

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2015-1693
Fecha de Registro	27/07/2015
Estado de reclutamiento	En marcha
EUDRACT Nr.	2014-005530-64

Descripción del estudio

Título no científico	Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto para evaluar la no inferioridad de ACP 196 frente a Ibrutinib en sujetos con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo tratados previamente
Título científico	Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto para evaluar la no inferioridad de ACP 196 frente a Ibrutinib en sujetos con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo tratados previamente
Acrónimo del estudio	ACP-196
Justificación	<p>El objetivo de este estudio es evaluar si el fármaco en investigación, llamado ACP 196, es seguro y eficaz en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en comparación con otro medicamento llamado ibrutinib.</p> <p>La leucemia linfocítica crónica es un tipo de cáncer en el que la médula ósea crea demasiados linfocitos (un tipo de glóbulo blanco). Todas las células del cuerpo reciben señales para crecer y sobrevivir, pero a veces, se pierde el control sobre estas señales, lo que provoca una proliferación excesiva de las células. Cuando se pierde el control sobre la proliferación de los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), pueden desarrollarse cánceres como la LLC.</p> <p>Los fármacos como ACP 196 bloquean algunas de las funciones celulares que hacen que las células de la LLC crezcan y sobrevivan, y también pueden ayudar a controlar la enfermedad. Los pacientes recibirán ACP-196 o ibrutinib (la probabilidad de ser asignado a uno de los tratamientos es del 50 %), ambos tratamientos se administran diariamente en forma de cápsula por vía oral. Los pacientes tendrán que acudir al centro del estudio semanalmente durante las 8 primeras semanas, después cada 4 semanas entre la semana 9 y 24 y por último cada 12 semanas hasta que su enfermedad empeore o hasta que se le retire la medicación del estudio.</p>
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	13/07/2015
Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	27/07/2015
Enfermedad tratada	Leucemia linfocítica crónica de alto riesgo
Enfermedad Rara	Yes

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Descripción del estudio

Objetivo principal	Evaluar si ACP 196 es o no inferior a Ibrutinib con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI) en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o resistente con marcadores pronósticos de alto riesgo.
VARIABLES Evaluación primaria	El criterio de valoración principal de este estudio es la SLP. La hipótesis principal es que ACP 196 no es inferior a Ibrutinib con respecto a la SLP según la evaluación del CRI conforme a los criterios IWCLL 2008.
Momentos temporales evaluación primaria	El criterio de valoración principal de este estudio es la SLP. La hipótesis principal es que ACP 196 no es inferior a Ibrutinib con respecto a la SLP según la evaluación del CRI conforme a los criterios IWCLL 2008. Estimado en 48 meses.
Objetivo secundario	Evaluar la relación beneficios/riesgos de ACP 196 Vs Ibrutinib en Infecciones de grado ≥ 3 , Transformación de Richter, Fibrilación auricular, Supervivencia global Objetivos de seguridad: Seguridad y tolerabilidad, incluidos acontecimientos adversos de interés y evaluaciones analíticas Objetivos exploratorios: TRG evaluada por el CRI conforme a los criterios IWCLL 2008. SLP y TRG evaluadas por el investigador por criterios IWCLL 2008. Mejoría o resolución de los síntomas relacionados con la enfermedad. Mejoría de la incidencia de diarrea, episodios hemorrágicos importantes, linfocitosis y neoplasias malignas secundarias. Resultados comunicados por los pacientes en distintas escalas. Uso de recursos médicos. Características farmacocinéticas de ACP-196 en los sujetos con LLC y determinación, en su caso, de las covariables (pej: edad, sexo, tamaño corporal o raza) que influyen en la exposición a ACP-196. Posibles biomarcadores predictivos y mecanismos de resistencia relacionados con la enfermedad
VARIABLES Evaluación secundaria	Comparar ACP 196 e Ibrutinib en cuanto a: -Incidencia de infecciones de grado ≥ 3 . -Incidencia de transformación de Richter. -Incidencia de fibrilación auricular. -SG.
Momentos temporales evaluación secundaria	Estimado en 48 meses.
Incluye subestudios	NO

Promotor principal

Nombre	Acerta Pharma BV
Dirección	Molenstraat 110 5342 CC Oss - Molenstraat 110 Países Bajos
Financiador principal	Acerta Pharma BV

Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	PPD
Nombre Funcional Contacto	Kellie Macleod
Dirección	Granta Park CB21 6GQ - Greatr Abingdon Reino Unido

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Punto de Contacto Información Adicional

Telefono	+34-900834223
E-mail	RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Clasificación del Estudio

Ambito del estudio	<ul style="list-style-type: none">EficaciaFarmacocinéticaSeguridadTratamiento
Tipo de Estudio	<ul style="list-style-type: none">IntervencionalMedicamentos

Reclutamiento de casos del estudio

Estado de reclutamiento	En marcha
Fecha inclusión primer caso en España	01/09/2015
Fecha real	11/11/2015
Fecha prevista de conclusión del estudio	-
Países	<ul style="list-style-type: none">Commonwealth of AustraliaFederal Republic of GermanyFrench RepublicItalian RepublicKingdom of SpainKingdom of the NetherlandsNew ZealandRepublic of PolandState of IsraelUnited Kingdom of Great Britain and Northern IrelandUnited States of America
Criterios de inclusión	<p>-Varones y mujeres \geq 18 años. -Estado funcional del ECOG de 0 a 2. -Diagnóstico de LLC que cumpla criterios diagnósticos publicados (Hallek 2008): Linfocitos B monoclonales (con restricción de las cadenas ligeras kappa o lambda) con coexpresión clonal de al menos un marcador de los linfocitos B (CD19, CD20 o CD23) y CD5. Proporción de prolinfocitos equivalente a \leq 55% de los linfocitos en sangre. Ausencia de datos de reordenamiento de la ciclina D1 o hiperexpresión de BCL 1. -Presencia de al menos uno de los siguientes factores pronósticos de alto riesgo: Presencia de la delección 17p según el laboratorio central. Presencia de la delección 11q según el laboratorio central.</p>

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Reclutamiento de casos del estudio

-Enfermedad activa que cumpla al menos uno de los siguientes criterios IWCLL 2008 de necesidad de tratamiento:

Datos de insuficiencia medular progresiva, manifestada mediante la aparición, o el empeoramiento, de anemia ($Hb < 10$ g/dl) o trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/\mu l$)

Esplenomegalia masiva (es decir, al menos 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo), progresiva o sintomática.

Adenopatías masivas (es decir, al menos 10 cm de diámetro mayor), progresivas o sintomáticas.

Linfocitosis progresiva con aumento de más del 50% durante un período de dos meses o tiempo de duplicación de los linfocitos inferior a 6 meses. El TDL podrá obtenerse mediante extrapolación de regresión lineal de los recuentos absolutos de linfocitos (RAL) obtenidos a intervalos de 2 semanas durante un período de observación de 2 a 3 meses. En los sujetos con un recuento inicial de linfocitos en sangre $< 30 \times 10^9/l$ no podrá emplearse el TDL como único parámetro para definir la indicación de tratamiento. Además, han de descartarse factores que pudieran contribuir a la presencia de linfocitosis o adenopatías aparte de la LLC.

Anemia o trombocitopenia autoinmunitaria con escasa respuesta al tratamiento convencional.

Síntomas constitucionales documentados en la historia clínica del sujeto con medidas objetivas de apoyo, según proceda, definidos como uno o más de los siguientes síntomas o signos relacionados con la enfermedad:

Pérdida de peso involuntaria $\geq 10\%$ en los 6 meses previos a la selección

Fiebre superior a $38,0^\circ C$ durante 2 semanas o más antes de la selección sin signos de infección

Sudores nocturnos durante más de un mes antes de la selección sin signos de infección

-Afectación ganglionar mensurable mediante TC. Se entiende por afectación ganglionar mensurable la existencia de al menos un ganglio linfático con un diámetro $> 1,5$ cm en un lugar que no ha sido irradiado previamente. Una lesión irradiada solo podrá ser evaluada en cuanto a enfermedad mensurable si se ha producido progresión documentada en dicha lesión desde el final de la radioterapia

Recepción de al menos un tratamiento previo contra la LLC

Cumplimiento de los siguientes parámetros analíticos:

RAN ≥ 750 células/ μl ó ≥ 500 células/ μl en los sujetos con afectación medular documentada e independientemente del apoyo con factores de crecimiento en los 7 días previos a la evaluación

Recuento de plaquetas ≥ 30.000 células/ μl sin apoyo con transfusiones en los 7 días previos a la evaluación. Quedan excluidos los sujetos con trombocitopenia dependiente de transfusiones

AST/SGOT o ALT/SGPT en suero $\leq 3,0$ veces el límite superior de la normalidad.

Bilirrubina total $\leq 2,5$ veces el LSN.

Aclaramiento de creatinina calculado (es decir, filtración glomerular estimada [FGe] según la fórmula de Cockcroft Gault) ≥ 30 ml/min. -Voluntad y capacidad para recibir todo el tratamiento ambulatorio y de someterse a todos los controles analíticos y todas las evaluaciones radiológicas en el centro en el que se administre el fármaco del estudio durante todo el estudio.

-Las mujeres en edad fértil que mantengan relaciones heterosexuales deberán dar negativo en una prueba de embarazo y comprometerse a utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos aceptables (por ejemplo, preservativo y anticonceptivo implantable, inyectable, oral o intrauterino) durante el estudio y hasta 30 días después de la última dosis de ACP 196 o lbrutinib. Las mujeres posmenopáusicas (mayores de 45 años y sin menstruación durante más de un año) y las esterilizadas quirúrgicamente quedan exentas de cumplir este criterio.

-Los varones que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil deberán comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos aceptables durante el estudio y hasta

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64

Telefono: +34-900834223

Fecha de Registro: 27/07/2015

Reclutamiento de casos del estudio

30 días después de la última dosis de ACP 196 o Ibrutinib.
-Los varones deberán comprometerse a abstenerse de donar semen durante el estudio y hasta 30 días después de la última dosis de ACP 196 o Ibrutinib.
-Voluntad y capacidad para cumplir el calendario de visitas del estudio, entender y cumplir los demás requisitos del protocolo y otorgar el consentimiento informado y la autorización para utilizar información sanitaria protegida. Hay que señalar que en este protocolo no podrán participar sujetos vulnerables

Crterios de exclusión

Leucemia o linfoma del sistema nervioso central conocido.
Leucemia prolinfocítica conocida o antecedentes, o sospecha presente, de síndrome de Richter
Anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática no controladas, definidas como una reducción de la hemoglobina o el recuento de plaquetas secundaria a destrucción autoinmunitaria durante el período de selección o la necesidad de dosis altas de esteroides (> 20 mg al día de prednisona o equivalente)
Exposición previa a Ibrutinib, a un inhibidor de los receptores de los linfocitos B (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton [Btk], inhibidores de la fosfoinosítido 3 [PI3] quinasa o inhibidores de Syk) o a un inhibidor de BCL 2 (por ejemplo, ABT 199)
Tratamiento con cualquier tipo de quimioterapia, radioterapia externa, anticuerpo contra el cáncer o fármaco experimental en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio
Uso de corticoides en dosis superiores a 20 mg en la semana previa a la primera dosis del fármaco del estudio, salvo los indicados por otros problemas médicos, como esteroides inhalados para tratar el asma, uso de esteroides tópicos o como premedicación antes de la administración del fármaco del estudio o de un medio de contraste. Quedan excluidos los sujetos que precisen esteroides en dosis diarias superiores a una exposición sistémica equivalente a 20 mg al día de prednisona o los que reciban esteroides para controlar la leucemia o reducir el recuento de leucocitos
Tratamiento previo con anticuerpos conjugados con una sustancia radiactiva o toxina
Alo o autotrasplante de células madre previo
Intervención de cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis del fármaco del estudio
Antecedentes de neoplasias malignas, excepto lo siguiente:
-Neoplasia maligna tratada con intención curativa, sin datos de enfermedad activa presente durante más de 3 años antes de la selección y que, según el médico encargado del tratamiento, tiene un riesgo bajo de recurrencia
-Melanoma léntigo maligno debidamente tratado sin datos presentes de enfermedad o cáncer de piel distinto del melanoma debidamente controlado
-Carcinoma in situ de cuello uterino debidamente tratado sin datos presentes de enfermedad
Enfermedad cardiovascular de importancia clínica y activa, como arritmia no controlada o sintomática, insuficiencia cardíaca congestiva, cualquier cardiopatía en clase 3 o 4 conforme a la clasificación funcional de la New York Heart Association o antecedentes de infarto de miocardio en los 6 meses previos a la primera dosis del fármaco del estudio
Incapacidad de tragar cápsulas, síndrome de malabsorción, enfermedad con afectación significativa de la función gastrointestinal, resección del estómago o intestino delgado, derivación gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria sintomática u obstrucción intestinal parcial o completa
Infección micótica, bacteriana, viral o de otro tipo sistémica, activa y no controlada (definida como la presencia de signos y síntomas persistentes relacionados con la infección sin mejoría a pesar de recibir un tratamiento apropiado con antibióticos u otros tratamientos) o tratamiento antiinfeccioso por vía intravenosa en curso
Antecedentes de infección por el VIH

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64

Telefono: +34-900834223

Fecha de Registro: 27/07/2015

Reclutamiento de casos del estudio

	<p>Estado serológico indicativo de una infección activa por el virus de la hepatitis B o C. Los sujetos con resultados positivos para anticuerpos contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B y negativos para el antígeno de superficie o con resultados positivos para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C deberán tener un resultado negativo en una reacción en cadena de la polimerasa antes de su inclusión. Quedan excluidos los que den positivo para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, así como aquellos con resultados positivos en la PCR para virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C</p> <p>Antecedentes de ictus o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la aleatorización</p> <p>Antecedentes de diátesis hemorrágica (por ejemplo, hemofilia, enfermedad de von Willebrand)</p> <p>Necesidad o recepción de tratamiento anticoagulante con warfarina o un antagonista de la vitamina K equivalente (por ejemplo, fenprocumón) en los 28 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio</p> <p>Necesidad de tratamiento con un inhibidor o inductor potente de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4).</p> <p>Necesidad de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones de acción prolongada (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol o pantoprazol)</p> <p>Mujeres embarazadas o en período de lactancia</p> <p>Participación simultánea en otro ensayo clínico terapéutico</p>
Grupo de edad	<ul style="list-style-type: none">Ancianos (Mayores de 64 años)Adultos (18-64 años)
Sexo	Ambos
Reclutamiento de voluntarios sanos en el estudio	NO

Centros de Investigacion

Nombre del Centro	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Provincia	BARCELONA
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER
Provincia	MURCIA
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Provincia	NAVARRA
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Centros de Investigacion

Provincia	MADRID
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA L'HOSPITALET (ICO)
Provincia	BARCELONA
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Provincia	MADRID
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
Provincia	MADRID
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
Provincia	MADRID
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR (*)
Provincia	MADRID
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
Provincia	CANTABRIA
Estado	ACTIVO

Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	NA
Código Medicamento	ACP-196
Categoría	Experimental
Principios Activos	▪ Not yet assigned (SUB166233)
Vías de Administración	▪ Vía oral
Nombre Comercial	Imbruvica

Detalle del Estudio - REec-2015-1693

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005530-64
Fecha de Registro: 27/07/2015

Listado de Medicamentos

Nombre Medicamento	Imbruvica
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">None (SUB120863)
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía oral
Vías de Administración de placebos	