

A study which compares Rigosertib with standard of care treatment in patients with ineffective production of blood cells (myelodysplastic syndrome) who have undergone treatment with azacitidine or decitabine without success

<b>State</b>	<b>Type participants</b>	<b>Age Ranges</b>
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b>	<b>Phases</b>	<b>Participants</b>
	Phase III	225

## Information

### Identifier

2015-001476-22

### Investigated Disease

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of disorders in which the red blood cells, white blood cells and platelets produced by the bone marrow do not grow and mature normally

### Scientific Title

A Phase III, International, Randomized, Controlled Study of Rigosertib versus Physicians Choice of Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome after Failure of a Hypomethylating Agent.

### Summary

Not provided

### Main Objective

The primary objectives of this clinical trial are

- To compare the overall survival (OS) of patients receiving IV rigosertib to the OS of patients receiving the physicians choice of treatment (PC) in a population of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) after failure of treatment with azacitidine (AZA) or decitabine (DEC)
- To evaluate OS of patients with very high risk (VHR) per the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in the rigosertib group vs the PC group
- To evaluate the safety and tolerability of rigosertib administered as 72-hour CIV infusions in the rigosertib group vs the PC group.

## Primary Endpoints

The primary efficacy endpoints are overall survival of all randomized patients (ITT population), and overall survival of patients scored as IPSS-R very high risk.

---

## Temporary moments of secondary assessment

At each individual patient's death

---

## Secondary Objective

To compare rigosertib to PC with regard to the following:

- Overall survival of patients with monosomy 7 chromosomal aberrations
- Overall survival of patients with trisomy 8 chromosomal aberrations
- Overall response according to 2006 International Working Group (IWG) criteria.
- Quality-of-life (QoL) scores using the EuroQol EQ-5D Questionnaire.
- Bone marrow blast response according to 2006 IWG criteria.
- Hematologic improvement (HI) (erythroid, platelet or neutrophil response) according to 2006 IWG criteria.
- Rigosertib population pharmacokinetics (PK).

---

## Secondary Endpoints

- Overall survival of patients with monosomy 7 chromosomal aberrations.
- Overall survival of patients with trisomy 8 chromosomal aberrations.
- Overall response rate according to 2006 IWG criteria.
- Quality-of-life scores using the EuroQol EQ-5D Questionnaire.
- Bone marrow blast response rate according to 2006 IWG criteria.
- Hematologic improvement (erythroid, platelet, or neutrophil response) according to 2006 IWG criteria.
- Worst-grade adverse events (AEs).
- Deaths, other serious AEs, and other AEs leading to discontinuation of study treatment.
- Worst-grade laboratory abnormalities.

---

## Temporary moments of secondary assessment

Not applicable

---

## Criteria of inclusion

- 18-79 years of age;
  - Disease classified as follows:
    - RAEB-1 per World Health Organization (WHO) MDS criteria (5% to 9% BM blasts)
    - RAEB-2 per WHO MDS criteria (10% to 19% BM blasts)
    - RAEB-t per modified French-American-British (FAB) classification (20% to 30% BM blasts)
  - Diagnosis of MDS confirmed within 8 weeks prior to the Screening Visit
  - At least one cytopenia (ANC < 1800/mcL or platelet count < 100,000/mcL or hemoglobin [Hgb] < 10 g/dL)
  - Progression (according to 2006 IWG criteria) at any time after initiation of AZA or DEC treatment
- or
- Failure to achieve complete or partial response or hematological improvement (HI) (according to 2006 IWG) after at least six 4-week cycles of AZA or either four 4-week or four 6-week cycles of DEC administered
- or
- Relapse after initial complete or partial response or HI (according to 2006 IWG criteria)
- or

Intolerance to AZA or DEC

- f. Duration of prior HMA therapy  $\leq$  9 months
- g. Last dose of AZA or DEC within 6 months before the planned date of randomization; however, must be off these treatments for  $\geq$  4 weeks before randomization
- h. Has failed to respond to, relapsed following, not eligible for, or opted not to participate in allogeneic stem cell transplantation
- i. Off all treatments for MDS (including AZA and DEC) for  $\geq$  4 weeks before randomization; growth factors (G-CSF, erythropoietin and thrombopoietin) and transfusions are allowed before and during the study as clinically indicated
- j. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1 or 2
- k. Willing to adhere to the prohibitions and restrictions specified in this protocol
- l. Patient (or patient's legally authorized representative) must have signed an informed consent document indicating that the patient understands the purpose of and procedures required for the study and is willing to participate in the study.

---

### Criteria of exclusion

- a. Previous participation in a clinical study of IV or oral rigosertib; patients who failed screening for other rigosertib studies may be screened for participation in this study
- b. Eligible to receive induction chemotherapy, such as 7-10 days of cytosine arabinoside plus 2-3 days of an anthracycline, or high-dose cytarabine (HDAC)
- c. Eligible to receive allogeneic stem cell transplantation
- d. Any active malignancy within the past year, except basal cell or squamous cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix or breast
- e. Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, symptomatic congestive heart failure or unstable angina pectoris
- f. Active infection not adequately responding to appropriate therapy
- g. Total bilirubin  $\geq$  1.5 mg/dL not related to hemolysis or Gilberts disease
- h. Alanine transaminase (ALT)/aspartate transaminase (AST)  $\geq$  2.5 x upper limit of normal (ULN)
- i. Serum creatinine  $\geq$  2.0 mg/dL
- j. Known HIV, hepatitis B or hepatitis C
- k. Uncorrected hyponatremia (defined as serum sodium value of  $<$ 130 mEq/L)
- l. Female patients of child-bearing potential and male patients with partners of child-bearing potential who are unwilling to follow strict contraception requirements before entry and throughout the study, up to and including the 30-day non-treatment follow-up period
- m. Female patients of child-bearing potential who are breast-feeding or have a positive blood betahuman chorionic gonadotropin (betaHCG) pregnancy test at Screening
- n. Major surgery without full recovery or major surgery within 3 weeks before planned randomization
- o. Uncontrolled hypertension
- p. New onset seizures (within 3 months before planned randomization) or poorly controlled seizures
- q. Any other concurrent investigational agent or chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, or corticosteroids (prednisone up to 20 mg/day or its equivalent is permitted for chronic conditions)
- r. Treatment with cytarabine at any dose, lenalidomide, or any other therapy targeted to the treatment of MDS (other than growth factors and other supportive care measures) within 4 weeks of planned randomization
- s. Investigational therapy within 4 weeks of planned randomization
- t. Psychiatric illness or social situation that would limit the patient's ability to tolerate and/or comply with study requirements.

## Calendar

<b>Authorization</b> 02/02/2016	<b>Start of Test</b> 23/05/2016	<b>End of test</b> No aportado	<b>Last Update</b> 12/05/2017
------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

## Sponsor

**Onconova Therapeutics, Inc. Estados Unidos**

375 Pheasant Run 18940 Newtown, PA

**Contact Person**

Onconova Europe GmbH - Sponsor Contact

+34 656577065

[wmeyer@onconova.us](mailto:wmeyer@onconova.us)

Monetary support: Onconova Therapeutics, Inc.]

## Centers

**Active**

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

LEÓN

LEÓN

Hematología

**Active**

COMPLEJO HOSPITALARIO DE ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

Hematología

**Active**

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA

PAMPLONA/IRUÑA

**Active**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

MURCIA

NAVARRA	Hematología
---------	-------------

MURCIA	Hematología
--------	-------------

Active	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	
	MADRID	
	MADRID	Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE	
	VALENCIA	
	VALENCIA	Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON	
	BARCELONA	
	BARCELONA	Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA	
	SALAMANCA	
	SALAMANCA	Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ	
	MADRID	
	MADRID	Hematología

Active	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO	
	SEVILLA	
	SEVILLA	Hematología

Active	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA BADALONA (ICO)	
	BADALONA	
	BARCELONA	Hematología

Active	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA L'HOSPITALET (ICO)	
	HOSPITALET DE LLOBREGAT (L')	
	BARCELONA	Hematología

## Medication

## Rigosertib sodium

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Rigosertib sodium|

**Orphan**

**Experimental**

## NA

Not indicated

Active Principles:

**Comparator**

Estudio que compara rigosertib con un tratamiento a elección del médico en pacientes con producción ineficaz de células de la sangre (síndrome mielodisplásico) que han sido sometidos a tratamiento con azacitidina o decitabina sin éxito

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase III	225

## Información

### Identificador

2015-001476-22

### Enfermedad investigada

Síndrome mielodisplásico (MDS) es un grupo de trastornos en los que las células rojas de la sangre, glóbulos blancos y plaquetas producidas por la médula ósea no crecen y maduran normalmente

### Título Científico

Estudio en fase III, aleatorizado, controlado, internacional, con rigosertib en comparación con un tratamiento a elección del médico, en pacientes con síndrome mielodisplásico tras el fracaso de un hipometilante.

### Justificación

No aportado

### Objetivo Principal

Los objetivos principales del ensayo clínico son:

- Comparar la supervivencia global (SG) de los pacientes que reciban rigosertib i.v. con la SG de los pacientes que reciban el tratamiento a elección del médico (EM) en una población de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) tras el fracaso del tratamiento con azacitidina (AZA) o decitabina (DEC).
- Evaluar la SG de los pacientes con muy alto riesgo (VHR) conforme al Sistema internacional de puntuación pronóstico revisado (IPSS-R) del grupo de rigosertib en comparación con el grupo de EM.
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de rigosertib administrado como infusiones i.v.c. de 72 horas en el grupo de rigosertib en comparación con el grupo de EM.

---

## VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Los criterios de valoración principales de la eficacia son la supervivencia global de todos los pacientes aleatorizados (población ITT) y la supervivencia global de los pacientes calificados de muy alto riesgo según la IPSS-R.

---

## MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

A la muerte de cada paciente

---

## OBJETIVO SECUNDARIO

Comparar rigosertib con EM con respecto a los siguientes aspectos:

- Supervivencia global de los pacientes con aberraciones cromosómicas de tipo monosomía 7.
- Supervivencia global de los pacientes con aberraciones cromosómicas de tipo monosomía 8.
- Supervivencia global con arreglo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) de 2006.
- Puntuaciones en calidad de vida (CdV) utilizando el Cuestionario EuroQol EQ-5D.
- Respuesta de los blastos en médula ósea con arreglo a los criterios del IWG de 2006.
- Mejora hematológica (MH) (respuesta eritroide, de plaquetas o neutrófilos) con arreglo a los criterios del IWG de 2006.
- Farmacocinética (PK) de la población de rigosertib.

---

## VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

- La supervivencia global de los pacientes con aberraciones cromosómicas de tipo monosomía 7.
- La supervivencia global de los pacientes con aberraciones cromosómicas de tipo trisomía 8.
- Una respuesta global según los criterios del IWG de 2006.
- Puntuaciones sobre calidad de vida utilizando el Cuestionario EuroQol EQ-5D.
- Un índice de respuesta de blastos en médula ósea según los criterios del IWG de 2006.
- Una mejora hematológica (respuesta eritroide, de plaquetas o de neutrófilos) según los criterios del IWG de 2006.
- Acontecimientos adversos (AA).
- Muertes, otros AA graves; AA con el resultado de la interrupción del tratamiento del estudio.
- Alteraciones de laboratorio clínico

---

## MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

No aplica

---

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 18 y 79 años;
  - Enfermedad clasificada del siguiente modo:
    - AREB-I según los criterios de SMD de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (de 5 % a 9 % de blastos en MO)
    - AREB-II según los criterios de SMD de la OMS (de 10% a 19% de blastos en MO)
    - REB-t según la clasificación modificada francoangloestadounidense (FAB) (de 20 % a 30 % de blastos en MO)
  - Diagnóstico confirmado de SMD en las 8 semanas previas a la visita de selección
  - Como mínimo una citopenia (RAN < 1800/mcL o cifra de plaquetas < 100.000/mcL o hemoglobina [Hb] < 10 g/dL)
  - Progresión (según los criterios del IWG de 2006) en cualquier momento después del inicio del tratamiento con AZA o DEC
- o



Incapacidad para lograr una respuesta completa o parcial o la mejora hematológica (MH) (según el IWG de 2006) después de la administración de seis ciclos de 4 semanas como mínimo de AZA o de cuatro ciclos de 4 semanas o de cuatro ciclos de 6 semanas de DEC

o  
Recidiva tras respuesta completa o parcial inicial o MH (según los criterios de IWG de 2005)

o  
Intolerancia a AZA o DEC.

f. Duración del tratamiento previo con HMA  $\leq$  9 meses.

g. Última dosis de AZA o DEC durante los 6 meses previos a la fecha de aleatorización prevista; no obstante, deberá estar sin estos tratamientos durante  $\geq$  4 semanas antes de la aleatorización.

h. No ha respondido a un trasplante alogénico de células madre, o bien ha recaído después del mismo, o no es apto para dicho tipo de trasplante o no ha optado para participar en uno.

i. En ausencia de todo tratamiento para SMD (incluidos AZA y DEC) durante  $\geq$  4 semanas antes de la aleatorización, si bien se permiten factores de crecimiento (G-CSF, eritropoyetina y trombopoyetina) y transfusiones antes y durante el estudio, según estén médicamente indicadas.

j. Estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 o 2.

k. Voluntad de cumplir las prohibiciones y restricciones que especifica este protocolo.

l. El paciente (o su representante legal debidamente autorizado) deberá firmar un documento de consentimiento informado que indique que el paciente entiende el objetivo y los procedimientos necesarios para el estudio y que desea participar en dicho estudio.

## Criterios de Exclusión

a. Participación previa en un ensayo clínico con rigosertib i.v. u oral; los pacientes que no superaron la selección para otros estudios de rigosertib podrán participar en el procedimiento de selección para participar en este estudio.

b. Elegibles para recibir quimioterapia de inducción, como 7-10 días de arabinósido de citosina más 2-3 días de una antraciclina, o citarabina de alta dosis (HDAC).

c. Elegibles para recibir un trasplante alogénico de células madre.

d. Cualquier tumor maligno activo durante el último año, salvo carcinoma de células escamosas o de células basales o carcinoma in situ de cérvix o de mama.

e. Enfermedad intercurrente sin estabilizar incluida, entre otras, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o angina de pecho inestable.

f. Infección activa que no responde de manera adecuada al tratamiento apropiado.

g. Bilirrubina total  $\geq$  1,5 mg/dL no relacionada con hemólisis o enfermedad de Gilbert.

h. Alanina transaminasa (ALT)/aspartato transaminasa (AST)  $\geq$  2,5 x límite superior de la normalidad (LSN).

i. Creatinina en suero  $\geq$  2,0 mg/dL

j. VIH, hepatitis B o hepatitis C conocidos.

k. Hiponatremia sin corregir (que se define como valor de sodio en suero de  $<$  130 mEq/L)

l. Las mujeres con capacidad de engendrar un hijo y los varones con parejas que tengan capacidad de engendrar un hijo que no deseen seguir las estrictas normas sobre anticonceptivos antes de la entrada en el estudio y durante toda la realización del mismo, y hasta e incluido el día 30 del período de seguimiento sin tratamiento.

m. Las mujeres con capacidad de engendrar un hijo que se encuentren en período de lactancia o den un resultado positivo en el test de embarazo en sangre a la gonadotropina coriónica beta-humana (betaHCG) en la Selección

n. Cirugía mayor sin recuperación completa o cirugía mayor en las 3 semanas previas a la aleatorización prevista.

o. Hipertensión sin estabilizar.

p. Crisis convulsivas de reciente diagnóstico (durante los 3 meses previos a la aleatorización prevista) o crisis convulsivas mal controladas.

q. Cualquier otro fármaco en investigación concurrente o quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o corticosteroides (se permite prednisona hasta 20 mg/día o su equivalente en enfermedades crónicas).

r. Tratamiento con citarabina a cualquier dosis, lenalidomida o cualquier otro tratamiento destinado al tratamiento del SMD (distinto de los factores de crecimiento y otras medidas de tratamiento de soporte) durante las 4 semanas de la aleatorización prevista.

s. Tratamiento en investigación durante las 4 semanas de aleatorización previstas.

t. Enfermedad psiquiátrica o situación social que limitaría la capacidad del paciente para tolerar y/o cumplir los requisitos del estudio.

## Calendario

**Autorización**

02/02/2016

**Inicio de Ensayo**

23/05/2016

**Fin de ensayo**

No aportado

**Última actualización**

12/05/2017

## Promotor

**Onconova Therapeutics, Inc. Estados Unidos**

375 Pheasant Run 18940 Newtown, PA

**Contact Person**

Onconova Europe GmbH - Sponsor Contact

+34 656577065

wmeyer@onconova.us

Monetary support: Onconova Therapeutics, Inc. |

## Centros

Activo

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO  
DE LEÓN

LEÓN

LEÓN

Hematología

Activo

COMPLEJO HOSPITALARIO DE  
ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

Hematología

**Activo**

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA  
PAMPLONA/IRUÑA  
NAVARRA

Hematología

**Activo**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA  
MURCIA  
MURCIA

Hematología

**Activo**

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN  
MADRID  
MADRID

Hematología

**Activo**

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE  
VALENCIA  
VALENCIA

Hematología

**Activo**

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON  
BARCELONA  
BARCELONA

Hematología

**Activo**

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA  
SALAMANCA  
SALAMANCA

Hematología

**Activo**

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ  
MADRID  
MADRID

Hematología

**Activo**

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO  
SEVILLA  
SEVILLA

Hematología

**Activo**

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA BADALONA (ICO)  
BADALONA  
BARCELONA

Hematología

**Activo**

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA L'HOSPITALET (ICO)  
HOSPITALET DE LLOBREGAT (L´)  
BARCELONA

Hematología

## Medicamentos

### Rigosertib sodium

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Rigosertib sodium|

Huérfano

Experimental

### NA

Not indicated

Principios Activos:

Comparador