

Condición: Hipereosinofilia.

Droga en estudio: MEPOLIZUMAB 300mg/mes

Comparador: Placebo + tratamiento estándar

Fase del estudio: Fase III

Título resumido:

Estudio 200622: Un estudio doble ciego, con distribución aleatoria, controlado con placebo para investigar la eficacia y la seguridad de mepolizumab en el tratamiento de adolescentes y adultos con síndrome hipereosinofílico severo

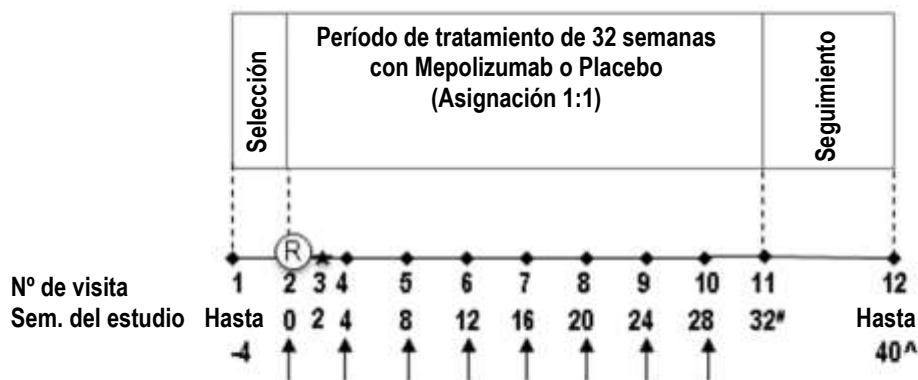
Título completo:

DISEÑO EXPERIMENTAL

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño general

Figura 1 Esquema del estudio



↑ Tratamiento

(R) Distribución aleatoria

★ Medición del recuento de eosinófilos en sangre (~2 semanas después de la distribución aleatoria)

A los sujetos que continúen con mepolizumab abierto se les realizará la última evaluación en la Semana 32 antes de que reciban mepolizumab abierto

▲ En el caso de los sujetos que no continúen con mepolizumab abierto luego de completar la evaluación de la Visita 11 (32 semanas después de la distribución aleatoria), habrá un período de seguimiento adicional de 8 semanas que concluirá con la visita de seguimiento 12 semanas después de la última dosis (Visita 12).

Éste es un estudio con un período de tratamiento de 32 semanas, con distribución aleatoria, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico de mepolizumab en adolescentes y adultos con HES severo que reciben la terapia del SoC (Figura 1).

Objetivos:

Objetivos	Parámetros de evaluación
Primario	
<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar la eficacia de mepolizumab en comparación con placebo sobre la base del mantenimiento del control de los síntomas del HES durante el período de tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • La proporción de sujetos que experimenten una exacerbación del HES durante el período de tratamiento del estudio de 32 semanas.
Secundarios	
<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar indicios que avalen el beneficio de mepolizumab en comparación con placebo sobre la base de otras medidas de la eficacia. 	<ul style="list-style-type: none"> • El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación del HES. • La proporción de sujetos que experimenten una exacerbación del HES durante la Semana 20 hasta la Semana 32. • La tasa de exacerbaciones del HES. • El cambio respecto del período basal en la severidad de la fatiga sobre la base del Inventario breve sobre fatiga (BFI), ítem 3 (el peor nivel de fatiga durante la últimas 24 horas) en la Semana 32.
Exploratorios	
<ul style="list-style-type: none"> • Investigar mepolizumab en comparación con placebo en términos de otras medidas de eficacia. 	<ul style="list-style-type: none"> • La proporción de sujetos que reciban OCS activos con carácter de ciego por presentar un nivel elevado de eosinófilos en sangre que alcance el umbral predefinido durante el período de tratamiento del estudio de 32 semanas. • Las pruebas de la función pulmonar (FEV₁, FVC y relación). • Los ecocardiogramas.
<ul style="list-style-type: none"> • Investigar la eficacia de mepolizumab en comparación con placebo en términos de los síntomas, el estado de salud y el impacto de la enfermedad informados por el paciente y por el médico clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> • El cambio respecto del período basal en la severidad de los síntomas del HES sobre la base de la prueba de Síntomas diarios del HES (HES-DS) en la Semana 32. • El cambio respecto del período basal en el puntaje total y en el puntaje en cada campo del BFI en la Semana 32 • La proporción de sujetos que tengan una respuesta favorable, medida por el puntaje en la respuesta global a la terapia (RTS) calificada por el médico clínico y el sujeto en la Semana 32. • El cambio respecto del período basal en la severidad de los síntomas calificados por el sujeto (SSR) en la Semana 32. • El cambio respecto del período basal en las respuestas a la Escala de evaluación de los síntomas relacionados con la memoria - Formulario breve (MSAS-SF) en la Semana 32. • El cambio respecto del período basal en la función física (ítems sobre la función física del Sistema de información de la medición de los desenlaces clínicos informados por los pacientes [PROMIS]) en la Semana 32. • El cambio respecto del período basal en los patrones

	de sueño (ítems sobre el sueño del PROMIS) en la Semana 32.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar la carga del HES para los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • El SF-36 v2. • La utilización de recursos de asistencia médica (HCRU). • El índice de productividad en el trabajo y deterioro en las actividades - Salud en general (WPAI-GH) v2. • El cuestionario sobre la percepción de los esteroides.
<ul style="list-style-type: none"> • Investigar la farmacocinética (PK) de mepolizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • La concentración plasmática de mepolizumab.
<ul style="list-style-type: none"> • Investigar la farmacodinámica (PD) de mepolizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles de IL-5 (libre y total en suero). • Los niveles de eosinófilos en sangre.
Seguridad	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la seguridad de mepolizumab en comparación con placebo en pacientes con HES que estén recibiendo el tratamiento del estándar asistencial durante un período de tratamiento del estudio de 32 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Los eventos adversos, que incluyen reacciones locales en la zona de la inyección y reacciones sistémicas (por ejemplo, hipersensibilidad). • Los signos vitales. • Los ECG de 12 derivaciones. • Los análisis hematológicos y de laboratorio clínico. • La inmunogenicidad (anticuerpo contra el fármaco).

POBLACION

Población del estudio

Para demostrar la eficacia de mepolizumab en comparación con placebo en sujetos que estén recibiendo terapia estándar para HES, el estudio reclutará pacientes con HES severo. Para identificar una población tal, el estudio requiere que los sujetos hayan experimentado al menos dos exacerbaciones del HES en los últimos 12 meses y tengan un recuento de eosinófilos en sangre de 1000/ μ L o más durante la selección.

En general, la población del estudio describe un grupo de sujetos que se considera que tienen posibilidades de beneficiarse con la adición de mepolizumab a la terapia existente. La población del estudio excluirá a los pacientes con enfermedad leve, ya que es menos probable que mepolizumab produzca un beneficio claro en esa población relativamente bien controlada. Los sujetos con enfermedad no controlada que implique un riesgo para los órganos o un riesgo de muerte también quedarán excluidos del estudio (Sección 5.2).

Criterios de inclusión:

1.1. Criterios de inclusión

Un sujeto será elegible para ser incluido en este estudio sólo si cumple con todos los criterios que se indican a continuación:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Ser capaz de dar el consentimiento/asentimiento informado firmado, tal como se describe en la Sección 10.2, que incluye el cumplimiento con los requisitos y las restricciones enumerados en el formulario de consentimiento y en el presente protocolo.

EDAD

2. Tener 12 años o más en el momento en que se firme el consentimiento/asentimiento informado

TIPO DE SUJETO Y DIAGNÓSTICO, INCLUIDA LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

3. Sujetos a los que se haya diagnosticado HES al menos en los 6 meses anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2). El diagnóstico de HES se basa en los signos o síntomas de afectación de sistemas de órganos y/o disfunción que puede estar directamente relacionada con:
 - eosinofilia en sangre >1500 eosinófilos/ μL en al menos dos ocasiones y/o
 - eosinofilia tisulardocumentada antes de la Visita 2 sin una causa secundaria perceptible (por ejemplo, hipersensibilidad a un medicamento, infección parasitaria por helmintos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tumores malignos no hematológicos).
La eosinofilia tisular se define como antecedentes de una o más de las siguientes:
 - El porcentaje de eosinófilos supera el 20% de todas las células nucleadas en secciones de médula ósea.
 - Según la opinión de un patólogo, la infiltración tisular por eosinófilos es extensa (masiva) en comparación con el rango fisiológico normal, en comparación con otras células inflamatorias o ambas cosas.
 - Un colorante específico dirigido contra una proteína de los gránulos de los eosinófilos establecida (por ejemplo, una proteína básica principal) revela un extenso depósito extracelular de proteínas derivadas de eosinófilos, que indica activación de eosinófilos locales [Valent, 2012].
4. Antecedentes de dos o más exacerbaciones del HES en los 12 meses anteriores a la Selección (Visita 1). *Los antecedentes históricos de exacerbaciones del HES* se definen como empeoramiento de los síntomas clínicos o los recuentos de eosinófilos en sangre, confirmado, relacionado con el HES, por el cual se debió aumentar la dosis en la terapia. Al menos una exacerbación del HES en los últimos 12 meses no tiene que haber estado relacionada con una disminución en la terapia para el HES durante las 4 semanas anteriores a la exacerbación.
5. Los sujetos deben tener un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 1000 células/ μL

presente en la muestra recogida obtenida durante la selección (a menos durante el período de 4 semanas anterior a la distribución aleatoria).

6. Los sujetos deben haber estado recibiendo una dosis estable de terapia para el HES durante las 4 semanas anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2). La terapia para el HES incluye, entre otros, corticosteroides de administración oral (OCS), terapia inmunosupresora y terapia citotóxica.

SEXO

7. Hombres o mujeres

Una mujer es elegible para participar si no está embarazada (confirmado mediante un resultado negativo en la prueba de gonadotropina coriónica humana [hCG] en orina), si no se encuentra en período de lactancia y si cumple, por lo menos, con una de las siguientes condiciones:

a. Es una mujer que no está en edad fértil (FNRP), es decir:

- Es posmenopáusica (incluye a las mujeres de más de 60 años, ver más adelante) O BIEN

Mujeres premenopáusicas que se hayan realizado uno de los siguientes procedimientos y que no tengan planificado utilizar técnicas de reproducción (por ejemplo, fertilización *in vitro* o transferencia de embriones de un donante)

- ligadura de trompas bilateral o salpingectomía
- procedimiento de oclusión histeroscópica de trompas con confirmación de seguimiento de oclusión de trompas bilateral
- histerectomía
- ooforectomía bilateral documentada (menopáusica quirúrgica)
- Posmenopausia
 - Mujeres de 60 años o más
 - La menopausia es la fase asociada con el cese completo de los ciclos menstruales e implica la pérdida de la capacidad reproductiva por insuficiencia ovárica. Esto se produce normalmente alrededor de los 50 años, aunque puede ocurrir antes o después. Una definición práctica acepta la menopausia después de 1 año sin menstruación con un perfil clínico adecuado, por ejemplo, la edad apropiada (> 45 años), en ausencia de terapia de reemplazo hormonal (HRT) o la supresión médica del ciclo menstrual (por ejemplo, un tratamiento con leuprolide).
 - En los casos dudosos, para las mujeres de <60 años, valores de hormona folículoestimulante y estradiol en sangre simultáneos que entren dentro del rango de referencia de posmenopausia del laboratorio central confirman el estado de la participante (estos niveles tienen que ajustarse a cada laboratorio/estudio en particular) [Kronenberg, 2008; Strauss, 2004].
 - Las mujeres menores de 60 años que estén recibiendo terapia de

reemplazo hormonal y deseen continuar haciéndolo y cuyo estado menopáusico esté en duda, deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz, tal como se indica en el protocolo. De lo contrario, se deberá interrumpir la HRT para permitir la confirmación del estado posmenopáusico antes de su inclusión en el estudio. Para la mayoría de las formas de terapia de reemplazo hormonal, transcurrirán por lo menos de 2 a 4 semanas entre el cese de la terapia y la extracción de sangre; este intervalo depende del tipo y la dosis de HRT. Tras la confirmación de su estado postmenopáusico, pueden reanudar la terapia de reemplazo hormonal durante el estudio sin utilizar un método anticonceptivo muy eficaz. Si se obtienen los valores de laboratorio de FSH y estradiol y los resultados no confirman la menopausia de una posible participante que, de otra manera, cumple con los requisitos de posmenopausia, tal como se definió anteriormente, sin lugar a dudas, se puede enrolar a la paciente en el estudio como FNRP, previa aprobación por parte del monitor médico de GSK y del médico de seguridad.

- b. Tener potencial reproductivo y comprometerse a seguir una de las opciones enumeradas en el Listado modificado de métodos anticonceptivos muy eficaces en mujeres con potencial reproductivo (FRP) (remitirse a la Sección 12.5) a partir de los 30 días anteriores a la primera dosis de la medicación del estudio y hasta 4 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio.

El investigador es responsable de garantizar que los sujetos comprendan cómo utilizar correctamente estos métodos anticonceptivos.

Criterios de exclusión:

1.2. Criterios de exclusión

Un sujeto no será elegible para ser incluido en este estudio si cumple con alguno de los siguientes criterios:

AFECCIONES CONCURRENTES/ANTECEDENTES MÉDICOS (INCLUSO FUNCIÓN HEPÁTICA E INTERVALO QTc)

1. HES que conlleva riesgo de vida o comorbilidades del HES que conllevan riesgo de vida: HES con inminente riesgo de vida de tal manera que la probabilidad de muerte es alta a menos que el curso de la enfermedad se interrumpa dentro de las 12 semanas anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2).
2. Otras afecciones médicas concurrentes que puedan afectar la seguridad del sujeto:
Los sujetos que tengan anomalías endócrinas, autoinmunes, metabólicas, neurológicas, renales, gastrointestinales, hepáticas, hematológicas, respiratorias o en algún otro sistema, que sean conocidas, preexistentes y *clínicamente significativas* y que no estén asociadas con el HES y no estén controladas con el tratamiento estándar.
3. Eosinofilia de significancia clínica desconocida.
4. Hallazgo en ECG de 12 derivaciones:
QTc > 450 mseg o QTc > 480 mseg en pacientes con bloqueo de rama.

Un hallazgo anormal en un ECG de 12 derivaciones realizado en la Visita 1 si, sobre la base de la evaluación del investigador, se lo considera clínicamente significativo y se cree que afectaría la participación del sujeto en el estudio.

NOTA: deben recibirse los resultados del ECG de 12 derivaciones en la selección (Visita 1) con la relectura por parte del cardiólogo centralizado independiente antes de que el investigador evalúe la elegibilidad en la Visita 2.

5. Los sujetos con antecedentes confirmados de cualquier daño cardíaco clínicamente significativo antes de la selección (Visita 1) que, en opinión del investigador, podría afectar la participación del sujeto durante el estudio.

6. Anomalía/enfermedad hepática:

- ALT > 2,5 x ULN o ALT > 5 x ULN si se confirma el HES con manifestaciones hepáticas
- Bilirrubina > 1,5 x ULN (bilirrubina aislada > 1,5 x ULN es aceptable si se fracciona la bilirrubina y la bilirrubina directa es < 35%).
- Enfermedad hepática o biliar activa actual (excepto Síndrome de Gilbert o cálculos biliares asintomáticos o una enfermedad hepática crónica por lo demás estable según la evaluación del investigador).

NOTA: enfermedad hepática crónica estable, en general, se define por la ausencia de ascitis, encefalopatía, coagulopatía, hipoalbuminemia, várices esofágicas o gástricas, ictericia persistente o cirrosis.

NOTA: la hepatitis B y C crónica estable (por ejemplo, la presencia de antígenos de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o un resultado positivo en la prueba de anticuerpos contra la hepatitis C en la selección o dentro de los 3 meses anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio) son aceptables si el sujeto de otro modo cumple con los criterios de ingreso.

EVALUACIONES DE DIAGNÓSTICO Y OTROS CRITERIOS

7. Diagnóstico clínico de granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (EGPA)

8. Neoplasia maligna:

- Los sujetos con antecedentes de linfoma o linfoma actual.
- Los sujetos con neoplasia maligna actual o antecedentes de cáncer en remisión de menos de 12 meses antes de la distribución aleatoria (Visita 2). No se excluyen los sujetos que hayan tenido carcinoma cutáneo localizado (es decir, basal o de células escamosas) que haya sido resecado para curación.

9. Estado de FIP1L1-PDGFR α : Los sujetos con un resultado positivo en la translocación del gen de la tirosina quinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α .

Se deben tomar muestras de sangre de todos los sujetos en la selección (Visita 1) para esta prueba, a menos que se disponga de un resultado confirmado.

10. Infección:

- Los sujetos con infecciones crónicas o en curso activas que requieran de tratamiento sistémico, así como los sujetos que hayan experimentado infecciones clínicamente significativas causadas por virus, bacterias y hongos

en las 4 semanas anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2).

- Los sujetos que hayan tenido una infestación por helmintos preexistente dentro de los 6 meses anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2).
11. Los sujetos que tengan inmunodeficiencia conocida (por ejemplo, VIH), aparte de la que se explica por el uso de OCS u otra terapia recibida para el HES.
 12. Otras anomalías de laboratorio: indicios de anomalía clínicamente significativa en los análisis de hematología, bioquímica u orina de la muestra obtenida en la selección (Visita 1), que puedan comprometer la seguridad del sujeto al participar en el estudio, según el criterio del investigador.

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

13. Los sujetos que hayan recibido mepolizumab en los 4 meses anteriores a la distribución aleatoria (Visita 2).
14. Los sujetos que hayan recibido cualquiera de los siguientes tratamientos:
 - Corticosteroides por vía intravenosa o subcutánea en el período de 4 semanas antes de la distribución aleatoria (Visita 2).
 - Cualquier otro anticuerpo monoclonal dentro de los 30 días o 5 vidas medias, el período que sea más prolongado, antes de la distribución aleatoria (Visita 2).
15. Otro producto en investigación/estudio clínico:
 - Los sujetos que hayan recibido tratamiento con fármaco en investigación (biológico o no biológico) dentro de los últimos 30 días o 5 vidas medias del fármaco, el período que sea más prolongado, antes de la distribución aleatoria (Visita 2). El término “en investigación” se aplica a cualquier fármaco no aprobado para la venta en el país en el que se está utilizando o las formulaciones en investigación de productos comercializados.
 - Los sujetos que estén participando actualmente en cualquier otro estudio clínico intervencionista.

CONTRAINDICACIONES

16. Los sujetos que no respondan a los OCS sobre la base de la respuesta clínica o de los recuentos de eosinófilos en sangre.
17. Los sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier anticuerpo monoclonal (incluso mepolizumab) o a cualquier esteroide o producto que contenga esteroides.

HÁBITOS RELEVANTES

18. Los sujetos con antecedentes conocidos o presuntos de abuso de alcohol o de sustancias en la Selección (Visita 1) que, en opinión del investigador, podría interferir con el cumplimiento adecuado de los requisitos del protocolo por parte del sujeto.

CENTROS Y CONTACTOS:

Centro de Investigación	Investigador Principal
Consultorio Médico Buenos Aires Dirección: Pasteur 720, Primer piso. CABA Teléfono: 541149523868	Dra Adriana Sosso
INAER Dirección: Arenales 3146. 1er piso. CABA Teléfono: 541148291822	Dra Anahi Yañez
AVE PULMO Dirección: Carlos M Alvear 3345. Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires Teléfono: +542234108383	Dr Luis Wehbe
CEPIR Dirección: Calle 57 Nro 962. La Plata. Provincia de Buenos Aires Teléfono: + 542214511531	Dr Gabriel Garcia

DATOS ADMINISTRATIVOS:

Disposición de ANMAT N°: 6863

Número RENIS: IS001818

Patrocinador principal: GSK

Patrocinador secundario: NA

Persona de Contacto:

LUCILA MAZZOBRE

Local Study Manager-ARGENTINA

Email lucila.r.mazzobre@gsk.com

Mobile: +54 9 11 40705406

Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio: México, Argentina, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Rumania, Rusia, España, EE.UU, Inglaterra, Brasil, Bélgica

Número esperado de participantes de Argentina: 12

Número esperado de participantes mundialmente: 100

Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina: 28-nov-17

Fecha de fin de reclutamiento esperada: 17-Dic-18