

Centers

Inactive

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON
INTERNATIONAL ESPAÑA

MADRID
MADRID

Inactive

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
PAMPLONA/IRUÑA
NAVARRA

Inactive

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE
BARCELONA

Inactive

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA

BARCELONA
BARCELONA

BARCELONA

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
BARCELONA
BARCELONA

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID
SANCHINARRO*
MADRID
MADRID

Medication

Duvelisib

Cápsula*

Active Principles: Duvelisib|

Orphan

Experimental

Duvelisib

Cápsula*

Active Principles: Duvelisib|

Orphan

Experimental

Ofatumumab

Perfusión*

Active Principles: OFATUMUMAB|

Comparator

Estudio para evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco del estudio IPI-145 en pacientes con leucemia comparado con Ofatumumab

Estado No iniciado	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase III	Participantes 307

Información

Identificador

2013-002405-61

Enfermedad investigada

n/a

Título Científico

Estudio clínico comparativo de fase III sobre la eficacia entre el IPI-145 y el ofatumumab en pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de célula pequeña resistentes al tratamiento o recidivantes

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Analizar la eficacia de la monoterapia con IPI-145 en comparación con la monoterapia con ofatumumab en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) resistente al tratamiento o recidivante o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)

Variables de Evaluación Primaria

La supervivencia sin progresión (SSP), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera vez que se documenta la progresión de la enfermedad (PE) determinada por un examen independiente o la muerte del paciente por cualquier causa.

Momentos temporales de evaluación primaria

Fase de selección, ciclos 3,5, 7, 11, 15 y 19 y finalización prematura del tratamiento

Objetivo Secundario

- Determinar la seguridad de IPI-145 en pacientes con LLC o LLCP.
- Evaluar la farmacocinética (FC) de IPI-145 y, si procede, la de sus metabolitos

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

? La tasa de respuesta global (TRG), con respuesta global (basada en una revisión independiente) definida como la mejor respuesta de remisión o respuesta completa (RC), RC con una recuperación incompleta de la médula (RCi), remisión o respuesta parcial (RP) o RP con linfocitosis (RPcL), de conformidad con los criterios de respuesta del IWCLL o el IWG modificados, con modificación de la linfocitosis relacionada con el tratamiento.

? La tasa de respuesta en los ganglios linfáticos, con una respuesta de los ganglios linfáticos definida como una reducción $\geq 50\%$ en la suma de los productos de los diámetros (SPD) o en los ganglios linfáticos estudiados.

? La supervivencia global (SG) definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el fallecimiento.

? La tasa de mejora hematológica, en la que mejora hematológica se define como cualquiera de los siguientes parámetros durante como mínimo 60 días sin transfusión sanguínea o factores de crecimiento exógenos:

- Una cifra de neutrófilos de $>1500/\mu\text{l}$ o un aumento $\geq 50\%$ con respecto a los valores basales; o

- Una hemoglobina $>11\text{ g/dl}$ o un aumento $\geq 50\%$ con respecto a los valores basales; o

- Una cifra de plaquetas de $>100.000/\mu\text{l}$ o un aumento del $\geq 50\%$ con respecto a los valores basales. ? La duración de la respuesta (DR), definida como el tiempo transcurrido desde la primera vez que se documenta la respuesta hasta la primera vez que se documenta la PE o la muerte por cualquier causa.

? Los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) y los cambios en los valores de laboratorio sobre seguridad.

? Unos parámetros FC derivados de las concentraciones de duvelisib en plasma y, si procede, de sus metabolitos.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Fase de selección, ciclos 3,5, 7, 11, 15 y 19 y finalización prematura del tratamiento

Criterios de Inclusión

1. Tener ≥ 18 años de edad.
2. Estar diagnosticado de una LLC o LLCP activa que cumple al menos uno de los criterios del IWCLL de 2008 por los que se requiere tratamiento (estadio clínico según Binet ? B o estadio clínico según Rai ?I).
3. Que su enfermedad haya progresado durante como mínimo un tratamiento previo contra la LLC o LLCP.
4. No ser el candidato adecuado para recibir un tratamiento basado en análogos de purina (de conformidad con las directrices de tratamiento de la Red oncológica nacional integral [NCCN] de los Estados Unidos o la Sociedad europea de oncología médica [ESMO]), incluido presentar una recidiva en ≥ 36 meses a consecuencia de una quimioinmunoterapia basada en análogos de la purina o una recidiva en ≥ 24 meses a consecuencia de una monoterapia basada en análogos de la purina.
5. Para documentar la presencia o ausencia de delección del cromosoma 17, se necesita un análisis citogenético o prueba de hibridación mediante fluorescencia in situ [FISH] de las células leucémicas en los dos años anteriores a la aleatorización. Nota: si no se dispone de una muestra de los 24 meses previos, se evaluará como parte de las pruebas de laboratorio de la fase de selección para documentar la estratificación.
6. Que su enfermedad sea medible y presente una masa tumoral o un ganglio linfático de $>1,5\text{ cm}$ en como mínimo una dimensión, detectado por tomografía axial computerizada (TAC).
7. Que su estado de salud general sea de 0 a 2 según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group o ECOG, por sus siglas en inglés) y que equivale al $\geq 60\%$ según la escala de medición de Karnofsky (Karnofsky Performance Status o KPS, por sus siglas en inglés).

8. Que el paciente manifieste la voluntad de ser asignado aleatoriamente a uno de los grupos de estudio en el que va a ser tratado con ofatumumab o con duvelisib, según la pauta posológica y el calendario definidos en este protocolo.
9. Cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio:
 - a. Aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) séricas ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
 - b. Bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN.
 - c. Creatinina sérica $\leq 2,0$ veces el LSN.
 - d. Hemoglobina $\geq 8,0$ g/dl, con o sin ayuda de una transfusión sanguínea.
 - e. Cifra de plaquetas ≥ 10.000 μ l, con o sin ayuda de una transfusión sanguínea.
10. Si la paciente es una mujer en edad fértil: se descarta la posibilidad de un embarazo mediante análisis negativo de la gonadotropina coriónica humana beta (β -hCG) en suero la primera semana antes de la aleatorización. Una mujer en edad fértil se define como toda mujer sexualmente madura que no se ha sometido a una esterilización quirúrgica ni ha sido postmenopáusica de forma natural al menos durante 24 meses consecutivos (mujeres ≥ 55 años) o 12 meses consecutivos (mujeres >55 años).
11. Que los pacientes, tanto hombres como mujeres, que no se han sometido a una esterilización quirúrgica ni han pasado la menopausia, acepten de usar métodos anticonceptivos médicamente aceptables desde la administración de la primera dosis de la medicación en estudio hasta 30 días después de la última dosis de duvelisib y durante 12 meses después de la última dosis de ofatumumab. Los hombres sexualmente activos y las mujeres que toman píldoras anticonceptivas orales, también deben utilizar un método anticonceptivo de barrera.
12. Que sean capaces de firmar de forma voluntaria el consentimiento informado para entrar a formar parte y cumplir con el calendario de visitas programadas y con todos los requisitos del protocolo.
13. Que se haya firmado y fechado el formulario de consentimiento informado (FCI) autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) antes de llevar a cabo cualquier procedimiento de selección específico para el estudio.

Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de leucemia prolinfocítica o de síndrome de Richter.
2. Anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) no controlada o que requiere >20 mg/día de prednisona (o equivalente) para mantener un nivel de hemoglobina $>8,0$ g/dl o de plaquetas >10.000 μ l sin ayuda de una transfusión sanguínea.
3. Presentar resistencia al ofatumumab (definida como una progresión o recidiva en los 12 meses posteriores a la monoterapia con ofatumumab o en los 24 meses posteriores a un tratamiento que incluye el ofatumumab).
4. Alotrasplante previo (alotrasplante de células madre en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio).
5. Leucemia o linfoma del sistema nervioso central (SNC) conocido; los pacientes con síntomas de enfermedad del SNC deben tener un TAC negativo o una punción lumbar negativa antes de su aleatorización.
6. Exposición previa a un inhibidor de las fosfoinositida-3-quinasas (PI3K), por ejemplo, GS-1101 o duvelisib, o a un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).
7. Usar alguno de los medicamentos o seguir alguno de los procedimientos siguientes en el periodo de tiempo especificado:
 - ? Usar vacunas elaboradas con microbios vivos o vivos atenuados en los 30 días previos a la aleatorización.
 - ? Quimioterapia, radioterapia o ablación en las tres semanas anteriores a la aleatorización.
 - ? Inhibidor de la tirosina quinasa los siete días anteriores a la aleatorización. ? Otros tratamientos experimentales (no mencionados anteriormente) en las tres semanas anteriores a la aleatorización.
8. Tratamiento en curso con inmunosupresores crónicos (por ejemplo, la ciclosporina) o esteroides sistémicos (> 20 mg/día de prednisona o equivalente).
9. Antecedentes de tratamiento para la tuberculosis en los dos años precedentes.
10. Infecciones víricas, fúngicas o bacterianas sistémicas en curso en el momento de iniciar el tratamiento en estudio (se definen como aquellas infecciones que requieren tratamiento antivírico, antifúngico o antimicrobiano por vía intravenosa).
 - ? Los pacientes sometidos a una profilaxis antivírica, antifúngica o antimicrobiana no están específicamente excluidos del estudio si cumplen con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión restantes y no hay indicios de una infección activa en el momento de la aleatorización.
11. Pacientes infectados por el VIH.

12. Infección por hepatitis B o C crónica, activa o previa.
13. Antecedentes de enfermedad hepática crónica (a excepción de metástasis hepática) o de abuso de alcohol.
14. Estar incapacitado para recibir un tratamiento profiláctico para la infección por Pneumocystis jiroveci o por el virus del herpes simple (VHS).
15. Unos valores iniciales del intervalo QT corregido con el método de Fridericia (QTcF) de >480 ms (media calculada de tres lecturas). Nota: este criterio no se aplica a los pacientes con un bloqueo de rama derecha o izquierda.
16. Una enfermedad no controlada, inestable o grave (por ejemplo, una función cardíaca inestable o neumopatía inestable) o cualquier otra enfermedad importante o hallazgo de laboratorio anormal que podría, a juicio del investigador, aumentar el riesgo del paciente mientras participa en este estudio.
17. Neoplasias activas concurrentes distintas del cáncer de piel no melanómico o el carcinoma localizado de cuello de útero, vesícula o próstata que no requiere tratamiento. Los pacientes con neoplasias malignas previas son elegibles para el estudio siempre que se lleven libres de su enfermedad ? 2 años.
18. Antecedentes de ictus, angina inestable, infarto de miocardio o arritmia ventricular que ha precisado medicación o control mecánico en los últimos seis meses.
19. La administración de medicamentos o alimentos que son potentes inhibidores o inductores del citocromo CYP3A en las dos semanas previas a la aleatorización.
20. Una disfunción gastrointestinal u operación quirúrgica previa que pueda afectar la absorción del fármaco (por ejemplo, una derivación gástrica o una gastrectomía).
21. Una intervención invasiva u operación de cirugía mayor en las cuatro semanas previas a la aleatorización.
22. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia.
23. Hipersensibilidad a ofatumumab o sus excipientes.

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
20/02/2014	No aportado	No aportado	16/06/2016

Promotor

Infinity Pharmaceuticals, Inc Estados Unidos

784 Memorial Drive 02139 Cambridge, Massachusetts

Contact Person

Infinity Pharmaceuticals, Inc - Mary Kuskin

001 617 453 1394

mary.kuskin@infi.com

Monetary support: Infinity Pharmaceuticals, Inc|

Centros

Inactivo

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON
INTERNATIONAL ESPAÑA

MADRID

MADRID

Inactivo

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

PAMPLONA/IRUÑA

NAVARRA

Inactivo

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE
BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Inactivo

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID
SANCHINARRO*

MADRID

MADRID

Medicamentos

Duvelisib

Cápsula*

Principios Activos: Duvelisib|

Huérfano

Experimental

Duvelisib

Cápsula*

Principios Activos: Duvelisib|

Huérfano

Experimental

Ofatumumab

Perfusión*

Principios Activos: OFATUMUMAB|

Comparador