

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

**Nombre Organización:** Quintiles, S.L.  
**Telefono:** +34 900808573

**EUDRACT Nr.:** 2014-002069-31  
**Fecha de Registro:** 08/01/2015

### Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2015-1320
Fecha de Registro	08/01/2015
Estado de reclutamiento	En marcha
EUDRACT Nr.	2014-002069-31

### Descripción del estudio

Título no científico	Un estudio para evaluar el uso del ibrutinib en combinación con obinutuzumab en comparación con clorambucilo en combinación con obinutuzumab en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)
Título científico	Estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III, del inhibidor de tirosina cinasa de Bruton ibrutinib en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab en sujetos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas no tratados previamente
Acrónimo del estudio	NA
<b>Justificación</b>	
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	11/12/2014
Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	02/01/2015
Enfermedad tratada	leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas
Enfermedad Rara	Yes
Objetivo principal	Evaluar la eficacia de ibrutinib en combinación con obinutuzumab en comparación con clorambucilo en combinación con obinutuzumab basándose en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI) de la SSP en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

Nombre Organización: Quintiles, S.L.  
Telefono: +34 900808573

EUDRACT Nr.: 2014-002069-31  
Fecha de Registro: 08/01/2015

### Descripción del estudio

Variables Evaluación primaria	<p>El criterio de valoración principal de la eficacia es la supervivencia sin progresión (SSP), que se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la confirmación de la progresión de la enfermedad (evaluada por el CRI según los criterios del WCLL 2008, modificados para la linfocitosis relacionada con el tratamiento) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra en primer lugar. Los sujetos que se retiren del estudio o se consideren perdidos para el seguimiento sin documentación previa de la progresión de la enfermedad se censurarán en la fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad. Para los sujetos sin una evaluación adecuada de la enfermedad tras la inicial, se censurará la SSP en la fecha de la aleatorización. Una evaluación adecuada de la enfermedad se define como exploración física y hemograma completo, o hemograma completo y TC. El modelo estadístico y la regla de censura se describirán en detalle en el PAE.</p> <p>El análisis de la SSP se realizará en la población ITT para comparar la SSP (evaluada por el CRI) en los dos grupos de tratamiento usando una prueba del orden logarítmico. La distribución de la SSP, incluyendo la mediana y su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95 %, se resumirá para cada grupo de tratamiento utilizando la estimación de Kaplan-Meier. La estimación del cociente de riesgos y su correspondiente IC del 95 % se computarán utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.</p>
Momentos temporales evaluación primaria	<p>Los criterios de valoración serán determinadas una vez que hay 94 eventos en aproximadamente 36 meses a partir del primer sujeto aleatorizado. Un análisis intermedio se hará una vez que haya 66 eventos.</p>
Objetivo secundario	<p>Comparar los grupos de tratamiento en cuanto a lo siguiente:</p> <p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"><li>? La tasa global de respuesta (TGR) según los criterios de 2008 del Taller internacional sobre la leucemia linfocítica crónica, evaluada por el CRI</li><li>? La tasa de las respuestas negativas a la enfermedad residual mínima (ERM)</li><li>? Supervivencia global</li><li>? La mejoría hematológica medida por el recuento de plaquetas y de hemoglobina</li><li>? Los resultados notificados por el paciente (RCP), medidos por el Cuestionario EuroQoL de cinco dimensiones de la calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EQ-5D-5L)</li></ul> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"><li>? Evaluar la seguridad y tolerabilidad del ibrutinib en combinación con obinutuzumab en comparación con clorambucilo en combinación con obinutuzumab</li></ul>
Variables Evaluación secundaria	<p>Tasa global de respuesta: Se utilizará la prueba de chi-cuadrado para comparar los dos grupos de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>? La tasa de las respuestas negativas: Se utilizará la prueba de chi-cuadrado para comparar los dos grupos de tratamiento.</li><li>? Supervivencia global: los dos brazos de tratamiento serán resumidos mediante estimaciones puntuales de Kaplan-Meier.</li><li>? Mejora hematológica: en el subconjunto de sujetos con citopenia(s) al inicio, se medirá el porcentaje de sujetos con mejoría hematológica en los dos grupos de tratamiento y se comparará con la prueba de chi-cuadrado.</li><li>? EQ-5D-5L: las puntuaciones de las cinco dimensiones categóricas se utilizarán para calcular una puntuación única de utilidad entre cero (0,0) y uno (1,0) que representará el estado de salud general del sujeto. Se utilizarán las ponderaciones del Reino Unido para generar las utilidades del sujeto a partir de las cinco dimensiones.</li></ul> <p>El cambio en la puntuación de utilidad desde el inicio se analizará mediante el uso de un modelo ANCOVA con los grupos de tratamiento como factor y las puntuaciones iniciales como covariable.</p>

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

**Nombre Organización:** Quintiles, S.L.  
**Telefono:** +34 900808573

**EUDRACT Nr.:** 2014-002069-31  
**Fecha de Registro:** 08/01/2015

### Descripción del estudio

Momentos temporales evaluación secundaria	Los criterios de valoración serán determinadas una vez que hay 94 eventos en aproximadamente 36 meses a partir del primer sujeto aleatorizado. Un análisis intermedio se hará una vez que haya 66 eventos.
Incluye subestudios	NO

### Promotor principal

Nombre	Pharmacyclics LLC
Dirección	995 East Arques Avenue CA 94085-4521 - Sunnyvale Estados Unidos
Financiador principal	

### Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	Quintiles, S.L.
Nombre Funcional Contacto	Regulatory and Start-up Department
Dirección	Parque Empresarial Cristalia c/Vía de los Poblados, 3 Edificio 7/8 5º planta 28033 - Madrid España
Telefono	+34 900808573
E-mail	ensayosclinicos@quintiles.com

### Clasificación del Estudio

Ambito del estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>Eficacia</li><li>Seguridad</li></ul>
Tipo de Estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>Intervencional</li><li>Medicamentos</li></ul>

### Reclutamiento de casos del estudio

Estado de reclutamiento	En marcha
Fecha inclusión primer caso en España	01/09/2014
Fecha real	18/02/2015
Fecha prevista de conclusión del estudio	-
Países	<ul style="list-style-type: none"><li>Canada</li></ul>

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

Nombre Organización: Quintiles, S.L.  
Telefono: +34 900808573

EUDRACT Nr.: 2014-002069-31  
Fecha de Registro: 08/01/2015

### Reclutamiento de casos del estudio

	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Commonwealth of Australia</li><li>▪ Czech Republic</li><li>▪ French Republic</li><li>▪ Italian Republic</li><li>▪ Kingdom of Belgium</li><li>▪ Kingdom of Spain</li><li>▪ Kingdom of Sweden</li><li>▪ Kingdom of the Netherlands</li><li>▪ New Zealand</li><li>▪ Republic of Austria</li><li>▪ Republic of Poland</li><li>▪ Republic of Turkey</li><li>▪ State of Israel</li><li>▪ United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland</li><li>▪ United States of America</li></ul>
Crterios de inclusión	<p>Relacionados con la enfermedad</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Diagnóstico de LLC/LLCP que cumpla con los criterios de diagnóstico IWCLL (Hallek 2008).</li><li>2. Edad de 65 años o más, o si es menor de 65 años, debe tener al menos uno de los siguientes criterios:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Puntuación de valoración acumulativa de enfermedades (CIRS) &gt; 6.</li><li>b. Aclaramiento de creatinina estimado &lt; 70 ml/min utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault.</li><li>c. Del 17p por FISH o mutación de TP53 por PCR o secuenciación de última generación (Next Generation Sequencing, NGS).</li></ol></li><li>3. Enfermedad activa que cumpla al menos 1 de los siguientes criterios IWCLL (Hallek 2008) para la necesidad de tratamiento:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Evidencias de insuficiencia medular progresiva que se manifiesta por el desarrollo o el empeoramiento de anemia (hemoglobina &lt; 10 g/dl) o trombocitopenia (plaquetas &lt; 100.000/?l).</li><li>b. Esplenomegalia masiva (? 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo), progresiva o sintomática.</li><li>c. Ganglios masivos (diámetro mayor de al menos 10 cm), o linfadenopatía progresiva o sintomática.</li><li>d. Linfocitosis progresiva. e. Anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia inmunitaria que responde mal a los corticoesteroides o a otro tratamiento estándar f) Síntomas inespecíficos.</li></ol></li><li>4. Enfermedad ganglionar medible mediante tomografía computarizada (TC).</li><li>5. Función hematológica adecuada independiente de la transfusión y el apoyo con el factor de crecimiento durante al menos 7 días antes de la selección y la aleatorización:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Recuento absoluto de neutrófilos ? 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>b) Recuento de plaquetas &gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ol></li><li>6. Función hepática y renal adecuadas, que se definen como:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) en suero ? 2,5 x LSN.</li><li>b) Aclaramiento de creatinina estimado ? 30 ml/min (Cockcroft-Gault).</li><li>c) o Bilirrubina ? 1,5 veces el LSN (a menos que el aumento de la bilirrubina se deba al síndrome de Gilbert o sea de origen no hepático).</li></ol></li></ol> <p>Datos demográficos:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>7. Hombres y mujeres ? 18 años de edad.</li><li>8. Estado general de 0 a 2 del Grupo oncológico cooperativo del este (ECOG).</li></ol> <p>Éticos/otros</p>

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

Nombre Organización: Quintiles, S.L.  
Telefono: +34 900808573

EUDRACT Nr.: 2014-002069-31  
Fecha de Registro: 08/01/2015

### Reclutamiento de casos del estudio

9. Disposición para recibir tratamiento ambulatorio, toda la monitorización de laboratorio y todas las evaluaciones radiológicas en el centro que administra el fármaco del estudio durante todo el estudio.
10. Capacidad para dar el consentimiento informado por escrito y para entender y cumplir los requisitos del estudio.
11. Sujetos del sexo femenino sin potencial reproductivo (es decir, han pasado la menopausia según su historial: ausencia de menstruación durante ? 1 año; O historial de histerectomía; O historial de ligadura de trompas bilateral; O historial de ovariectomía bilateral). Los sujetos del sexo femenino en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en suero con resultado negativo en el momento de la inclusión en el estudio.
12. Los sujetos del sexo masculino y femenino se comprometen a utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces (por ejemplo: preservativos, implantes, inyecciones, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos [DIU], abstinencia sexual o pareja esterilizada) durante el período de tratamiento y durante 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

#### Crterios de exclusión

- Haber recibido anteriormente cualquier quimioterapia, radioterapia, inhibidores de moléculas pequeñas, incluyendo inhibidores de la cinasa o anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la LLC o LLCP.
2. Evidencias de afectación del SNC con enfermedad primaria de LLC/LLCP.
  3. Historial de otras neoplasias malignas, excepto:
    - a. Neoplasia maligna tratada con intención curativa y sin enfermedad activa conocida presente durante ? 3 años antes de la primera dosis del fármaco del estudio y que parece tener bajo riesgo de recurrencia para el médico que trata al sujeto.
    - b. Cáncer de piel de tipo no melanoma tratado adecuadamente o lentigo maligno sin evidencia de enfermedad.
    - c. Carcinoma in situ tratado adecuadamente y sin evidencias de enfermedad.
  4. Anemia hemolítica autoinmunitaria no controlada o púrpura trombocitopénica idiopática no controladas, como en el caso de los sujetos con un nivel de hemoglobina o un número de plaquetas en descenso debido a la destrucción autoinmunitaria en las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, o la necesidad diaria de prednisona ? 20 mg al día (o dosis equivalente de corticoesteroides) para controlar la enfermedad autoinmunitaria.
  5. Historial conocido o sospechado de transformación de Richter.
  6. Administración concomitante de > 20 mg/día de prednisona dentro de los 7 días de la aleatorización, a menos que esté indicado para la profilaxis o el tratamiento de reacciones alérgicas (por ejemplo, contraste).
  7. Hipersensibilidad conocida a uno o más fármacos del estudio.
  8. Vacunados con vacunas vivas atenuadas en las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio.
  9. Cualquier infección sistémica activa no controlada o una infección que requiera tratamiento sistémico que se haya completado ? 7 días antes de la aleatorización.
  10. Trastornos de coagulación conocidos (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand) o hemofilia.
  11. Antecedentes de ictus o hemorragia intracraneal dentro de los 6 meses anteriores a la inscripción.
  12. Antecedentes conocidos de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de hepatitis B (VHB) o virus de hepatitis C (VHC) activos. Los sujetos que den positivo para anticuerpos contra el antígeno nuclear de la hepatitis B, antígeno de superficie de hepatitis B o anticuerpos de la hepatitis C deben tener un resultado negativo en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) antes de la inscripción. Los que den positivo en la PCR serán excluidos.
  13. Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio.

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

Nombre Organización: Quintiles, S.L.  
Telefono: +34 900808573

EUDRACT Nr.: 2014-002069-31  
Fecha de Registro: 08/01/2015

### Reclutamiento de casos del estudio

	<p>14. Cualquier enfermedad, estado de salud o disfunción del sistema de órganos potencialmente mortales que, en opinión del investigador, podría poner en peligro la seguridad del sujeto o poner en riesgo indebido los resultados del estudio.</p> <p>15. Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa y actualmente activa, como arritmia no controlada o Clase 3 o 4 de insuficiencia cardíaca congestiva según la definición de la Clasificación funcional de la New York Heart Association; o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o síndrome coronario agudo en los 6 meses previos a la aleatorización.</p> <p>16. No poder ingerir cápsulas o síndrome de mala absorción, enfermedad que afecta significativamente a la función gastrointestinal o resección del estómago o del intestino delgado, enfermedad intestinal inflamatoria sintomática o colitis ulcerosa, u obstrucción intestinal parcial o completa.</p> <p>17. Uso concomitante de warfarina u otros antagonistas de la vitamina K.</p> <p>18. Requiere un tratamiento con un inhibidor potente 3A del citocromo P450 (CYP). (Consulte el Apéndice C)</p> <p>19. En período de lactancia o embarazadas.</p> <p>20. No tener disposición para participar o no poder participar en todas las evaluaciones y procedimientos del estudio requeridos.</p> <p>21. No poder entender el propósito y los riesgos del estudio, y proporcionar un formulario de consentimiento informado (FCI) firmado y fechado y la autorización de uso de la información protegida de salud (de conformidad con las regulaciones de privacidad del sujeto nacionales y locales).</p>
Grupo de edad	<ul style="list-style-type: none"><li>Ancianos (Mayores de 64 años)</li><li>Adultos (18-64 años)</li></ul>
Sexo	Ambos
Reclutamiento de voluntarios sanos en el estudio	NO

### Centros de Investigacion

Nombre del Centro	HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO
Provincia	SEVILLA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Provincia	SALAMANCA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

Nombre Organización: Quintiles, S.L.  
Telefono: +34 900808573

EUDRACT Nr.: 2014-002069-31  
Fecha de Registro: 08/01/2015

### Centros de Investigacion

Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO*
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA L'HOSPITALET (ICO)
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO

### Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	IMBRUVICA
Código Medicamento	PCI-32765
Categoría	Experimental
Principios Activos	▪ Ibrutinib (SUB88115)
Vías de Administración	▪ Vía oral
Nombre Comercial	Gazyvaro

## Detalle del Estudio - REec-2015-1320

**Nombre Organización:** Quintiles, S.L.  
**Telefono:** +34 900808573

**EUDRACT Nr.:** 2014-002069-31  
**Fecha de Registro:** 08/01/2015

### Listado de Medicamentos

Nombre Medicamento	Obinutuzumab
Código Medicamento	RO 5072759 / GA101
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none"><li>Obinutuzumab (SUB32751)</li></ul>
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none"><li>Vía intravenosa</li></ul>
Nombre Comercial	LEUKERAN®
Nombre Medicamento	NA
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none"><li>CHLORAMBUCIL (SUB06172MIG)</li></ul>
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none"><li>Vía oral</li></ul>
Vías de Administración de placebos	