

A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments)

State Not Initialize	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase I , Phase II	Participants 244

Information

Identifier

2015-002191-25

Investigated Disease

Form of blood cancer that forms in the bone marrow.

Scientific Title

A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Summary

Not provided

Main Objective

Phase 1: -To determine the maximum tolerate dose (MTD)/maximum administered dose (MAD) and the Phase 2b dose of the ibrutinib, pomalidomide and dexamethasone combination.
- To determine the safety and tolerability of ibrutinib in combination with pomalidomide and dexamethasone in subjects with relapsed/refractory Multiple Myeloma (MM).
Phase 2b: - To evaluate the effect of ibrutinib in combination with pomalidomide and dexamethasone compared to placebo in combination with pomalidomide and dexamethasone on progression-free survival (PFS), as assessed by independent review committee (IRC), in subjects with relapsed/refractory MM.

Primary Endpoints

The primary efficacy endpoint of the Phase 2b portion of this study is PFS, as assessed by the IRC. Progression-free survival will be assessed on all subjects in the ITT population.

Temporary moments of secondary assessment

Every visit.

Secondary Objective

Phase 1: - Overall response rate (ORR) defined as \geq partial response (PR) according to the International Myeloma Working Group (IMWG) response criteria (Rajkumar 2011)

- Duration of response (DOR)

- The clinical benefit rate (CBR) and its duration, defined as \geq MR according to the IMWG response criteria (Rajkumar 2011) - To evaluate the PK of ibrutinib and pomalidomide when given in combination with dexamethasone

Phase 2b: - To compare the treatment arms as assessed by both IRC and investigator in terms of the following:

- ORR (\geq PR; according to IMWG [Rajkumar 2011]) - DOR - CBR (\geq MR; according to IMWG [Rajkumar 2011]) and its duration

- Overall survival (OS) - Time-to-progression (TTP) In addition,

- To evaluate the safety and tolerability of ibrutinib in combination with pomalidomide and dexamethasone

- To evaluate the PK of ibrutinib and pomalidomide when given in combination with dexamethasone

Secondary Endpoints

- The ORR will be assessed by investigator (for Phase 1) and by IRC (for Phase 2b) according to the IMWG criteria and is defined as the proportion of subjects who achieve a PR or better over the course of the study.

-The DOR is defined as the interval between the date of initial documentation of a response and the date of first documented evidence of progressive disease as assessed by investigator (for Phase 1) and by IRC (for Phase 2b), death, or date of censoring if applicable, for responders only. Subjects who start new anti-cancer treatment before documentation of disease progression will be censored on the date of the last adequate disease assessment that is on or before the start date of new anti-cancer therapy. Responders are subjects in the ITT population who achieve PR or better according to the IMWG response criteria. Non responders (\leq MR) will be excluded from the analysis for DOR.

- Clinical benefit rate (CBR) and its duration as assessed by investigator (for Phase 1) and by IRC (for Phase 2b) including subjects with minimal response (MR) or better according to the IMWG.

- OS is defined as the time from date of randomization until date of death due to any cause. Subjects who are known to be alive or whose survival status is unknown will be censored at the date last known to be alive. Subjects who are completely lost to follow-up for survival after randomization will be censored at randomization date (Phase 2b).

- TTP is defined as the time from the start of treatment until date of disease progression as assessed by IRC. Subjects who die before disease progression due to causes other than progression will be censored at the date of death (Phase 2b).

Temporary moments of secondary assessment

Every 4 weeks after the start of study treatment.

Criteria of inclusion

Disease Related

1. Subjects with relapsed/refractory MM who have received at least two prior lines of therapy including LEN and either bortezomib or carfilzomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of the completion of the most recent treatment regimen. - Subjects must have received at least 2 cycles of treatment with LEN and

either bortezomib or carfilzomib at the approved dose and schedule (maintenance will be excluded).

2. Measurable disease defined by at least ONE of the following:

- Serum monoclonal protein (SPEP) ≥ 1 g/dL.
- Urine monoclonal protein (UPEP) ≥ 200 mg by 24 hour urine.

Laboratory

3. Adequate hematologic function independent of platelet transfusion and growth factor support for at least 7 days prior to Screening and dosing (Phase 1) or randomization/enrollment (Phase 2b), with the exception of pegylated G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor pegfilgrastim) and darbopoeitin which require at least 14 days, defined as: - Absolute neutrophil count ≥ 1500 cells/mm³ ($1.5 \times 10^9/L$). - Platelet count $\geq 75,000$ cells/mm³ ($75 \times 10^9/L$). - Hemoglobin ≥ 8.0 g/dL.

4. Adequate hepatic and renal function defined as:

- Serum aspartate transaminase (AST) or alanine transaminase (ALT) ≤ 3.0 x upper limit of normal (ULN).
 - Serum creatinine < 3.0 mg/dL AND Creatinine Clearance ≥ 30 mL/min (by Cockcroft-Gault OR as measured by 24 hour urine collection).
 - Total Bilirubin ≤ 2.0 mg/dL.
5. PT/INR ≤ 1.5 x ULN and PTT (aPTT) ≤ 1.5 x ULN (unless on warfarin, then INR ≤ 3.0).

Demographic

6. Men and women ≥ 18 years of age.

7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of ≤ 2 .

Ethical/Other

8. All study participants must be registered into the mandatory Pomalyst REMS or RevAid® program, and be willing and able to comply with the requirements of the Pomalyst REMS or RevAid® program as appropriate for the country in which the drug is being used. (for US/Canada Sites Only).

9. Female subjects of childbearing potential (FCBP) must adhere to the scheduled pregnancy testing as required in the Pomalyst REMS or RevAid® program as appropriate for the country in which the drug is being used. (for US/Canada Sites Only).

10. Female subjects of childbearing potential (FCBP) must have a negative serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 25 mIU/mL within 10 to 14 days and again within 24 hours prior to starting Cycle 1 of pomalidomide. All subjects must be counseled at a minimum of every 28 days about pregnancy precautions and risks of fetal exposure (for ex US sites only).

11. Male subjects must agree to use a latex condom during sexual contact with a FCBP even if they have had a successful vasectomy. (for US/Canada sites only).

12. Male subjects must agree to use a latex condom during sexual contact with a FCBP even if they have had a successful vasectomy. All subjects must be counseled at a minimum of every 28 days about pregnancy precautions and risks of fetal exposure, (for ex US sites only).

13. FCBP and male subjects who are sexually active must use TWO acceptable methods of birth control, one highly effective method of birth control plus one additional effective method of birth control for at least 28 days prior to study treatment and during the study treatment period. For female and male subjects, these birth control requirements must be adhered to for 90 days after the last dose of ibrutinib and pomalidomide, whichever is later. Male subjects must agree to not donate sperm during the study treatment period and up to 90 days after the last dose of ibrutinib and pomalidomide, whichever is later.

Inclusion Criteria for Open-label Sub-study Arm C (Phase 2b)

To be enrolled in the sub-study, each potential subject must meet all inclusion criteria defined in Section 4.1 of the protocol. IN ADDITION the following criteria must be met:

Subject must have received pomalidomide in combination with dexamethasone (regimen must not have included other anti-cancer agents) as their most recent line of therapy and have:

? Achieved less than a partial response ($< PR$) following at least 112 days (4×28 day cycles) and are without evidence of progression disease (PD)

OR

- Disease progression following an initial confirmed response of MR or better to the combination (according to IMWG response criteria; Rajkumar 2011)

Criteria of exclusion

Disease-Related

1. Primary refractory disease defined as nonresponsive in patients who have never achieved a minimal response or

better with any therapy.

2. History of plasma cell leukemia, primary amyloidosis, POEMS syndrome within 12 months prior to first administration of study treatment.

Concurrent Conditions

3. Recent prior chemotherapy

a. Alkylators (eg, melphalan, cyclophosphamide) and/or anthracyclines ≤ 21 days prior to first administration of study treatment.

b. High dose corticosteroids, IMiDs or proteasome inhibitors ≤ 14 days prior to first administration of study treatment.

c. Monoclonal antibody ≤ 6 weeks prior to first administration of study treatment.

4. Prior exposure to Brutons tyrosine kinase (BTK) inhibitors.

5. Prior exposure to pomalidomide (except Treatment Arm C).

6. History of serious hypersensitivity reactions to prior thalidomide, lenalidomide or pomalidomide.

7. History of other malignancies, except: a. 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.

b. Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease.

c. Adequately treated carcinoma in situ without evidence of disease. 8. Peripheral neuropathy Grade ≥ 2 with pain at Screening.

9. Concurrent systemic immunosuppressant therapy (eg, cyclosporine A, tacrolimus, etc., or chronic administration of >20 mg/day of prednisone or equivalent) within 28 days of the first dose of study treatment.

10. Recent infection requiring systemic treatment that was completed ≤ 7 days before the first dose of study treatment and/or uncontrolled active systemic infection.

11. Unresolved toxicities from prior anti-cancer therapy, defined as having not resolved to Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE, version 4.03), Grade ≤ 1 or to the levels dictated in the inclusion/exclusion criteria with the exception of alopecia.

12. Known bleeding disorders (eg, von Willebrands disease or hemophilia).

13. History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months prior to enrollment/randomization.

14. 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, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody must have a negative polymerase chain reaction (PCR) result before enrollment/ randomization. Those who are PCR positive will be excluded.

15. Major surgery within 4 weeks of first dose of study treatment.

16. Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigators opinion, could compromise the subjects safety or put the study outcomes at undue risk.

17. Currently active, clinically significant hepatic impairment (? mild hepatic impairment according to the Child Pugh classification).

18. 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 enrollment/randomization.

- QTc ≥ 470 msec calculated using Fridericia formula (QTcF) at Screening. 19. Unable to swallow capsules 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.

20. Requires treatment with a strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitor.

21. Women who are pregnant or breast-feeding.

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).

Exclusion Criteria for Open-Label Sub-Study Arm C (Phase 2b)

To be enrolled in the sub-study, each potential subject must not meet any exclusion criteria defined above EXCEPT for exclusion criteria 5 which is related to prior pomalidomide and does not apply for the sub-study Arm C.

Calendar

Authorization 31/03/2016	Start of Test No aportado	End of test No aportado	Last Update 29/03/2017
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Sponsor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos

995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, California

Contact Person

Pharmacyclics Limited Liability Company - Executive Director, Reg Affairs

+34 900834223

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Pharmacyclics LLC|

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 Hematologia

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Salamanca
SALAMANCA

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE
Valencia

Servicio De Hematología

VALENCIA

Medication

IMBRUVICA

Cápsula dura

Active Principles: IBRUTINIB|

Experimental

Estudio clínico de ibrutinib en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple (que han dejado de responder o no ha respondido a los tratamientos actuales)

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase I , Fase II	244

Información

Identificador

2015-002191-25

Enfermedad investigada

Tipo de cancer de la sangre que se forma en la médula ósea.

Título Científico

Estudio multicéntrico y aleatorizado de ibrutinib en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Fase 1:

- Determinar la dosis máxima tolerada/dosis máxima administrada y la dosis para la fase 2b de la combinación de ibrutinib, pomalidomida y dexametasona.
- Determinar la seguridad y la tolerabilidad de ibrutinib en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple (MM) recidivante o resistente.

Fase 2b: - Evaluar el efecto de ibrutinib en combinación con pomalidomida y dexametasona en comparación con placebo en combinación con pomalidomida y dexametasona sobre la supervivencia sin progresión (SSP), según la evaluación del comité de revisión independiente, en pacientes con MM recidivante o resistente.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

El criterio de valoración principal de la eficacia en la parte de fase 2b de este estudio será la SSP, evaluada por el CRI. La SSP se evaluará en todos los pacientes de la población IT.

Momentos temporales de evaluación primaria

En todas las visitas.

Objetivo Secundario

Fase 1:

- Tasa de respuesta global, definida como \geq RP según los criterios de respuesta del Grupo internacional de trabajo sobre el mieloma (International Myeloma Working Group, (Rajkumar 2011).
- Duración de la respuesta.
- Tasa de beneficios clínicos y su duración, definida como \geq RM según los criterios de respuesta del IMWG (Rajkumar 2011).
- Evaluar la farmacocinética de ibrutinib y pomalidomida al administrarlos en combinación con dexametasona.

Fase 2b:

Comparar los grupos de tratamiento, según la evaluación del CRI y el investigador, en cuanto a todo lo siguiente:

- TRG (\geq RP; según los criterios del IMWG [Rajkumar 2011]).
- DR.
- TBC (\geq RM según los criterios del IMWG [Rajkumar 2011]) y su duración.
- Supervivencia global.
- Tiempo hasta la progresión.

Además,

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ibrutinib en combinación con pomalidomida y dexametasona.
- Evaluar la farmacocinética de ibrutinib y pomalidomida al administrarlos en combinación con dexametasona.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

-La TRG será evaluada por el investigador (en la fase 1) y el CRI (en la fase 2b) según los criterios del IMWG y se define como la proporción de pacientes que logren una RP o mejor durante el estudio. - La DR se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de la documentación inicial de una respuesta y la fecha de los primeros datos documentados de progresión de la enfermedad, según la evaluación del investigador (en la fase 1) y el CEIC (en la fase 2b), la muerte o la fecha de censura estadística, si procede, exclusivamente en los pacientes con respuesta. Los pacientes que inicien un tratamiento antineoplásico nuevo antes de que se documente la progresión de la enfermedad serán objeto de censura estadística en la fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad realizada en o antes de la fecha de comienzo del nuevo tratamiento antineoplásico. Se entiende por pacientes con respuesta aquellos de la población IT que logren una RP o mejor según los criterios de respuesta del IMWG. Los pacientes sin respuesta (? RM) quedarán excluidos del análisis de la DR. - Tasa de beneficios clínicos (TBC) y su duración, evaluadas por el investigador (en la fase 1) y el CRI (en la fase 2b), incluidos los pacientes con respuesta mínima (RM) o mejor según el IMWG. - La SG se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes con certeza de estar vivos o en los que se desconozca su estado vital serán objeto de censura estadística en la última fecha con certeza de que estaban vivos. Los pacientes que se hayan perdido totalmente para el seguimiento de la supervivencia después de la aleatorización serán objeto de censura estadística en la fecha de aleatorización (fase 2b). - El THP se define como el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la fecha de progresión de la enfermedad evaluada por el CRI. Los pacientes que fallezcan antes de la progresión de la enfermedad por causas distintas de la progresión serán objeto de censura estadística en la fecha de la muerte (fase 2b).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Cada cuatro semanas después del tratamiento del estudio.

Criterios de Inclusión

Relacionados con la enfermedad

1. Pacientes con MM recidivante o resistente que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluida LEN y bortezomib o carfilzomib, y hayan presentado progresión de la enfermedad durante la pauta de tratamiento más reciente o en los 60 días siguientes a su finalización.

- Los pacientes tendrán que haber recibido al menos 2 ciclos de tratamiento con LEN y bortezomib o carfilzomib en la dosis y pauta aprobadas (quedará excluido el mantenimiento).

2. Enfermedad mensurable, definida por al menos UNA de las circunstancias siguientes:

- Proteína monoclonal en suero (EFPS) ≥ 1 g/dl.

- Proteína monoclonal en orina (EFPO) ≥ 200 mg en orina de 24 horas.

Laboratorio

3. Función hematológica adecuada, con independencia de la transfusión de plaquetas y el apoyo con factores de crecimiento durante al menos 7 días antes de la selección y administración (fase 1) o de la aleatorización/inclusión (fase 2b), a excepción de G-CSF pegilado (factor estimulador de las colonias de granulocitos pegfilgrastim) y darbopoetina, en los que se exigirán al menos 14 días, definida como:

- Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$).

- Recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ($75 \times 10^9/\text{l}$).

- Hemoglobina $\geq 8,0$ g/dl.

4. Función hepática y renal adecuada, definida como:

- Aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) en suero $\leq 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (LSN).

- Creatinina sérica $< 3,0$ mg/dl Y aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (según la fórmula de Cockcroft-Gault O determinado en una recogida de la orina de 24 horas).

- Bilirrubina total $\leq 2,0$ mg/dl.

5. TP/INR $\leq 1,5$ veces el LSN y TTP (TTPa) $\leq 1,5$ veces el LSN (a menos que reciban warfarina, en cuyo caso INR $\leq 3,0$).

Datos demográficos

6. Varones y mujeres con una edad mínima de 18 años.

7. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .

Éticos/otros

8. Todos los participantes en el estudio deberán quedar registrados en el programa Pomalyst REMS o RevAid® de forma obligatoria, además de mostrarse dispuestos y ser capaces de cumplir los requisitos del programa Pomalyst REMS o RevAid® según proceda en el país en el que se utilice el fármaco (exclusivamente en los centros de EE.UU./Canadá).

9. Las mujeres en edad fértil (MEFa) deberán seguir el calendario de pruebas de embarazo exigido por el programa Pomalyst REMS o RevAid® según proceda en el país en el que se utilice el fármaco (exclusivamente en los centros de EE.UU./Canadá).

10. Las mujeres en edad fértil (MEFa) deberán dar negativo en una prueba de embarazo en suero u orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml realizada en los 10-14 días previos y de nuevo en las 24 horas previas al comienzo del ciclo 1 de pomalidomida. Todas las pacientes deberán recibir asesoramiento sobre las precauciones relativas al embarazo y los riesgos de la exposición fetal al menos cada 28 días. (exclusivamente en los centros no estadounidenses).

11. Los varones deberán comprometerse a utilizar preservativo de látex al mantener relaciones sexuales con MEF, aunque se hayan sometido a una vasectomía con éxito (exclusivamente en los centros de EE.UU./Canadá).

12. Los varones deberán comprometerse a utilizar preservativo de látex al mantener relaciones sexuales con MEF, aunque se hayan sometido a una vasectomía con éxito. Todas las pacientes deberán recibir asesoramiento sobre las precauciones relativas al embarazo y los riesgos de la exposición fetal al menos cada 28 días. (exclusivamente en los centros no estadounidenses).

13. Las MEF y los varones que sean sexualmente activos deberán usar DOS métodos anticonceptivos aceptables, uno muy eficaz junto con otro eficaz durante al menos 28 días antes del tratamiento del estudio y durante el período de tratamiento del estudio. Los pacientes de ambos sexos deberán cumplir estos requisitos anticonceptivos hasta 90 días después de la última dosis de ibrutinib y pomalidomida, lo que suceda más tarde. Los varones deberán comprometerse a no donar semen durante el período de tratamiento del estudio y hasta 90 días después de la última dosis de ibrutinib y pomalidomida, lo que suceda más tarde.

Criterios de inclusión en el grupo C del subestudio abierto (fase 2b)

Para poder participar en el subestudio, los pacientes deberán cumplir todos los criterios de inclusión definidos en la Sección 4.1. ADEMÁS, deberá cumplirse el siguiente criterio:

Los pacientes deberán haber recibido pomalidomida en combinación con dexametasona (el tratamiento no podrá haber incluido otros antineoplásicos) como línea más reciente de tratamiento y haber:

-Logrado menos de una respuesta parcial (< RP) al cabo de al menos 112 días (4 ciclos de 28 días) y no presentar signos de progresión de la enfermedad (PE).

O BIEN

- Presentado progresión de la enfermedad tras una respuesta confirmada inicial de RM o mejor a la combinación (según los criterios de respuesta del IMWG; Rajkumar 2011).

Criterios de Exclusión

Relacionados con la enfermedad

1. Enfermedad resistente primaria, definida como la falta de respuesta en pacientes que no han logrado una respuesta mínima o mejor con ningún tratamiento.

2. Antecedentes de leucemia de células plasmáticas, amiloidosis primaria o síndrome POEMS en los 12 meses previos a la primera administración del tratamiento del estudio.

Procesos concurrentes

3. Quimioterapia previa reciente:

a. Alquilantes o antraciclinas \leq 21 días antes de la primera administración del tratamiento del estudio.

b. Corticosteroides en dosis altas, IM o inhibidores del proteosoma en los 14 días previos a la primera administración del tratamiento del estudio.

c. Anticuerpos monoclonales en las 6 semanas previas a la primera administración del tratamiento del estudio.

4. Exposición previa a inhibidores de la BTK.

5. Exposición previa a pomalidomida (excepto en el grupo C de tratamiento).

6. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a talidomida, lenalidomida o pomalidomida administradas previamente.

7. Antecedentes de otras neoplasias malignas, excepto:

a. Neoplasia maligna tratada con intención curativa y sin enfermedad activa conocida presente durante \geq 3 años antes de la primera dosis del fármaco del estudio y con un riesgo bajo de recidiva, según el médico responsable del tratamiento.

b. Cáncer de piel distinto del melanoma o lentigo maligno debidamente tratado sin indicios de enfermedad.

c. Carcinoma in situ debidamente tratado sin indicios de enfermedad.

8. Neuropatía periférica de grado \geq 2 con dolor en la visita de selección.

9. Tratamiento inmunodepresor sistémico concomitante en los 28 días previos a la primera dosis del tratamiento del estudio.

10. Infección reciente con necesidad de tratamiento sistémico completado en los 7 días previos a la primera dosis del tratamiento del estudio o infección sistémica activa no controlada.

11. Toxicidad no resuelta del tratamiento antineoplásico previo, definida como la ausencia de resolución hasta un grado \leq 1 según los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, versión 4.03) o a los valores indicados en los criterios de inclusión y exclusión, con la excepción de alopecia.

12. Trastornos hemorrágicos conocidos o hemofilia.

13. Antecedentes de ictus o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la inclusión o aleatorización.

14. Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB). Los pacientes con un resultado positivo para anticuerpos contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B, para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C deberán tener un resultado negativo en una reacción en cadena de la polimerasa antes de la inclusión o aleatorización. Quedarán excluidos todos aquellos con una PCR positiva.

15. Intervención de cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio.

16. Cualquier enfermedad, trastorno médico o disfunción orgánica potencialmente mortal que, en opinión del investigador, podría poner en peligro la seguridad del paciente o entrañar un riesgo injustificado para los resultados del estudio.

17. Insuficiencia hepática clínicamente importante y activa (insuficiencia hepática leve, como mínimo, según la clasificación de Child-Pugh)

18. Enfermedad cardiovascular clínicamente importante y activa en la actualidad, como una arritmia incontrolada o insuficiencia cardíaca congestiva en clase 3 o 4 según se define en la clasificación funcional de la New York Heart Association, o antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho inestable o síndrome coronario agudo en los 6 meses previos a la aleatorización.

- QTc \geq 470 ms calculado mediante la fórmula de Fridericia en la visita de selección.

19. Incapacidad de tragar cápsulas o síndrome de malabsorción, enfermedad que afecta significativamente a la función gastrointestinal o resección del estómago o intestino delgado, enfermedad intestinal inflamatoria sintomática o colitis ulcerosa u obstrucción intestinal parcial o completa.

20. Necesidad de tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A.

21. Mujeres embarazadas o lactantes.

22. Falta de disposición o incapacidad de participar en todas las evaluaciones y procedimientos del estudio exigidos.

23. Incapacidad de comprender el objetivo y los riesgos del estudio y de proporcionar un documento de consentimiento informado firmado y fechado y la autorización de uso de información sanitaria confidencial. Criterios de exclusión del grupo C del subestudio abierto (fase 2b)

Para participar en el subestudio, los pacientes no podrán cumplir ninguno de los criterios de exclusión definidos en la Sección 4.2, EXCEPTO el criterio de exclusión 5 relacionado con la exposición previa pomalidomida, que no es aplicable al grupo C del subestudio

Calendario

Autorización 31/03/2016	Inicio de Ensayo No aportado	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 29/03/2017
-----------------------------------	--	-------------------------------------	---

Promotor

Pharmacyclics LLC Estados Unidos

995 East Arques Avenue 94085-4521 Sunnyvale, California

Contact Person

Pharmacyclics Limited Liability Company - Executive Director, Reg Affairs

+34 900834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Pharmacyclics LLC

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 Hematologia

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Salamanca
SALAMANCA
Servicio De Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE
Valencia
VALENCIA

Medicamentos

IMBRUVICA
Cápsula dura
Principios Activos: IBRUTINIB|
Experimental