

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2015-1883
Fecha de Registro	17/11/2015
Estado de reclutamiento	No iniciado
EUDRACT Nr.	2014-005582-73

Descripción del estudio

Título no científico	Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con tres grupos, de Obinutuzumab en combinación con Clorambucilo, ACP 196 en combinación con Obinutuzumab y ACP 196 en monoterapia, en sujetos con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo
Título científico	Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con tres grupos, de Obinutuzumab en combinación con Clorambucilo, ACP 196 en combinación con Obinutuzumab y ACP 196 en monoterapia, en sujetos con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo
Acrónimo del estudio	NA
Justificación	Este estudio evalúa la eficacia de obinutuzumab en combinación con clorambucil en comparación con ACP-196 en combinación con obinutuzumab (Grupo B) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica no tratados previamente (LLC).
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	14/10/2015
Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	13/11/2015
Enfermedad tratada	leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo
Enfermedad Rara	Yes
Objetivo principal	Evaluar la eficacia de obinutuzumab en combinación con clorambucilo (grupo A), en comparación con ACP 196 en combinación con obinutuzumab (grupo B), basándose en la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el comité de revisión independiente (CRI) según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria (IWCLL, Hallek 2008) con incorporación de la aclaración relativa a la linfocitosis relacionada con el tratamiento (Cheson 2012), en adelante denominados criterios IWCLL 2008, en sujetos con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo.
Variables Evaluación primaria	El criterio de valoración principal de este estudio es la SLP evaluada por el CRI según los criterios IWCLL 2008. El análisis principal será una comparación de la SLP entre el grupo A y el grupo B.
Momentos temporales evaluación primaria	49 meses

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Descripción del estudio

Objetivo secundario	<p>Evaluar la eficacia en el grupo A, en comparación con ACP 196 en monoterapia (grupo C), basándose en la SLP evaluada por el CRI según los criterios IWCLL 2008. Comparar el grupo A con el grupo B y el grupo A con el grupo C en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none">¿ Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el CRI según los criterios IWCLL 2008.¿ Tiempo hasta el siguiente tratamiento (THST; definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de un tratamiento para la LLC distinto de los especificados en el protocolo).¿ Proporción de sujetos con remisión molecular (enfermedad residual mínima [ERM] negativa, definida como la detección de < 1 célula LLC en 104 leucocitos mediante citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea después del inicio del tratamiento).¿ Incidencia de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG) y variaciones en los valores analíticos.¿ Supervivencia global (SG).
Variables Evaluación secundaria	<p>Eficacia:</p> <p>El primer criterio de valoración secundario es una comparación de la SLP evaluada por el CRI entre el grupo A y el grupo C.</p> <p>Los demás criterios de valoración secundarios son las comparaciones entre el grupo A y el grupo B y el grupo A y el grupo C siguientes, en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none">¿TRO definida como remisión completa (RC), remisión completa con recuperación incompleta de la médula ósea (RCi), remisión parcial ganglionar (RPg) o remisión parcial (RP) (según los criterios IWCLL 2008).¿THST (definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de un tratamiento para la LLC distinto de los especificados en el protocolo).¿Remisión molecular (ERM negativa).¿SG. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none">¿Frecuencia, intensidad y relación causal de los acontecimientos adversos.¿Frecuencia de acontecimientos adversos que exijan la suspensión del fármaco del estudio o reducciones de la dosis.¿Cambios de los valores analíticos.
Momentos temporales evaluación secundaria	49 meses
Incluye subestudios	NO

Promotor principal

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

Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	PPD
Nombre Funcional Contacto	Associate Director

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73

Telefono: +34-900834223

Fecha de Registro: 17/11/2015

Punto de Contacto Información Adicional

Dirección	Granta Park CB21 6GQ - Great Abingdon Reino Unido
Telefono	+34-900834223
E-mail	RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@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	No iniciado
Fecha inclusión primer caso en España	01/12/2015
Fecha real	-
Fecha prevista de conclusión del estudio	-
Países	<ul style="list-style-type: none">CanadaCommonwealth of AustraliaFederal Republic of GermanyFederative Republic of BrazilItalian RepublicKingdom of BelgiumKingdom of DenmarkKingdom of SpainKingdom of SwedenKingdom of the NetherlandsNew ZealandRepublic of ChileRepublic of ColombiaRepublic of HungaryRepublic of LithuaniaRepublic of PolandState of IsraelUnited States of America
Criterios de inclusión	¿ Varones y mujeres > = 65 años, o > 18 y < 65 años que cumplan al menos uno de los

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Reclutamiento de casos del estudio

criterios siguientes:

oAclaramiento creatinina 30- 69 ml/min según Cockcroft Gault.

oPuntuación > 6 en Escala de valoración enfermedades acumulativas geriatría (CIRS G) (apéndice L).

¿ECOG de 0, 1 o 2.

¿Diagnóstico de LLC que cumpla criterios diagnósticos publicados (Hallek2008):

oLinfocitos B monoclonales (con restricción de las cadenas ligeras kappa o lambda) que coexpresen clonalmente > = 1 marcador de los linfocitos B (CD19 CD20 o CD23) y CD5.

oProlinfocitos deben constituir =< 55 % de los linfocitos en sangre.

oAusencia de datos de reordenación de ciclina D1 o de sobreexpresión BCL 1.

¿Enfermedad activa que cumpla > = 1 de los siguientes criterios del IWCLL 2008 sobre la necesidad de tratamiento:

oDatos de insuficiencia medular progresiva, determinada por la aparición o el empeoramiento de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) o trombocitopenia (plaquetas < 100.000/¿l).

oEsplenomegalia masiva (¿ 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo), progresiva o sintomática.

oGanglios masivos (> =10 cm de diámetro mayor) o linfadenopatía progresiva o sintomática.

oLinfocitosis progresiva con aumento de > 50 % durante un período de dos meses o TDL < 6 meses. El TDL puede obtenerse mediante extrapolación por regresión lineal de los 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 x 10⁹/l (30.000/¿l), no debe emplearse el TDL como único parámetro para definir la indicación de tratamiento. Además, han de excluirse factores que contribuyan a la linfocitosis o las adenopatías aparte de la LLC (ej; infecciones).

oAnemia y/o trombocitopenia autoinmunitarias que responden mal al tratamiento convencional.

oSíntomas generales documentados en historia clínica del sujeto, tratados con las medidas de apoyo objetivas adecuadas, definidos como uno o más de los siguientes síntomas o signos relacionados con la enfermedad:

-Pérdida de peso involuntaria > =10 % en los 6 meses previos a la selección.

-Fiebre superior a 38,0 °C durante 2 semanas o más antes de la selección sin signos de infección.

-Sudoración nocturna durante > 1 mes antes de la selección sin signos de infección.

-Enfermedad ganglionar mensurable mediante tomografía computarizada. Enfermedad ganglionar mensurable se define como > =1 ganglio linfático de más de 1,5 cm de diámetro mayor en un foco. ¿Cumple los siguientes parámetros analíticos:

oRAN > = 750 células/¿l (0,75 x 10⁹/l) o > = 500 células/¿l (0,50 x 10⁹/l) en sujetos con afectación documentada de médula ósea e independiente del tratamiento de apoyo con factores de crecimiento en los 7 días previos a la evaluación.

oRecuento de plaquetas > =50.000 células/¿l (50 x 10⁹/l) o > = 30.000 células/¿l (30 x 10⁹/l) en sujetos con afectación documentada de médula ósea y sin tratamiento de apoyo con transfusiones en los 7 días previos a la evaluación. Quedan excluidos pacientes con trombocitopenia con necesidad de transfusión.

oAST o a ALT en suero < 3,0 x límite superior de la normalidad.

oBilirrubina total =< 2,5 x LSN.

oAclaramiento de creatinina calculado (filtración glomerular calculada [FGc] utilizando fórmula Cockcroft Gault) > =30 ml/min.

¿Capacidad de recibir todo el tratamiento ambulatorio y someterse a todos los controles analíticos y todas las evaluaciones radiológicas en el centro donde se administre el fármaco del estudio el estudio.

¿Las mujeres en edad fértil que tengan relaciones sexuales con una pareja masculina deberán tener una prueba de embarazo en suero negativa y comprometerse a utilizar

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73

Telefono: +34-900834223

Fecha de Registro: 17/11/2015

Reclutamiento de casos del estudio

simultáneamente dos métodos anticonceptivos aceptables (ej, preservativo más un anticonceptivo implantable, inyectable, oral o intrauterino) durante el estudio y durante 30 días después de la última dosis de ACP 196 o 18 meses después de la última dosis de obinutuzumab en combinación con clorambucilo. Las mujeres posmenopáusicas (> 45 años y amenorrea desde hace > 1 año) y las esterilizadas quirúrgicamente están exentas de este criterio.

¿Los varones deben comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos aceptables durante el estudio y durante 90 días después de la última dosis de cualquiera de los fármacos del estudio especificados en el protocolo si mantienen relaciones sexuales con una mujer en edad fértil.

¿Los varones deberán aceptar abstenerse de donar semen durante el estudio y durante 90 días después de la última dosis de cualquiera de los fármacos del estudio especificados en el protocolo.

¿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 el uso de información sanitaria protegida. Nota: no se permite en este protocolo la participación de sujetos en situación de vulnerabilidad (ej, presos o pacientes internados).

Criterios de exclusión

¿Cualquier tratamiento previo para la LLC.

¿Linfoma o leucemia conocidos del sistema nervioso central (SNC).

¿Leucemia prolinfocítica conocida, o antecedentes o sospecha actual de síndrome de Richter.

¿Documentación faltante o incompleta de los resultados de FISH que reflejen la presencia o ausencia de 17p del y el porcentaje de células con deleción en la historia clínica del sujeto antes de la aleatorización.

¿Anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) no controladas, definidas como una disminución de la hemoglobina o del recuento plaquetario secundaria a una destrucción autoinmunitaria durante el período de selección o necesidad de corticosteroides en dosis altas (> 20 mg/día de prednisona al día o equivalente).

¿Uso de corticosteroides > 20 mg durante la semana previa a la primera dosis del fármaco del estudio, salvo si estuviera indicado para otros problemas médicos, por ejemplo corticosteroides inhalados para el asma, corticosteroides tópicos, o como premedicación para la administración del fármaco del estudio o de un medio de contraste. Quedan excluidos los sujetos que precisen corticosteroides en dosis diarias equivalentes a una exposición sistémica > 20 mg de prednisona al día, o los que reciban esteroides para el control de la leucemia o para reducir el recuento de leucocitos.

¿Cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis del fármaco del estudio.

¿Antecedentes de neoplasia maligna, con excepción de lo siguiente:

o Neoplasia maligna tratada con intención curativa, sin signos de presencia de la enfermedad activa durante más de 3 años antes de la selección y que, en opinión del médico responsable del tratamiento, tenga un riesgo de recidiva bajo.

o Melanoma léntigo maligno tratado adecuadamente y sin indicios de enfermedad en la actualidad o cáncer de piel distinto del melanoma controlado adecuadamente.

o Carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente sin indicios de enfermedad en la actualidad.

¿Enfermedad cardiovascular de importancia clínica actualmente activa, como arritmia no controlada o sintomática, insuficiencia cardíaca congestiva, cualquier cardiopatía de clase 3 o 4 según 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 o síndrome de malabsorción, enfermedad que afecte significativamente a la función gastrointestinal, resección del estómago o el intestino

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Reclutamiento de casos del estudio

	<p>delgado, cirugía de derivación gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria sintomática u obstrucción intestinal parcial o completa.</p> <p>¿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 del tratamiento apropiado con antibióticos o con cualquier otro tratamiento) o tratamiento antiinfeccioso actual por vía intravenosa.</p> <p>¿Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).</p> <p>¿Vacunación con vacunas de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas previas a la primera dosis del fármaco del estudio.</p> <p>¿Estado serológico que refleja una infección activa por el virus de la hepatitis B o C. Los sujetos positivos para el anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B que sean negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B y los sujetos positivos para anticuerpos de la hepatitis C deberán tener un resultado negativo en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) antes de la aleatorización. Se excluirá a los sujetos positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o positivos para hepatitis B por PCR y los sujetos positivos para hepatitis C por PCR.</p> <p>¿Antecedentes de ictus o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la aleatorización.</p> <p>¿Antecedentes de diátesis hemorrágica (p. ej., hemofilia, enfermedad de von Willebrand).</p> <p>¿Tratamiento o necesidad de tratamiento 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 inhibidores de la bomba de protones de acción prolongada (p. ej., omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol o pantoprazol).</p> <p>¿Embarazo o lactancia.</p> <p>¿Presencia de una enfermedad, trastorno o disfunción orgánica potencialmente mortal que, en opinión del investigador, pueda comprometer la seguridad del sujeto o poner en riesgo el estudio.</p> <p>¿Participación actual 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 UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Provincia	BARCELONA

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Centros de Investigacion

Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Provincia	NAVARRA
Estado	ACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
Provincia	CANTABRIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER
Provincia	MURCIA
Estado	INACTIVO

Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	ACP-196
Código Medicamento	NA
Categoría	Experimental
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">Not Yet assigned (SUB166233)
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía oral
Nombre Comercial	Leukeran
Nombre Medicamento	Chlorambucil
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">CHLORAMBUCIL (SUB06172MIG)

Detalle del Estudio - REec-2015-1883

Nombre Organización: PPD
Telefono: +34-900834223

EUDRACT Nr.: 2014-005582-73
Fecha de Registro: 17/11/2015

Listado de Medicamentos

Vías de Administración	▪ Vía oral
Nombre Comercial	Gazyvaro
Nombre Medicamento	Obinutuzumab
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	▪ Obinutuzumab (SUB32751)
Vías de Administración	▪ Vía intravenosa
Vías de Administración de placebos	