

Condición: en reclutamiento

Droga en estudio: Ibrutinib

Comparador: Placebo

Fase del estudio: III

Título resumido: PCI-32765DBL3001 Phoenix

Título completo: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 de PCI-32765 (Ibrutinib), un inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (BTK), en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) en sujetos con linfoma difuso de células B grandes de subtipo no centro germinal recientemente diagnosticado.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Objetivo primario: Evaluar si la incorporación de ibrutinib a R-CHOP prolonga la supervivencia libre de eventos (EFS) en comparación con R-CHOP solo, en sujetos con DLBCL de subtipo no GCB recientemente diagnosticado.

Objetivos secundarios: Comparar al ibrutinib en combinación con R-CHOP frente a R-CHOP solo, con respecto a: supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global, índice de respuesta completa [CR], síntomas e inquietudes informados por los pacientes en relación con el linfoma, beneficio del tratamiento de ibrutinib en sujetos con subtipo ABC en base al perfil de expresión génica (GEP) y seguridad. Otros objetivos secundarios son caracterizar la farmacocinética del ibrutinib y explorar las posibles relaciones entre la métrica de exposición a ibrutinib con la información clínica o de biomarcadores relevante.

POBLACION

Criterios de inclusión:

- El sujeto debe tener 18 años o más
- Sin tratamiento previo para el DLBCL.
- DLBCL de subtipo no GCB histológicamente confirmado
- Enfermedad en estadio II, III o IV en base a la Clasificación de Ann Arbor
- Al menos 1 sitio de enfermedad mensurable de acuerdo con los Criterios de Respuesta para Linfoma Maligno Revisados. El sitio de enfermedad debe ser mayor de 1,5 cm en el eje largo independientemente de la medición del eje corto o mayor de 1,0 cm en el eje corto independientemente de la medición del eje largo, y claramente mensurable en 2 dimensiones perpendiculares.
- Puntaje R-IPi ≥ 1
- Estado funcional de grado 0, 1 o 2 de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group
- Los valores de hematología deben estar dentro de los siguientes límites dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización y en la evaluación basal:
 - a. Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.000 células/ μL salvo que haya compromiso de la médula ósea

- b. Recuento de plaquetas ≥ 75.000 células/ μL salvo que haya compromiso de la médula ósea.
- Los valores de los análisis bioquímicos deben estar dentro de los siguientes límites dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización y en la evaluación basal:
 - a. Alanina aminotransferasa (ALT) ≤ 3 veces el límite superior del rango normal (ULN). Aspartato aminotransferasa (AST) ≤ 3 x ULN.
 - b. Bilirrubina total $\leq 1,5$ x ULN, a menos que la elevación de la bilirrubina se deba a síndrome de Gilbert o que no sea de origen hepático
 - c. Creatinina sérica ≤ 2 x ULN o Tasa de Filtración Glomerular estimada de ≥ 40 mL/min / $1,73\text{m}^2$
- LVEF dentro de los límites institucionales normales.
- Las mujeres con potencial reproductivo y los hombres sexualmente activos deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo durante y después del estudio.
- Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba de embarazo negativa en suero (betagonadotrofina coriónica humana [β -hCG]) o en orina en la Selección. Las mujeres que estén embarazadas o amamantando no son elegibles para este estudio.
- Cada sujeto (o su representante legalmente aceptable) debe firmar un formulario de consentimiento informado (ICF).

Criterios de exclusión:

- Cirugía mayor dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización
- Linfoma del sistema nervioso central (CNS) conocido
- Linfoma mediastínico primario conocido
- Antecedentes de linfoma indolente
- Diagnosticado o tratado con/por otra neoplasia maligna aparte del DLBCL
- Antecedentes de accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización
- Requiere anticoagulación con warfarina o antagonistas de la vitamina K equivalentes
- Requiere tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4/5
- Uso previo de ≥ 150 mg/ m^2 de antraciclina
- Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa
- Antecedentes conocidos de virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o infección activa por el virus de la hepatitis C (HCV; RNA positivo en la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) o por el virus de la hepatitis B (HBV; DNA positivo en la PCR) o cualquier infección sistémica activa no controlada que requiera antibióticos intravenosos (IV). Se permite el ingreso al estudio de sujetos con resultados negativos para HBV en la PCR.
- Cualquier enfermedad con riesgo de vida, trastorno médico o disfunción de sistema orgánico que, a criterio del investigador, comprometería la seguridad del sujeto, interferiría con la absorción o el metabolismo de las cápsulas de ibrutinib, o pondría los resultados del estudio en un riesgo indebido

CENTROS Y CONTACTOS:

Centro de Investigación	Investigador Principal
Hospital Italiano (Cap. Fed.)	Dra. Dorotea Fantl
CEMIC (Cap. Fed.)	Dr. Dardo Riveros
Sanatorio Guemes (Cap. Fed.)	Dr. Mauricio Kotliar
Hospital Italiano (La Plata)	Dr. Jorge Milone
Instituto Alexander Fleming (Cap. Fed.)	Dra. Cecilia Foncuberta
Instituto DAMIC (Córdoba)	Dra. Norma Pilnik

DATOS ADMINISTRATIVOS:

Disposición de ANMAT N°: 7036

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 7200 **e-mail:** gguerrin@its.jnj.com

Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio: Argentina, Brasil, México, USA, Bélgica, Rep. Checa, Holanda, Dinamarca, Suecia, Noruega, Francia, Finlandia, Hungría, Alemania, Israel, Italia, Polonia, Rusia, España, Turquía, Reino Unido, Ucrania, Australia, China, Japón, Corea del Sur y Taiwán.

Número esperado de participantes de Argentina: 14

Número esperado de participantes mundialmente: 800

Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina: 16/Dic/2013

Fecha de fin de reclutamiento esperada: 02/Dic/2015