

Safety and Efficacy Study of Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase III	200

Information

Identifier

2014-004942-91

Investigated Disease

Thrombocytopenia in patients with Chronic Liver Disease (CLD)

Scientific Title

A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2)

Summary

The study is being performed to determine the safety and efficacy (whether the study treatment works) and the pharmacokinetics (the way that the body handles the drug i.e. absorbs, circulates, breaks down and eliminates it) of a new drug called S-888711 (Lusutrombopag) in patients with Chronic Liver Disease and thrombocytopenia (a disorder in which there is an abnormally low amount of platelets), who are scheduled to undergo elective (not required urgently) invasive procedures. Because these patients have a low platelet count, they may be at risk of bleeding during the surgical procedure. To reduce this risk, doctor measure the amount of the platelets in their blood (a so called platelet count) and if necessary give you a platelet transfusion to increase this. Platelet transfusions can be associated with dangerous side effects. S-888711 can also increase platelet counts and the purpose of this study is to see, if by giving S-888711 patients will not need to give you a platelet transfusion. S-888711 will be compared to placebo (an identical substance to S-888711 but contains no active ingredient) and the study drugs will be taken orally once daily for up to 7 days.

The amount of time participants will be in the study may vary depending on the timing of tests/assessments and the scheduled invasive procedure. This study is made up of the following three periods: 1. Screening Period (within 28 days before taking the study drugs). 2. Treatment Period (7 days)

3. Post-Treatment Period (for 28 days after the treatment period)

The study will take place in the USA, Europe and Asia/Pacific countries. Approximately 200 patients will take part. A

small group of up to 20 patients (chosen at random) will be selected for intensive pharmacokinetic blood sampling. This is to study in more detail how the study drug is absorbed into the bloodstream.

Main Objective

To compare the efficacy of S-888711 with placebo for the treatment of thrombocytopenia in patients with CLD who are undergoing elective invasive procedures

Primary Endpoints

?Proportion of patients who require no platelet transfusion prior to the primary invasive procedure and no rescue therapy for bleeding from randomisation through 7 days after the primary elective procedure.

Temporary moments of secondary assessment

On or after Day 8, but no more than 2 days prior to the elective invasive procedure.

Secondary Objective

?To assess the safety and tolerability of S-888711 treatment compared with placebo
?To assess the platelet response following treatment with S-888711 compared with placebo
?To assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-888711

Secondary Endpoints

?Proportion of patients who require no platelet transfusion during the study
?Proportion of responders: patients who achieve a platelet count of $\geq 50 \times 10^9/L$ with an increase of $\geq 20 \times 10^9/L$ from baseline at any time during the study
?Duration of the platelet count defined as the number of days during which the platelet count was maintained as $\geq 50 \times 10^9/L$
?Proportion of patients who require rescue therapy for bleeding at any time during the study
?Frequency of platelet transfusions
?The change from baseline in platelet count over time (time course of platelet count)
?Safety and tolerability
?Assessment of plasma concentrations of S-888711

Temporary moments of secondary assessment

63 days

Criteria of inclusion

1. Able to understand the study and comply with all the study procedures.
2. Willing to provide written informed consent prior to Screening.
3. Male or female.
4. 18 years of age or older at the time of signing informed consent.
5. CLD limited to Child Pugh Class A and Class B disease (see Appendix 3).
6. Platelet count $< 50 \times 10^9/L$ at baseline on Day 1 prior to randomisation.
7. Undergoing an elective invasive procedure that:
 - ? is likely to require administration of platelets
 - ? is expected to be performed between Days 9 and 14 ? does not include laparotomy, thoracotomy, craniotomy, open

heart surgery, organ resection, or ? does not include partial organ resection (however, biopsy and other types of tissue removal will be allowed if risk of bleeding and invasiveness is considered comparable or lower than those procedures in the list of example procedures; see Appendix 4).

8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) grade of 0 or 1 (see Appendix 5).

9. In the opinion of the investigator, able to meet the requirements of the study.

10. Male patients who are sterile or who agree to use an appropriate method of contraception (including use of a condom with spermicide) from Screening to completion of the Post treatment period.

11. Female patients who are not postmenopausal or surgically sterile need to agree to use a highly effective contraception (including contraceptive implant, injectable contraceptive, combination hormonal contraceptive [including vaginal rings], intrauterine contraceptive device or vasectomised partner) from Screening to completion of the Post treatment period. Barrier method with or without spermicide, double barrier contraception and oral contraceptive pill are insufficient methods on their own.

Criteria of exclusion

1. Any of the following diseases:

? haematopoietic tumour

? aplastic anaemia

? myelodysplastic syndrome

? myelofibrosis

? congenital thrombocytopenia

? drug induced thrombocytopenia

? generalised infection requiring treatment except for viral liver disease

? immune thrombocytopenia.

2. Any solid malignant tumour if:

? the patient requires systemic chemotherapy or radiotherapy for that malignant tumour during the study

? the malignant tumour is associated with nodal metastasis, distant metastasis, or invasion of the surrounding organs

? The exceptions are: - a malignant tumour that is the treatment target of the primary invasive procedure

- non melanoma skin cancer, intramucosal cancer, or carcinoma in situ not requiring any treatment during the study.

3. History of splenectomy.

4. History of liver transplantation.

5. Any of the following at Screening:

? hepatic encephalopathy uncontrolled by drugs ? ascites uncontrolled by drugs.

6. Portal vein tumour embolism.

7. Known to be positive for the human immunodeficiency virus.

8. Past or present thrombosis or prothrombotic condition (eg, cerebral infarction, myocardial infarction, angina pectoris, coronary artery stent placement, angioplasty, coronary artery bypass grafting, congestive heart failure [New York Heart Association {NYHA} Grade III/IV], arrhythmia known to increase the risk of thromboembolic events [eg, atrial fibrillation], pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, or disseminated intravascular coagulation syndrome). 9. History or evidence of any of the following diseases:

? congenital thrombotic disease (eg, antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, or coagulation factor [Factor V Leiden] mutation)

? acquired thrombotic disease (eg, antiphospholipid antibody syndrome, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, hyperhomocysteinaemia, or increased factor VIII)

? Budd Chiari syndrome.

10. Portal vein thrombosis based on ultrasound, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI) within 28 days prior to randomisation or a history of portal vein thrombosis.

11. Absence of hepatopetal blood flow in the main trunk of the portal vein as demonstrated by Doppler ultrasonography within 28 days prior to randomisation.

12. Untreated gastro-oesophageal varices that are bleeding or require treatment based on upper gastrointestinal endoscopy within 180 days prior to randomisation (except for patients in whom the primary invasive procedure is for the treatment of gastro oesophageal varices).

13. History or evidence of disease associated with a risk of bleeding (eg, coagulation factor deficiency or von Willebrand factor deficiency).

14. Bleeding score at randomisation ? Grade 2 according to the World Health Organization (WHO) Bleeding Scale

(see Appendix 7).

15. Any of the following drugs or therapies within 90 days prior to randomisation:

? anticancer drugs except for transcatheter arterial chemoembolisation (TACE) and lipiodolisation

? interferon preparations

? radiation therapy

? exsanguination ? other TPO receptor agonist ? any investigational agent.

16. Any of the following invasive procedures within 90 days prior to randomisation:

? laparotomy, thoracotomy, craniotomy, or open heart surgery

? procedures involving any organ resection or any partial organ resection (tissue resection associated with an endoscopic examination is permitted)

? partial splenic embolisation. 17. Any invasive procedure (except for the treatment of gastro oesophageal varices) within 14 days prior to randomisation.

18. Blood transfusion (except for red blood cell products and albumin preparations) within 14 days prior to randomisation.

19. Patients who have received S-888711 before.

20. Pregnant or lactating female.

21. Patients with known or suspected ongoing, active alcohol or substance abuse. Patients with a recent history who the investigator feels are able to comply with the study procedures and medications will be allowed to participate.

22. Considered ineligible by the investigator for any other reason.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
19/06/2015	29/09/2015	No aportado	16/06/2016

Sponsor

Shionogi Ltd Reino Unido

33 Kingsway WC2B6UF London

Contact Person

Shionogi & Co., Ltd - Corporate Communications Department

+81 6 6209 7885

shionogiclinicaltrial888711@shionogi.com

Monetary support: Shionogi & Co., Ltd|

Centers

Active

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA

PONTEVEDRA

PONTEVEDRA

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO

Inactive

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

SERVICIO DE PATOLOGIA DIGESTIVA

Active

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

SERVICIO DE PATOLOGIA DIGESTIVA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

SERVICIO DE MEDICINA DIGESTIVA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

Active

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

SERVICIO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Inactive

SPECIALIST

BARCELONA

BARCELONA

GASTROENTEROLOGIA

Medication

Lusutrombopag

Comprimido recubierto con película

Active Principles: Lusutrombopag|

Experimental

Estudio de seguridad y eficacia de Lusutrombopag para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se sometan a procedimientos invasivos programados.

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase III	Participantes 200

Información

Identificador

2014-004942-91

Enfermedad investigada

Trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica.

Título Científico

Estudio de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de S-888711 (Lusutrombopag) para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se sometan a procedimientos invasivos programados (L-PLUS 2)

Justificación

El estudio se realiza para determinar la seguridad y la eficacia (si el tratamiento del estudio funciona) y la farmacocinética (modo en que el organismo procesa el fármaco su absorción, circulación, degradación y eliminación) de un nuevo fármaco llamado S-888711 (Lusutrombopag) en pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia (un trastorno en el que el nº de plaquetas es anormalmente bajo) que tienen previsto someterse a procedimientos invasivos optativos (no requerido urgentemente). A causa del bajo nº de plaquetas podrían correr riesgo de sufrir hemorragias durante el procedimiento quirúrgico. Para reducir este riesgo, el médico medirá la cantidad de plaquetas en su sangre, si necesario, una transfusión de plaquetas para aumentarlas. Estas transfusiones pueden estar asociados con peligrosos efectos secundarios. S-888711 también puede aumentar el recuento de plaquetas y el propósito de este estudio es ver si, al administrar S-888711, ya no necesitará una transfusión de plaquetas. S-888711 se comparará con placebo (una sustancia idéntica a S-888711 pero sin principio activo). Los fármacos se tomarán por vía oral 1 vez al día durante un máximo de 7 días. La cantidad de tiempo que permanecerá en el estudio puede variar dependiendo del momento de sus evaluaciones/pruebas y su procedimiento invasivo programado. Este estudio consta de 3 periodos: 1. Periodo de selección (dentro de los 28 días antes de tomar los fármacos del estudio)
2. Periodo de tratamiento (7 días)

3. Periodo posterior al tratamiento (durante 28 días después del periodo de tratamiento)

El estudio se realizará en EE. UU, Europa y países de la región de Asia-Pacífico. Aprox. unos 200 pacientes participarán en este estudio. Un pequeño grupo de hasta 20 pacientes (elegidos aleatoriamente) serán seleccionados para la extracción de muestras de sangre para farmacocinética intensiva. Esto se hace para estudiar cómo se absorbe el fármaco del estudio en el torrente sanguíneo.

Objetivo Principal

? Comparar la eficacia de S 888711 con la de un placebo para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con HC que se someten a procedimientos invasivos programados.

Variables de Evaluación Primaria

? Proporción de pacientes que no necesitan ninguna transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo primario ni ninguna terapia de rescate para sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento programado primario

Momentos temporales de evaluación primaria

Se realizará un recuento de plaquetas después del Día 8 inclusive, pero no más de 2 días antes del procedimiento invasivo programado

Objetivo Secundario

? Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con S-888711 en comparación con un placebo.
? Evaluar la respuesta plaquetaria después del tratamiento con S 888711 en comparación con un placebo.
? Evaluar la farmacodinámica (PD) y farmacocinética (PK) de S 888711.

Variables de Evaluación Secundaria

? Proporción de pacientes que no requieren ninguna transfusión de plaquetas durante el estudio.
? Proporción de sujetos que responden: pacientes que alcanzan un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$ con un aumento $\geq 20 \times 10^9/l$ desde el inicio en cualquier momento durante el estudio.
? Duración del recuento plaquetario definido como la cantidad de días durante los cuales el recuento plaquetario se mantuvo $\geq 50 \times 10^9/l$.
? Proporción de pacientes que requieren una terapia de rescate para sangrado en cualquier momento durante el estudio.
? Frecuencia de transfusiones de plaquetas.
? El cambio desde el inicio en el recuento plaquetario con el tiempo (evolución temporal del recuento plaquetario).
? Seguridad y tolerabilidad.
? Evaluación de concentraciones plasmáticas de S 888711.

Momentos temporales de evaluación secundaria

63 días

Criterios de Inclusión

1. Poder comprender el estudio y cumplir con todos los procedimientos del estudio.
2. Estar dispuesto a prestar consentimiento informado por escrito antes de la Selección.

3. Hombre o mujer.
4. Tener 18 años de edad o más al momento de la firma del consentimiento informado.
5. HC limitada a enfermedad de clase A y clase B de Child Pugh (consulte el Apéndice 3).
6. Recuento plaquetario $<50 \times 10^9/l$ en el inicio el Día 1 antes de la aleatorización.
7. Someterse a un procedimiento invasivo programado que:
 - ? probablemente requiera la administración de plaquetas;
 - ? está previsto realizarlo entre los Días 9 y 14; ? no incluye laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección de órgano; ? no incluya resección parcial de órgano (sin embargo, se permitirá realizar una biopsia y otros tipos de extirpaciones de tejido si el riesgo de sangrado e invasión se considera comparable o inferior a los procedimientos de la lista de ejemplos de procedimientos; consulte el Apéndice 4).
8. Nivel de desempeño (performance status, PS) de 0 o 1 según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (consulte el Apéndice 5).
9. Según la opinión del investigador, ser capaz de cumplir los requisitos del estudio.
10. Pacientes hombres que aceptan usar un método anticonceptivo adecuado (incluido el uso de un condón con espermicida) desde la Selección hasta la finalización del Período posterior al tratamiento.
11. Las pacientes mujeres que no son posmenopáusicas ni quirúrgicamente estériles deben aceptar usar un método anticonceptivo altamente eficaz (que incluye implante anticonceptivo, anticonceptivo inyectable, anticonceptivo hormonal de combinación [incluidos anillos vaginales], dispositivo anticonceptivo intrauterino o tener una pareja que se haya realizado vasectomía) desde la Selección hasta la finalización del Período posterior al tratamiento. El método de barrera con o sin espermicida, la anticoncepción de doble barrera y las píldoras anticonceptivas orales son de por sí métodos insuficientes.

Criterios de Exclusión

1. Alguna de las siguientes enfermedades:
 - ? tumor hematopoyético;
 - ? anemia aplásica;
 - ? síndrome mielodisplásico;
 - ? mielofibrosis;
 - ? trombocitopenia congénita;
 - ? trombocitopenia inducida por fármaco;
 - ? infección generalizada que requiere un tratamiento, salvo hepatopatía vírica;
 - ? trombocitopenia inmunitaria.
2. Cualquier tumor maligno sólido si:
 - ? El paciente requiere quimioterapia o radioterapia sistémica para dicho tumor maligno durante el estudio.
 - ? El tumor maligno está asociado con una metástasis ganglionar, metástasis distante o invasión de los órganos circundantes. ? Las excepciones son: - un tumor maligno que es el objetivo de tratamiento del procedimiento invasivo primario;
 - cáncer de piel no melanoma, cáncer intramucoso o carcinoma in situ que no requiere ningún tratamiento durante el estudio.
3. Antecedentes de esplenectomía.
4. Antecedentes de trasplante hepático.
5. Cualquiera de los siguientes en la Selección:
 - ? encefalopatía hepática no controlada con fármacos; ? ascitis no controlada con fármacos.
6. Embolia tumoral de la vena porta.
7. Resultado positivo confirmado de virus de inmunodeficiencia humana.
8. Trombosis o afección protrombótica pasada o actual (p. ej., infarto cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, colocación de endoprótesis en arteria coronaria, angioplastia, cirugía de revascularización de arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva [grado III/IV de la Asociación Cardíaca de Nueva York {NYHA}], arritmia que se sabe aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos [p. ej., fibrilación auricular], tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda o síndrome de coagulación intravascular diseminado).
9. Antecedentes o evidencia de cualquiera de las siguientes enfermedades:
 - ? enfermedad trombótica congénita (p. ej., deficiencia antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o mutación del factor de coagulación [Factor V de Leiden]);
 - ? enfermedad trombótica adquirida (p. ej., síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hemoglobinuria nocturna

paroxística, hiperhomocisteinemia o aumento del factor VIII);
 ? Síndrome de Budd Chiari.

10. Trombosis de la vena porta diagnosticada mediante ecografía, tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) dentro de los 28 días antes de la aleatorización o antecedentes de trombosis de la vena porta.

11. Ausencia de flujo sanguíneo hepatopetal en el tronco principal de la vena porta, demostrada mediante ecografía Doppler dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización.

12. Várices gastroesofágicas no tratadas que presentan sangrado o requieren tratamiento, determinado mediante endoscopia del tracto gastrointestinal superior, dentro de los 180 días antes de la aleatorización (salvo los pacientes en los que el procedimiento invasivo primario es para tratar várices gastroesofágicas).

13. Antecedentes o evidencia de enfermedad asociada con riesgo de sangrado (p. ej., deficiencia del factor de coagulación o deficiencia del factor de von Willebrand).

14. Puntaje de sangrado en la aleatorización ? grado 2 según la escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (consulte el Apéndice 7).

15. Cualquiera de los siguientes fármacos o tratamientos dentro de los 90 días antes de la aleatorización:

? fármacos antineoplásicos, excepto la quimioembolización arterial transcatóter (QATC) y lipiodolización;

? preparaciones de interferón;

? radioterapia;

? desangrado; ? otro agonista del receptor de TPO; ? cualquier agente en investigación.

16. Cualquiera de los siguientes procedimientos invasivos dentro de los 90 días antes de la aleatorización:

? laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto;

? procedimientos que implican cualquier resección de órgano o resección parcial de órgano (se permite una resección de tejido asociada con un examen endoscópico);

? embolización esplénica parcial. 17. Cualquier procedimiento invasivo (salvo el tratamiento de várices gastroesofágicas) dentro de los 14 días antes de la aleatorización.

18. Transfusión de sangre (salvo productos derivados de glóbulos rojos y preparaciones de albúmina) dentro de los 14 días antes de la aleatorización.

19. Pacientes que ya han recibido S-888711.

20. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

21. Pacientes con drogadicción o alcoholismo activo, confirmado o posiblemente en curso. Se permitirá participar a los pacientes con antecedentes recientes que el investigador considere que pueden cumplir con los procedimientos y medicamentos del estudio.

22. Personas que el investigador considere no elegibles por cualquier otro motivo.

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
19/06/2015	29/09/2015	No aportado	16/06/2016

Promotor

Shionogi Ltd Reino Unido

33 Kingsway WC2B6UF London

Contact Person

Shionogi & Co., Ltd - Corporate Communications Department

+81 6 6209 7885

shionogiclinicaltrial888711@shionogi.com

Monetary support: Shionogi & Co., Ltd|

Centros

Activo

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE PONTEVEDRA

PONTEVEDRA

PONTEVEDRA

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO

Inactivo

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

SERVICIO DE PATOLOGIA DIGESTIVA

Activo

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE
VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

SERVICIO DE PATOLOGIA DIGESTIVA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE

VALENCIA

VALENCIA

SERVICIO DE MEDICINA DIGESTIVA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

Activo

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

Inactivo

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

SERVICIO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Inactivo

SPECIALIST

BARCELONA

BARCELONA

GASTROENTEROLOGIA

Medicamentos

Lusutrombopag

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: Lusutrombopag|

Experimental