

Llenar un documento word por cada estudio y nombrarlo por patología
Informar si el estudio está reclutando o está corriendo

Condición: en reclutamiento

Droga en estudio: Ibrutinib

Comparador: Placebo

Fase del estudio: III

Título resumido: PCI-32765MCL3002 Shine

Título completo: Estudio Controlado con Placebo, Doble ciego, Aleatorizado y de Fase 3 del Inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK), PCI-32765 (Ibrutinib), en Combinación con Bendamustina y Rituximab (BR) en Sujetos con Linfoma de Células del Manto Recientemente Diagnosticado

DISEÑO EXPERIMENTAL

Objetivo primario: es evaluar si la adición de ibrutinib a bendamustina y rituximab prolongará la PFS en sujetos con diagnóstico reciente de MCL de 65 años de edad o mayores.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la supervivencia global
- Evaluar la tasa de CR y la tasa de respuesta global (CR+PR)
- Evaluar los síntomas de linfoma reportados por los pacientes y las inquietudes medidas según la subescala de Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer – Linfoma (FACT-Lym)
- Evaluar la tasa de enfermedad residual mínima negativa (MRD)
- Evaluar la duración de la respuesta
- Evaluar el tiempo hasta el próximo tratamiento (TTNT)
- Evaluar la seguridad de ibrutinib cuando se lo combina con BR
- Caracterizar la farmacocinética de ibrutinib y explorar las posibles relaciones entre la medida de exposición a ibrutinib y los datos clínicos, farmacodinámicos o de biomarcadores relevantes.

POBLACION

Criterios de inclusión:

- Sujetos de 65 años de edad o mayores
- El diagnóstico de MCL debe incluir la morfología y la expresión de la ciclina D1 en asociación con un marcador de células B (por ej., CD19, CD20, o PAX5) y CD5 o evidencia de t(11;14) obtenida mediante técnicas citogenéticas, hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción de la cadena de la polimerasa (PCR)
- Estadio clínico II, III o IV según la Clasificación de Ann Arbor

- Tener al menos 1 sitio mensurable de enfermedad según los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno. El sitio de enfermedad debe ser mayor de 1,5 cm en su eje largo independientemente de la medida del eje corto, o mayor de 1,0 cm en el eje corto independientemente de la medida del eje largo, y ser claramente mensurable en 2 dimensiones perpendiculares
- No haber recibido tratamiento anterior por MCL previos
- Puntaje de 0 o 1 en el estado funcional según la escala de ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este)
- Valores hematológicos comprendidos entre los siguientes límites dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización:
 - a. Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ independiente del estímulo del factor de crecimiento.
 - b. Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ o $\geq 50.000/\text{mm}^3$ en caso de compromiso de la médula ósea, independientemente del soporte con transfusión en cualquier situación
- Valores bioquímicos comprendidos entre los siguientes límites dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización:
 - a. Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 3 \times$ límite superior normal (ULN)
 - b. Bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN a menos que el aumento de la bilirrubina se deba a síndrome de Gilbert o tenga un origen no hepático
 - c. Creatinina sérica $\leq 2 \times$ ULN o Tasa de Filtración Glomerular estimada (Cockcroft-Gault¹¹) $\geq 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Las mujeres en edad fértil y los varones sexualmente activos deben usar métodos altamente efectivos de anticoncepción durante y después del estudio, consistente con las regulaciones locales referidas a los métodos de control de la natalidad para sujetos que participan en estudios clínicos.
- Las mujeres en edad fértil deben tener resultados negativos en las pruebas de embarazo en orina o suero (beta-gonadotropina coriónica humana [β -hCG]) al momento de la selección. Las mujeres que están embarazadas o amamantando no son elegibles para este estudio.
- Firmar (el sujeto o un representante legal aceptable) el documento de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Cirugía mayor dentro de las 4 semanas de la aleatorización
- Linfoma del sistema nervioso central conocido.
- Neoplasias diagnosticadas o tratadas que no sean MCL, excepto:

- a. Neoplasias tratadas con intento curativo y ausencia de enfermedad activa conocida durante ≥ 3 años antes de la aleatorización
 - b. Cáncer cutáneo no melanoma o lentigo maligno adecuadamente tratados y ausencia de signos de enfermedad
 - c. Carcinoma cervical in situ adecuadamente tratado y sin evidencia de enfermedad.
- Sujetos para quienes el objetivo del tratamiento es la reducción del tumor antes del trasplante de células madre.
 - Antecedentes de ACV o hemorragia intracraneal dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización.
 - Necesidad de tratamiento con anticoagulantes, como warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K (por ej., fenprocoumona).
 - Necesidad de tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4/5.
 - Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.
 - Haber sido vacunado con vacunas activas atenuadas dentro de las 4 semanas de la aleatorización.
 - Antecedentes conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Hepatitis C activa o Hepatitis B activa, o de alguna infección sistémica activa controlada que requieran antibióticos por vía intravenosa (IV).
 - Enfermedades potencialmente mortales, afecciones, o disfunciones de algún órgano o sistema que, en opinión del investigador, podrían comprometer la seguridad del sujeto, interferir con la absorción o el metabolismo de las cápsulas de ibrutinib o poner en riesgo indebido los resultados del estudio.

CENTROS Y CONTACTOS:

Centro de Investigación	Investigador Principal
FUNDALEU (Cap. Fed.)	Dr. Miguel Pavlovsky
Hospital Italiano (Cap. Fed.)	Dra. Dorotea Fantl
Sanatorio Allende (Córdoba)	Dr. Gustavo Jarchum
Hospital San Martín (Paraná)	Dra. Romina Mariano
Sanatorio Guemes (Cap. Fed.)	Dr. Mauricio Kotliar

DATOS ADMINISTRATIVOS:

Disposición de ANMAT N°: 6090

Número RENIS: IS000350

Patrocinador principal: Janssen – Cilag Farmacéutica S.A.

Patrocinador secundario:

Persona de Contacto:

Nombre: Gabriela Guerrini

Entidad: Janssen – Cilag Farmacéutica S.A.

Domicilio: Mendoza 1259 (Cap. Fed.)

Teléfono: (011) 4789 7261

e-mail: gguerrin@its.jnj.com

Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio: Alemania, Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Corea, Eslovaquia, España, Estados Unidos, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, México, Polonia, Reino Unido, Rep. Checa, Rusia, Suecia, Taiwán, Turquía y Ucrania.

Número esperado de participantes de Argentina: 10

Número esperado de participantes mundialmente: 520

Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina: 01/Oct/2013

Fecha de fin de reclutamiento esperada: 30/Sep/2014