

Estudio de investigación sobre la eficacia de NDec en personas con anemia falciforme

Estado

Reclutando

Tipo de Participantes

Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos

Género

Ambos

Fases

Fase II

Participantes esperados

84

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

Si

Cobertura geográfica

Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo

seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica

Tipo de promotor

Comercial

Información

Identificador

2020-003485-39

Cod. Protocolo

NN7533-4470

Área terapéutica

Enfermedades [C] - Hematología [C15]

Enfermedad investigada

Trastorno sanguíneo hereditario crónico que afecta la hemoglobina, una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos (RBC) que transporta oxígeno por todo el cuerpo

Título Científico

Ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de decitabina-tetrahidouridina (NDec) oral en pacientes con anemia falciforme

Justificación

La fisiopatología de la anemia de células falciformes (ACF) está gobernada por la polimerización de la hemoglobina de células falciformes (HbS) mutada en los eritrocitos. La hemoglobina fetal (HbF) disminuye la polimerización de la HbS, pero es silenciada epigenéticamente en la primera infancia y en adelante por la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1). Un mecanismo para reinducir la expresión de la HbF es mediante terapia epigenética inhibiendo la actividad de la DNMT1. NDec es una formulación oral de una combinación de decitabina y tetrahidouridina. La decitabina reduce el contenido de DNMT1, mientras que la tetrahidouridina inhibe la citidina desaminasa, la enzima que, de lo contrario, desaminaría/inactivaría rápidamente la decitabina. El objetivo principal de este ensayo es investigar dos regímenes posológicos de decitabina-tetrahidouridina (NDec) oral en lo que respecta a los efectos relacionados con el tratamiento sobre la hemoglobina total y la HbF, así como los parámetros de eficacia clínica y seguridad, en comparación con el placebo en pacientes con ACF que no estén recibiendo tratamiento con hidroxycarbamida (HC) en la selección (pacientes sin HC elegible). Se incluye un grupo de comparación con tratamiento activo con HC para permitir comparaciones exploratorias entre NDec y HC en los pacientes que reciban tratamiento con HC en la selección (pacientes con HC activa).

Objetivo Principal

Investigar la eficacia de dos regímenes posológicos de combinación oral de decitabina-tetrahidouridina (NDec) medida en función de la mejoría de la hemoglobina en comparación con el placebo en pacientes con anemia de células falciformes (ACF) con hidroxycarbamida (HC)-no-elegible.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Variación de la hemoglobina total

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Entre el momento basal (semana 0) y la semana 24

Objetivo Secundario

1. Investigar la seguridad y la tolerabilidad de NDec en pacientes con ACF sin HC activa en comparación con el placebo.
2. Evaluar las variables de la eficacia clínica de NDec en pacientes con ACF sin HC activa en comparación con el placebo.
3. Describir mejor la farmacocinética y la farmacodinamia de NDec en pacientes con ACF sin HC activa.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Criterios de valoración farmacocinéticos y farmacodinámicos:

1. C_{máx} de decitabina a partir de la evaluación farmacocinética
2. C_{máx} de tetrahidouridina a partir de la evaluación farmacocinética
3. Cambio en la actividad DNMT1

4. Cambio en la actividad CDA

Criterios de valoración de eficacia:

5. Variación de la hemoglobina fetal (g/dL)
6. Variación de la hemoglobina fetal como proporción de la hemoglobina total (%HbF)
7. Variación de la cantidad de células F como proporción del total de eritrocitos (% de células F)
8. Cambio en la medida de hemólisis: recuento absoluto de reticulocitos
9. Cambio en la medida de hemólisis: bilirrubina indirecta
10. Cambio en la medida de hemólisis: lactato deshidrogenasa
11. Número de crisis vaso-oclusivas
12. Número de síndrome torácico agudo
13. Número de unidades de RBC transfundidas

Criterios de valoración de seguridad:

14. Número de acontecimientos adversos de grado 3 o superior

Momentos temporales de evaluación secundaria

- 1.-3. En la semana 24
3. - 10. Desde el momento basal (semana 0) hasta la semana 24
11. - 13. Desde el momento basal (semana 0) hasta la semana 48
14. Desde el momento basal (semana 0) hasta la semana 52

Criterios de Inclusión

- Edad de 18 o más años en el momento de firmar el consentimiento informado.
- Diagnóstico confirmado de ACF (incluidas HbSS, HbSC, HbS0-talasemia y HbS+ talasemia.
- 2-10 episodios de CVO documentados en los últimos 12 meses previos a la visita de selección.
- Hemoglobina mayor o igual a 5,0 g/dl y menor o igual a 10,5 g/dl en la visita 1.
- Recuento de reticulocitos mayor que el LSN en la visita 1.
- Peso corporal de 40 a 125 kg (incluidos).

Criterios de Exclusión

- Paciente en terapia de transfusión crónica, definido como la recepción de una serie programada (prevista de antemano) de transfusiones de sangre (simple o de intercambio) con fines profilácticos, o paciente que pueda comenzar terapia de transfusión crónica durante el ensayo, o que haya recibido transfusiones de eritrocitos o sangre completa por cualquier motivo en los 28 días previos a la visita 1.
- Recepción de eritropoyetina u otro tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos en los 28 días previos a la firma del consentimiento informado (CI) o tratamiento previsto con estos fármacos durante el ensayo.
- Tratamiento con voxelotor, crizanlizumab o L-glutamina en los 28 días previos a la firma del consentimiento informado o tratamiento previsto con estos fármacos durante el ensayo.
- Recuento de plaquetas mayor de $800 \times 10^9 /l$ en la visita 1 - Recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a $1,5 \times 10^9 /l$ en la visita 1 - Cualquier trastorno o enfermedad crónica concurrente que afecte al estómago o al intestino delgado y que pueda afectar a la absorción del fármaco, según el criterio del investigador.
- Mujeres :
+ embarazadas, lactantes o que tengan intención de quedarse embarazadas en los 6 meses siguientes a la última administración del producto del ensayo o + que estén en edad fértil y no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces y cuya pareja masculina no utilice métodos anticonceptivos efectivos, desde la selección y hasta 6 meses después de la última dosis del producto del ensayo.
- Varones con pareja femenina en edad fértil que no se comprometan a utilizar preservativo y cuya pareja femenina en edad fértil no utilice un método anticonceptivo altamente eficaz desde el comienzo del ensayo hasta:

+ Seis (6) meses después de la última dosis del producto del ensayo en el caso de los pacientes tratados con NDec/placebo.

+ Seis (6) meses después de la última dosis del producto del ensayo en el caso de pacientes fuera de EE. UU. Y CA aleatorizados para recibir HC.

+ Doce (12) meses después de la última dosis del producto del ensayo en los pacientes aleatorizados para recibir HC en EE. UU. y CA.

Calendario

(Última actualización: 22/03/2023)

Autorización 30/08/2022	Inicio de Ensayo 11/10/2022	Inclusión Primer Paciente 10/11/2022	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	---	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

Novo Nordisk A/S Dinamarca

Novo Allé 2880 Bagsværd

Contact Person

Novo Nordisk A/S - Clinical Transparency (2834)

clinicaltrials@novonordisk.com

Monetary support: Novo Nordisk A/S|

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Centros

No iniciado (30/08/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Activo (11/10/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

Medicamentos

Decitabine/Terahydrouridine A 5/250mg

Cápsula*

Principios Activos: Tetrahydrouridine|Decitabine|

Huérfano

Experimental

Siklos

Comprimido recubierto con película

Código ATC: L01XX05 - HIDROXICARBAMIDA

Principios Activos: Hydroxycarbamide|

Comparador

Sin resultados

Research study investigating how well NDec works in people with sickle cell disease

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 84
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Sponsor type Commercial

Information

Identifier

2020-003485-39

Protocol Code

NN7533-4470

Therapeutic area

Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]

Investigated Disease

Chronic, inherited blood disorder that impacts haemoglobin, a protein found in red blood cells (RBCs) that carries oxygen throughout the body.

Scientific Title

A multicentre trial evaluating the efficacy and safety of oral decitabine-tetrahydrouridine (NDec) in patients with sickle cell disease

Rationale

Sickle cell disease (SCD) pathophysiology is driven by the polymerisation of mutated sickle cell haemoglobin (HbS) in red blood cells. Foetal haemoglobin (HbF) decreases polymerisation of HbS but is epigenetically silenced in early infancy and onward by DNA methyltransferase 1 (DNMT1). A mechanism to re-induce HbF expression is via epigenetic therapy by inhibiting DNMT1 activity. NDec is an oral formulation of a combination of decitabine and tetrahydrouridine. Decitabine depletes DNMT1 while tetrahydrouridine inhibits cytidine deaminase, the enzyme that otherwise rapidly deaminates/inactivates decitabine. The primary purpose of this trial is to investigate two dosing regimens of oral decitabine-tetrahydrouridine (NDec) in terms of treatment-related effects on total haemoglobin and HbF as well as clinical efficacy and safety parameters compared with placebo in patients with SCD who are not receiving hydroxyurea (HU) treatment at screening (HU-non-eligible patients). An active comparator HU treatment arm is included to allow exploratory comparisons between NDec and HU in patients receiving HU treatment at screening (HU-active patients).

Main Objective

To investigate the efficacy of two dosing regimens of oral decitabine-tetrahydrouridine (NDec) combination as measured by improvement in haemoglobin compared to placebo in hydroxyurea (HU)-non-eligible patients with sickle cell disease (SCD).

Primary Endpoints

Change in total haemoglobin

Temporary moments of secondary assessment

From baseline (week 0) to week 24

Secondary Objective

1. To investigate the safety and tolerability of NDec in HU-non-active patients with SCD compared to placebo
 2. To evaluate clinical efficacy measures of NDec in HU-non-active patients with SCD compared to placebo
 3. To further describe the pharmacokinetics and pharmacodynamics of NDec in HU-non-active patients with SCD
-

Secondary Endpoints

PK/PD endpoints:

1. Cmax for decitabine from pharmacokinetic assessment
2. Cmax for tetrahydrouridine from pharmacokinetic assessment
3. Change in DNMT1 activity
4. Change in CDA activity

Efficacy endpoints:

5. Change in foetal haemoglobin (g/dL)
 6. Change in foetal haemoglobin as a proportion of total haemoglobin (%HbF)
-

7. Change in F-cell level as a proportion of total RBC (%F-cells)
 8. Change in haemolysis measure: absolute reticulocyte count
 9. Change in haemolysis measure: indirect bilirubin
 10. Change in haemolysis measure: lactate dehydrogenase
 11. Number of vaso-occlusive crises
 12. Number of acute chest syndrome
 13. Number of RBC units transfused
- Safety endpoint:
14. Number of adverse events of grade 3 or higher

Temporary moments of secondary assessment

1. & 2. At week 24
3. - 10. From baseline (week 0) to week 24
11. - 13. From baseline (week 0) to week 48
14. From baseline (week 0) to week 52

Inclusion criteria

- Age above or equal to 18 years at the time of signing informed consent
- Confirmed diagnosis of SCD (including HbSS, HbSC, HbS0 thalassaemia and HbS+ thalassaemia)
- 2–10 episodes of documented VOCs within the last 12 months prior to the screening visit
- Haemoglobin ≥ 5.0 g/dL and ≤ 10.5 g/dL at visit 1
- Reticulocyte count above ULN at visit 1
- Body weight 40 to 125 kg (inclusive)

Exclusion criteria

- Patient is on chronic transfusion therapy as defined by receiving scheduled (pre-planned) series of blood transfusion (simple or exchange) for prophylactic purposes, or the patient is likely to begin chronic transfusion therapy during the course of the trial, or has received RBC or whole blood transfusion for any reason within 28 days of visit 1
- Receipt of erythropoietin or other haematopoietic growth factor treatment within 28 days of signing ICF, or planned treatment with these agents during the trial
- Receipt of voxelotor, crizanlizumab or L-glutamine treatment within 12 weeks of signing the informed consent form, or planned treatment with such agents during the trial
- Platelet count $> 800 \times 10^9$ /L at visit 1
- Absolute neutrophil count $\leq 1.5 \times 10^9$ /L at visit 1
- Any condition/concurrent chronic disease involving the stomach or small intestine which may affect drug absorption, as per investigator's judgement
- Female who is:
 - pregnant, breast-feeding or intends to become pregnant within 6 months after the final trial product administration or
 - child-bearing potential and not using highly effective methods of contraception and whose male partner is not using effective contraception, at screening and until 6 months after the last dose of trial product
- Male with female partner of childbearing potential who does not agree to use condom and whose female partner of childbearing potential is not using a highly effective contraceptive measure from trial start to:
 - o Six (6) months after the last dose of trial product for patients on NDec/Placebo
 - o Six (6) months after the last dose of trial product for patients outside US and CA randomised to HU
 - o Twelve (12) months after the last dose of trial product for patients randomised to HU in US and CA

Calendar

(Last Update: 22/03/2023)

Authorization 30/08/2022	Start of Trial 11/10/2022	First patient inclusion 10/11/2022	Halted Not aported	Restarted Not aported
---	--	---	-------------------------------------	--

End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported
---	--	---	--	---

Sponsor

Novo Nordisk A/S Dinamarca

Novo Allé 2880 Bagsværd

Contact Person

Novo Nordisk A/S - Clinical Transparency (2834)

clinicaltrials@novonordisk.com

Monetary support: Novo Nordisk A/S|

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Sites

not initialized (30/08/2022)	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Madrid MADRID
Active (11/10/2022)	HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA Málaga MÁLAGA

Medication

Decitabine/Terahydrouridine A 5/250mg Cápsula*	Siklos Comprimido recubierto con película
-	ATC code: L01XX05 - HIDROXICARBAMIDA
Active Principles: Tetrahydrouridine Decitabine	Active Principles: Hydroxycarbamide
Orphan	Comparator
Experimental	

No results