

Estudio de fase 3 aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el mejor tratamiento disponible en pacientes con mielofibrosis en recaída

<b>Estado</b>	<b>Tipo de Participantes</b>	<b>Rangos de Edad</b>
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b>	<b>Fases</b>	<b>Participantes esperados</b>
Ambos	Fase III	330
<b>Resultados</b>	<b>Bajo nivel intervención</b>	<b>Enfermedad rara</b>
Sin resultados	No	Si

## Información

### Identificador

2020-000557-27

### Enfermedad investigada

Trastorno de médula ósea que interrumpe la producción normal de células sanguíneas del cuerpo. Resultado, cicatrización extensa en médula ósea; conduce a anemia severa, debilidad, fatiga y bazo agrandado.

### Título Científico

Estudio de fase 3 aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el mejor tratamiento disponible en pacientes con mielofibrosis en recaída/refractario (TRANSFORM-2)

### Justificación

La mielofibrosis (MF) es una patología de la médula ósea que afecta al tejido hematopoyético. La MF interrumpe la producción normal de células sanguíneas, desencadenando una cicatrización generalizada de la médula ósea. Esto provoca anemia grave, debilidad, fatiga e inflamación del bazo. El objetivo de este estudio es aportar seguridad, tolerabilidad, y un cambio en el volumen esplénico cuando navitoclax es administrado combinado con ruxolitinib, en comparación con el mejor tratamiento disponible, en participantes adultos con MF.

Navitoclax es un fármaco en investigación (sin aprobar) para el tratamiento de la MF. El estudio consta de dos

grupos - A y B. En el grupo A, los participantes recibirán navitoclax combinado con ruxolitinib. En el grupo B, los participantes recibirán el mejor tratamiento disponible (MTD) para la MF. Los participantes adultos diagnosticados con MF recidivante/refractaria (R/R) serán incluidos. Cerca de 330 participantes serán incluidos en aproximadamente 23 países en todo el mundo.

En el grupo A, los participantes recibirán un comprimido oral de navitoclax junto con un comprimido oral de ruxolitinib dos veces al día. En el grupo B, los participantes recibirán el MTD considerado por el investigador. El tratamiento avanzará hasta que se deje de observar un beneficio clínico, los participantes no toleren los fármacos en investigación, o los participantes retiren su consentimiento. La duración aproximada del tratamiento será de alrededor de 3 años.

Es posible que los participantes durante el estudio reciban dosis mayores en comparación con su tratamiento estándar. Los participantes asistirán a visitas regulares durante el estudio en un hospital o clínica. El efecto del tratamiento será controlado a través de evaluaciones médicas, análisis de sangre, aspirado de médula ósea, control de los efectos secundarios, y cumplimentando cuestionarios.

---

### Objetivo Principal

Evaluar el efecto de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el mejor tratamiento disponible (MTD) en la respuesta de la esplenomegalia en pacientes con MF recidivante/resistent

---

### Variables de Evaluación Primaria

Reducción del volumen esplénico de al menos el 35% entre el momento basal y la semana 24, determinado mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) conforme a los criterios del International Working Group (IWG)

---

### Momentos temporales de evaluación primaria

Semana 24

---

### Objetivo Secundario

- Evaluar el efecto de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el MTD en mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), como la puntuación total de síntomas, el cansancio y el funcionamiento físico
- Evaluar el efecto de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el MTD en la aparición, magnitud y duración de la respuesta de la enfermedad, incluidos los efectos en el bazo, la fibrosis de la médula ósea y la anemia
- Evaluar el efecto de navitoclax combinado con ruxolitinib en comparación con el MTD en la supervivencia global (SG) y la supervivencia sin leucemia (SSL)

---

### Variables de Evaluación Secundaria

- Reducción de al menos el 50% de la puntuación total de síntomas (PTS) en la semana 24 con respecto al momento basal, determinada mediante el Formulario de evaluación de los síntomas de mielofibrosis (MFSAF) v4.0
  - Reducción del volumen esplénico de al menos el 35% con respecto al momento basal (RVS35) determinado
-

mediante RM o TC, según los criterios del IWG

- Duración de la RVS35
- Variación del cansancio con respecto al momento basal, determinada mediante la escala PROMIS Fatigue SF 7A
- Tiempo hasta el deterioro de la función física, determinado mediante el dominio de funcionamiento físico del cuestionario EORTC QLQ-C30
- Respuesta de la anemia según los criterios del IWG
- Supervivencia global
- Supervivencia sin leucemia
- Respuesta global y respuesta combinada según los criterios del IWG
- Reducción del grado de fibrosis de la médula ósea con respecto al momento basal, según lo determinado mediante el sistema de gradación europeo consensuado

---

### Momentos temporales de evaluación secundaria

Semana 24, tiempo hasta evento, cada 12 semanas

---

### Criterios de Inclusión

- Sujetos  $\geq 18$  años de edad • Sujeto debe ser capaz de cumplimentar el Formulario de evaluación de los síntomas de mielofibrosis (MFSAF) al menos 4 de los 7 días anteriores a la randomización • Sujeto debe tener al menos 2 síntomas mesurables (puntuación  $\geq 3$ ) o una puntuación total  $\geq 12$ , según MFSAF V4.0 • Sujetos con un diagnóstico documentado de MF primaria, MF posterior a policitemia vera (PPV) o MF posterior a trombocitemia esencial (PTE), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud • Sujetos clasificados en el grupo MF de riesgo intermedio 2 o alto, según la definición del Sistema internacional dinámico de puntuación pronóstica (DIPSS) • Sujeto debe haber recibido anteriormente tratamiento con un inhibidor de JAK2 y cumplir uno de los siguientes requisitos (además de la carga mínima de esplenomegalia y síntomas, que también se requieren para la elegibilidad): - Tratamiento previo con un inhibidor de JAK2 durante  $\geq 24$  semanas que se haya interrumpido por falta de eficacia en el bazo, por falta de respuesta en el bazo o control de los síntomas después de una respuesta previa, o por continuación a pesar del estado de recaída o refractario - Tratamiento previo con un inhibidor de JAK2 durante  $\geq 24$  semanas con progresión documentada durante dicho tratamiento • Sujetos deben presentar esplenomegalia, definida como una medición de la palpación esplénica  $\geq 5$ cm por debajo del reborde costal o un volumen esplénico  $\geq 450\text{cm}^3$  • Sujetos con un recuento basal de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9 /\text{L}$

---

### Criterios de Exclusión

- Sujetos no podrán haber recibido tratamiento previo con un compuesto mimético de BH3 o  $> 1$  inhibidor de JAK2 • Sujetos no podrán recibir medicación que interfiera en la coagulación o la función plaquetaria en los 3 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio o durante el periodo de tratamiento • Sujetos no podrán recibir tratamiento antineoplásico, como quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia en los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio ni durante el periodo de tratamiento (a excepción de cualquier tratamiento superpuesto como parte del MTD seleccionado)

## Calendario

(Última actualización: 17/11/2020)

<b>Autorización</b> <b>28/09/2020</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>20/10/2020</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
--	--	--	---	---

<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>
---	---	---	---	--

## Promotor

**AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Alemania**

Knollstrasse 67061 Ludwigshafen

---

**Contact Person**

AbbVie Ltd - EU Clinical Trials Helpdesk

+44 1628 561090

+44 1628 461153

[eu-clinical-trials@abbvie.com](mailto:eu-clinical-trials@abbvie.com)

---

Monetary support: AbbVie Inc. |

## Centros

**No iniciado (28/09/2020)**

**COMPLEJO ASISTENCIAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Salamanca

SALAMANCA

**No iniciado (28/09/2020)**

**COMPLEXO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO DE SANTIAGO**

Santiago de Compostela

CORUÑA

**Activo (20/10/2020)**

**HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO  
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

**No iniciado (28/09/2020)**

**HOSPITAL DEL MAR.**

Barcelona

BARCELONA

**No iniciado (28/09/2020)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN  
CANARIA DR. NEGRIN**

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

**No iniciado (28/09/2020)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL  
DE MALAGA**

Málaga

MÁLAGA

**No iniciado (28/09/2020)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN  
DEL ROCIO**

Sevilla

SEVILLA

## Medicamentos

### Navitoclax

Comprimido recubierto con película

-

Principios Activos: Navitoclax|

Huérfano

Experimental

### Navitoclax

Comprimido recubierto con película

-

Principios Activos: Navitoclax|

Huérfano

Experimental

### Jakavi

Comprimido

Código ATC: L01XE18 - RUXOLITINIB

Principios Activos: ruxolitinib|

Experimental

### Jakavi

Comprimido

Código ATC: L01XE18 - RUXOLITINIB

Principios Activos: ruxolitinib|

Experimental

### Pegasys

Solución inyectable en jeringa precargada

Código ATC: L03AB11 - PEGINTERFERON ALFA-2A

Principios Activos: PEGINTERFERON ALFA-2A|

Comparador

### Danazol

Cápsula\*

Código ATC: G03XA01 - DANAZOL

Principios Activos: DANAZOL|

Comparador

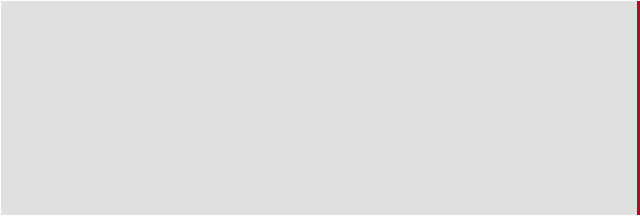
### Hydrea

Cápsula dura

Código ATC: L01XX05 - HIDROXICARBAMIDA

Principios Activos: HYDROXYCARBAMIDE|

Comparador



**Sin resultados**

A randomized, open-label, phase 3 study studying the efficacy and safety of navitoclax in combination with ruxolitinib versus best available therapy in patients relapsed myelofibrosis

<b>State</b> Recruiting	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase III	<b>Expected Participants</b> 330
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> Yes

## Information

### Identifier

2020-000557-27

---

### Investigated Disease

Bone marrow disorder that disrupts body's normal production of blood cells. The result is extensive scarring in bone marrow, leading to severe anemia, weakness, fatigue and an enlarged spleen.

---

### Scientific Title

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Evaluating Efficacy and Safety of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Myelofibrosis (TRANSFORM-2)

---

### Rationale

Myelofibrosis (MF) is a bone marrow illness that affects blood-forming tissues in the body. MF disturbs the body's normal production of blood cells, causing extensive scarring in the bone marrow. This leads to severe anemia, weakness, fatigue, and an enlarged spleen. The purpose of this study is to assess safety, tolerability, and change in spleen volume when navitoclax is given in combination with ruxolitinib, as compared to best available therapy, for

---



adult participants with MF.

Navitoclax is an investigational drug (not yet approved) being developed for the treatment of MF. The study has 2 arms - A and B. In Arm A, participants will receive navitoclax in combination with ruxolitinib. In Arm B, participants will receive the best available therapy (BAT) for MF. Adult participants with a diagnosis of relapsed/refractory (R/R) MF will be enrolled.

Approximately 330 participants will be enrolled in the study at approximately 23 countries worldwide.

In Arm A, participants will receive oral navitoclax tablet once daily with oral ruxolitinib tablet twice daily. In Arm B, participants will receive the BAT as identified by the investigator. Treatment will continue until clinical benefit is not seen, participants cannot tolerate the study drugs, or participants withdraw consent. The approximate treatment duration is about 3 years.

There may be higher treatment burden for participants in this trial compared to their standard of care. Participants will attend regular visits during the study at a hospital or clinic. The effect of treatment will be checked by medical assessments, blood and bone marrow tests, checking for side effects, and completing questionnaires.

---

### Main Objective

To evaluate the effect of navitoclax in combination with ruxolitinib compared to Best Available Therapy (BAT) on splenomegaly response in subjects with relapsed/refractory Myelofibrosis (MF).

---

### Primary Endpoints

At least 35% reduction in spleen volume from baseline at Week 24 as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) scan, per International Working Group (IWG) criteria.

---

### Temporary moments of secondary assessment

Week 24

---

### Secondary Objective

- To evaluate the effect of navitoclax in combination with ruxolitinib compared to BAT on measures of health-related quality of life (HRQoL) including total symptom score, fatigue, and physical functioning.
  - To evaluate the effect of navitoclax in combination with ruxolitinib compared to BAT on the onset, magnitude, and duration of disease response, including effects on spleen, bone marrow fibrosis, and anemia.
  - To evaluate the effect of navitoclax in combination with ruxolitinib compared to BAT on overall survival (OS) and leukemia-free survival (LFS).
-

## Secondary Endpoints

- At least 50% reduction in total symptom score (TSS) from baseline at Week 24 as measured by Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0
- At least 35% reduction in spleen volume from baseline (SVR35) as measured by MRI or CT scan, per IWG criteria
- Duration of SVR35
- Change in fatigue from baseline as measured by the PROMIS Fatigue SF 7a
- Time to deterioration of physical functioning as measured by the physical functioning domain of the EORTC QLQ-C30
- Anemia response per IWG criteria
- Overall survival
- Leukemia-free survival
- Overall response and composite response per IWG criteria.
- Reduction in grade of bone marrow fibrosis from baseline as measured by the European consensus grading system

---

## Temporary moments of secondary assessment

Week 24, Time to event, Every 12 weeks

---

## Inclusion criteria

- Subject  $\geq 18$  years of age.
- Subject must be able to complete the MFSAF v4.0 on at least 4 out of 7 days prior to randomisation.
- Subject has at least 2 symptoms with a score  $\geq 3$  or a total score of  $\geq 12$ , as measured by the MFSAF v4.0.
- Subject with a documented diagnosis of primary MF, post polycythemia vera (PPV)-MF, or post essential thrombocythemia (PET)-MF as defined by the World Health Organization classification.
- Subject classified as intermediate-2 or high-risk MF, as defined by the Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS).
- Subject must have received prior treatment with a single JAK2 inhibitor and meet one of the following criteria (in addition to the minimum splenomegaly and symptom burden also required for eligibility):
  - Prior treatment with JAK2 inhibitor for  $\geq 24$  weeks that was stopped due to lack of spleen response, or loss of spleen response or symptom control after a previous response, or was continued despite relapsed/refractory status.
  - Prior treatment with JAK2 inhibitor for  $< 24$  weeks with documented disease progression while on JAK2 inhibitor therapy.
- Subject has splenomegaly defined as spleen palpation measurement  $\geq 5$  cm below costal margin or spleen volume  $\geq 450$  cm<sup>3</sup> as assessed centrally by MRI or CT scan.
- Subject has a baseline platelet count  $\geq 100 \times 10^9$  /L.

---

## Exclusion criteria

- Subject must not have received prior treatment with a BH3-mimetic compound or prior use of  $>1$  JAK2 inhibitor.
- Subject must not receive medication that interferes with coagulation or platelet function within 3 days prior to the first dose of study drug or during the study treatment period.
- Subject must not receive anticancer therapy including chemotherapy, radiation therapy, hormonal therapy within 30 days prior to first dose of study drug, and during the study treatment period (other than any overlapping therapy as part of the selected BAT)

## Calendar

(Last Update: 17/11/2020)

<b>Authorization</b> <b>28/09/2020</b>	<b>Start of Trial</b> <b>20/10/2020</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>Not aported</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
---	--	--	-------------------------------------	--

<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>
---	--	---	--	---

## Sponsor

**AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Alemania**

Knollstrasse 67061 Ludwigshafen

---

**Contact Person**

AbbVie Ltd - EU Clinical Trials Helpdesk

+44 1628 561090

+44 1628 461153

eu-clinical-trials@abbvie.com

---

Monetary support: AbbVie Inc. |

## Sites

not initialized (28/09/2020)

### COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

not initialized (28/09/2020)

### COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

CORUÑA

Active (20/10/2020)

### HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

not initialized (28/09/2020)

### HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

not initialized (28/09/2020)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

not initialized (28/09/2020)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MALAGA

Málaga

MÁLAGA

not initialized (28/09/2020)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

## Medication

### Navitoclax

Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: Navitoclax|

Orphan

Experimental

### Navitoclax

Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: Navitoclax|

Orphan

Experimental

### Jakavi

Comprimido

ATC code: L01XE18 - RUXOLITINIB

Active Principles: ruxolitinib|

Experimental

### Jakavi

Comprimido

ATC code: L01XE18 - RUXOLITINIB

Active Principles: ruxolitinib|

Experimental

### Pegasys

Solución inyectable en jeringa precargada

ATC code: L03AB11 - PEGINTERFERON ALFA-2A

Active Principles: PEGINTERFERON ALFA-2A|

Comparator

### Danazol

Cápsula\*

ATC code: G03XA01 - DANAZOL

Active Principles: DANAZOL|

Comparator

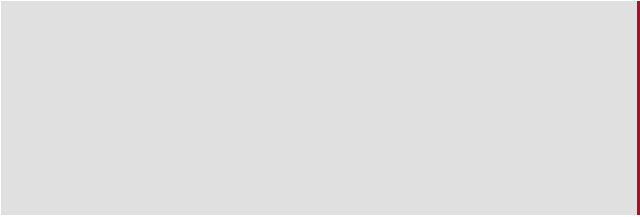
### Hydrea

Cápsula dura

ATC code: L01XX05 - HIDROICARBAMIDA

Active Principles: HYDROXYCARBAMIDE|

Comparator



**No results**