

*Llenar un documento word por cada estudio y nombrarlo por patología*

**Condición:**

**Droga en estudio: Dasatinib**

**Comparador: Imatinib**

**Fase del estudio: II**

**Título resumido**

Estudio Fase II de Dasatinib en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica, o con Leucemias Cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), resistente o intolerante a Imatinib.

**Título completo:**

Protocolo CA180226: Estudio Fase II de Dasatinib en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica, o con Leucemias Cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), resistente o intolerante a Imatinib.

## **DISEÑO EXPERIMENTAL**

Ensayo de Fase II, abierto, no randomizado, que comprende pacientes con LMC de diagnóstico reciente, no tratados anteriormente y pacientes con LMC-FC, LLA Ph+ o con LMC-FA o LMC-FB que experimentaron recaída después del tratamiento con imatinib, o son resistentes o intolerantes a éste. Los pacientes recibirán Dasatinib por vía oral en un esquema de una vez al día hasta progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable o preferencia del paciente/médico. Se tomarán muestras para farmacocinética y se evaluará la palatabilidad en una sub-cohorte de 30 pacientes que toman dasatinib en la formulación en polvo para suspensión oral (PFOS). Se permitirá un solo aumento de dosis para todos los pacientes tratados que están tolerando la terapia, pero no logran una respuesta aceptable. Deben realizarse evaluaciones basales dentro de los 14 días anteriores al primer tratamiento. La eficacia será evaluada por cohorte y sub-cohorte en todos los pacientes tratados. Se informará la seguridad de Dasatinib en todos los pacientes tratados. Se realizarán disminuciones de dosis para toxicidad excesiva. Los pacientes serán seguidos anualmente para determinar sobrevida por hasta 5 años después de la discontinuación del tratamiento.

**Objetivo primario:**

El objetivo primario del estudio es estimar la tasa de respuesta citogenética completa (RCyC) a la terapia con Dasatinib en niños y adolescentes diagnosticados recientemente con LMC-FC en primera fase crónica sin tratamiento previo (con excepción de hidroxiurea), estimar la tasa de respuesta citogenética mayor (RCyM) a la terapia con Dasatinib en pacientes que demostraron resistencia o intolerancia a imatinib, y estimar la tasa de respuesta hematológica completa (RHC) en niños y adolescentes con LLA Ph+, LMC-FA y LMC-FB, que son resistentes o intolerantes, o experimentaron recaída después del tratamiento previo con imatinib.

## Objetivos secundarios:

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de Dasatinib en niños y adolescentes tratados con Dasatinib por leucemias LLA Ph+ recidivantes o refractarias
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de Dasatinib en niños y adolescentes con LMC-FC Ph+ de diagnóstico reciente no tratados anteriormente.
- Evaluar medidas adicionales de eficacia en niños y adolescentes con LMC-FC de diagnóstico reciente o pacientes con leucemias Ph+ recidivantes o refractarias tratados con un régimen determinado de Dasatinib, incluyendo:
  - tasas de mejor respuesta citogenética y hematológica
  - tiempo a la respuesta y duración de la respuesta
  - sobrevida libre de enfermedad (SLE)
  - sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG)
  - tasas de respuesta molecular completa (RMC) y mayor (RMM)
- Describir el espectro de las mutaciones de BCR-ABL en la evaluación basal, en la progresión o al final del tratamiento, y explorar el papel de las mutaciones como predictores de respuesta

## POBLACION

### Criterios de inclusión:

1) Consentimiento informado escrito del paciente o de los padres o tutores legales para pacientes menores, de acuerdo con la legislación y las normas locales.

2) Población del Estudio

i) Cohorte # 1: Los pacientes deben tener LMC Ph+ en FC, la cual se define por la presencia de todos los criterios siguientes:

(a) <15% de blastos en sangre periférica y médula ósea

(b) <20% de basófilos en sangre periférica

(c) <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea

(d)  $\geq 100 \times 10^9$  de plaquetas/L a menos que exista trombocitopenia secundaria al tratamiento reciente

(e) Ausencia de compromiso extramedular diferente al del hígado y/o el bazo

(f) Ph+ (con translocación 9:22) debe ser demostrado por análisis citogenético de médula ósea

ii) Cohorte # 2: Los pacientes deben tener LLA Ph+ o LMC-FA Ph+ o LMC-FB Ph+:

(1) LLA Ph+ debe estar en la primera recaída o en la subsiguiente [definida como la pérdida de una respuesta hematológica completa, como se indica en la Sección 4.3.1.1] o no lograrse la remisión hematológica completa [como se define en la sección 4.3.1.1].

(2) LMC-FA Ph+ debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

(a)  $\geq 15\%$  pero  $<30\%$  blastos en sangre periférica o médula ósea

(b)  $\geq 30\%$  de blastos + promielocitos en sangre periférica y en médula ósea (pero el porcentaje sólo debe ser  $<30\%$ )

- (c)  $\geq 20\%$  de basófilos en sangre periférica o médula ósea
- (d)  $<100 \times 10^9/L$  de plaquetas no relacionado con la terapia
- (3) LMC-FB Ph+ debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios:
  - (a)  $\geq 30\%$  de blastos en sangre periférica o médula ósea
  - (b) Presencia de enfermedad blástica extramedular diferente a la de ganglios linfáticos, hígado o bazo

iii) Cohorte # 3: Los pacientes tienen que haber recibido un diagnóstico de LMC Ph+ en FC, que se define por la presencia de todos los criterios que figuran a continuación:

$<15\%$  de los blastos de la médula ósea y la sangre periférica

$<20\%$  de los basófilos de la sangre periférica

$<30\%$  de los blastos + promielocitos de la sangre periférica y la médula ósea

$\geq 100\% \times 10^9$  plaquetas/L a menos que se haya producido trombocitopenia secundaria al tratamiento reciente

Ausencia de compromiso extramedular diferente al del hígado y/o el bazo

Ph+ (con translocación 9:22) debe ser demostrado por análisis citogenético de médula ósea

NOTA: Los pacientes de la Cohorte # 1 o la Cohorte # 2 deben demostrar ser resistentes o intolerantes a imatinib:

i) Definición de intolerancia: para la Cohorte # 1 y la Cohorte # 2, la intolerancia a imatinib se define como la aparición de cualquier toxicidad de grado  $\geq 3$  considerada al menos posiblemente relacionada con imatinib y que provocó la discontinuación del tratamiento previo con imatinib.

ii) Para la Cohorte # 1, la resistencia a imatinib debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

Falla en alcanzar RHC, o pérdida de la misma, después de  $\geq 3$  meses de tratamiento con imatinib a una dosis diaria de 260 mg/m<sup>2</sup> o superior

(a) Se acepta una dosis máxima de 400 mg por día para sujetos con LMC en fase crónica con SC  $> 1,5$  m<sup>2</sup>.

(b) Falla en alcanzar RCyM después de  $\geq 6$  meses de tratamiento con imatinib a una dosis diaria de 260 mg/m<sup>2</sup> o superior. Se aceptan dosis máximas de 400 mg por día para sujetos con LMC en fase crónica con SC  $> 1,5$  m<sup>2</sup>:

(c) Falla en alcanzar RCyC después de  $\geq 12$  meses de tratamiento con imatinib a una dosis diaria de 260 mg/m<sup>2</sup> o superior. Se aceptan dosis máximas de 400 mg por día para sujetos con LMC en fase crónica con SC  $> 1,5$  m<sup>2</sup>.

(d) Aumento absoluto de  $\geq 30\%$  del porcentaje de metafases Ph+, confirmado a las 2 - 4 semanas, después de RCyM previa al tratamiento con imatinib a una dosis diaria de 260 mg/m<sup>2</sup> o superior. Se aceptan dosis máximas de 400 mg por día para sujetos con LMC en fase crónica con SC  $> 1,5$  m<sup>2</sup>.

iii) Para la Cohorte # 2, la resistencia a imatinib debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

(a) Falla en alcanzar RHC, mientras se encuentra en tratamiento con imatinib después de  $\geq 4$  semanas de tratamiento o un aumento de  $\geq 50\%$  en los blastos en sangre periférica durante un período de 2 semanas

(b) Los pacientes que alcanzaron RHC, posteriormente no cumplen más los criterios de forma continuada durante un período consecutivo de 2 semanas mientras reciben tratamiento con imatinib

(c) Aumento absoluto de  $\geq 30\%$  del porcentaje de metafases de Cromosoma Filadelfia, confirmado en un intervalo  $\geq 6$  semanas, después de RCyM previa al tratamiento con imatinib.

(d) En pacientes con LLA Ph+, primera recaída o subsiguiente [ $\geq$  25% de blastos en médula ósea] o falla en alcanzar la remisión después de la exposición previa a imatinib.

3) Escala de Lansky o Karnofsky  $>$  50 (ver Apéndice 2)

4) Esperanza de vida  $\geq$  12 semanas

5) Hombres y mujeres de 0 a 18 años.

Criterios de exclusión:

1) Excepciones a la Enfermedad en Estudio:

a) Pacientes para los que se dispone de tratamiento potencialmente curativo, incluyendo trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en el momento en que el paciente es evaluado para el enrolamiento

b) Los pacientes con enfermedad aislada del sistema nervioso central están excluidos del estudio. Los pacientes con SNC-1 (blastos no detectables en una muestra de líquido cefalorraquídeo), SNC-2 ( $<$ 5 blastos leucémicos en una muestra con  $<$  10 eritrocitos por milímetro cúbico) y SNC-3 ( $>$ 5 blastos leucémicos por milímetro cúbico en una muestra con  $<$  10 eritrocitos por milímetro cúbico) son elegibles para el estudio,50 siempre que se trate de una recaída combinada que también implica la médula ósea además del SNC y los pacientes sean asintomáticos (sin convulsiones ni otros síntomas neurológicos).

c) Enfermedad extramedular aislada, con  $<$  5% de blastos en médula ósea

2) Cualquier trastorno médico serio no controlado que pueda deteriorar la capacidad del paciente para recibir el tratamiento del protocolo, incluyendo:

i) Infección en curso no controlada

ii) Trastorno clínicamente significativo de la función plaquetaria (por ejemplo, enfermedad de Von Willebrand) o hemorragia gastrointestinal en curso

iii) Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, síndrome congénito de QT prolongado, antecedente de arritmias ventriculares o bloqueo cardíaco, o prolongación del intervalo QTc  $>$  450 mseg (corrección de Fridericia) en el electrocardiograma basal

iv) Pacientes con diagnóstico de mutación T315I (el ensayo de mutación debe realizarse de acuerdo con la práctica habitual del investigador, y no es obligatorio en centros sin ensayos de BCR-ABL disponibles).

v) Pacientes que han experimentado hipersensibilidad a Dasatinib o a cualquiera de los excipientes. Los componentes inactivos de los comprimidos de Dasatinib incluyen: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio. El recubrimiento del comprimido se compone de hipromelosa, dióxido de titanio y polietilenglicol.

vi) Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa o deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

vii) Pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia no corregidas.

3) Tratamientos y/o Terapias prohibidas

a) Tratamiento previo con Dasatinib.

b) Cualquier agente en investigación o cualquier otro agente oncológico dentro de los 14 días previos al inicio del tratamiento.

l)El mesilato de imatinib puede continuarse hasta 7 días antes de iniciar el tratamiento o, en presencia de aumento de blastos periféricos, el imatinib puede continuarse hasta 2 días antes de iniciar el tratamiento.

ii) Si es necesario para el control de los blastos periféricos o glóbulos blancos, pueden administrarse 6-mercaptopurina o 6-tioguanina hasta 2 días antes de iniciar el tratamiento, y pueden administrarse corticosteroides o hidroxiurea durante el período inmediatamente previo al inicio del tratamiento y durante el primer mes de la terapia del estudio; estos agentes deberán discontinuarse (o se deberá disminuir gradualmente la dosis, en el caso de los corticosteroides) lo antes posible.

c) Pacientes que requieren medicación en curso que pueda:

i) Tener un riesgo conocido de causar la prolongación del intervalo

ii) Inhibir de forma irreversible la función plaquetaria o anticoagulantes (No se aplica a heparina en dosis bajas para profilaxis o a lavado con heparina de líneas iv)

d) Para la Cohorte # 3: Quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia previas para LMC con la excepción de hidroxiurea.

#### **CENTROS Y CONTACTOS:**

Institución	Investigador
Hospital Nacional “ Prof. Dr. Alejandro Posadas “	Dr. Armando Oscar Picón
Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”	Dr. Luis Alberto Aversa
Hospital Privado – Centro Médico de Córdoba	Adriana Rosa Berretta

#### **DATOS ADMINISTRATIVOS:**

**Disposición de ANMAT N°: 4967/07**

**Número RENIS: N/A**

**Patrocinador principal: Bristol Myers Squibb**

**Patrocinador secundario: N/A**

#### **Persona de Contacto:**

**Nombre: Pablo Viard**

**Entidad: Bristol Myers Squibb**

**Domicilio: Av. Libertador 101**

**Teléfono: (011) 5198-8200**

**e-mail: mg-investigacionclinicasa@bms.com**

#### **Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio:**

Estados Unidos

Argentina

India

Rumania

Australia

Brasil

Canada

Francia

Alemania

Italia

Corea  
Méjico  
Rusia  
Singapur  
Sudafrica  
España  
Gran Bretaña

**Número esperado de participantes de Argentina: 3**

**Número esperado de participantes mundialmente: 139**

**Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina: 12-Mar-2012**

**Fecha de fin de reclutamiento esperada: continúa enrolando pacientes**