

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

**Nombre Organización:** Novella Clinical Ltd  
**Teléfono:** +34-91-7081250

**EUDRACT Nr.:** 2014-001719-37  
**Fecha de Registro:** 09/10/2014

### Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2014-1154
Fecha de Registro	09/10/2014
Estado de reclutamiento	Finalizado
EUDRACT Nr.	2014-001719-37

### Descripción del estudio

Título no científico	Estudio de fase II controlado con placebo de azacitidina con o sin birinapant con una fase de preinclusión abierta de un solo grupo en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo más alto o leucemia mielomonocítica crónica.
Título científico	Estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de azacitidina con o sin birinapant con una fase de preinclusión abierta de un solo grupo en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo más alto o leucemia mielomonocítica crónica.
Acrónimo del estudio	NA
<b>Justificación</b>	
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	05/09/2014
Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	23/09/2014
Enfermedad tratada	Alto Riesgo de Síndrome Mielodisplásico o Leucemia Mielomonocítica Crónica
Enfermedad Rara	Yes
Objetivo principal	Comparar el efecto relativo de azacitidina con birinapant frente a azacitidina con placebo en la tasa de respuesta (TR=respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP)), mediante los criterios de respuesta para SMD modificados del International Working Group (IWG) (Cheson et al. 2006), en pacientes con SMD de alto riesgo o LMMC.
Variables Evaluación primaria	La variable principal de eficacia es la tasa de respuesta.
Momentos temporales evaluación primaria	La determinación final de la respuesta se basará en la valoración del revisor o revisores independientes que desconocen la asignación del tratamiento y se utilizará para el análisis de eficacia del estudio.

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

**Nombre Organización:** Novella Clinical Ltd  
**Teléfono:** +34-91-7081250

**EUDRACT Nr.:** 2014-001719-37  
**Fecha de Registro:** 09/10/2014

### Descripción del estudio

Objetivo secundario	Comparar el efecto de azacitidina con birinapant frente a azacitidina con placebo, respecto a los siguientes aspectos: ? mejoría hematológica (MH) ? supervivencia sin recidiva según los criterios modificados del IWG de 2006 ? tiempo hasta la respuesta ? cambio de las necesidades transfusionales ? duración de la respuesta según los criterios modificados del IWG de 2006 ? supervivencia global ? perfil de acontecimientos adversos (AA) según la versión 4.03 de los criterios CTCAE del NCI
Variables Evaluación secundaria	Eficacia: ? Respuesta hematológica (RH) ? Supervivencia sin recidiva ? Tiempo hasta la respuesta ? Variación de las necesidades transfusionales ? Duración de la respuesta ? Supervivencia global Seguridad: ? Acontecimientos adversos (AAs), acontecimientos adversos graves (AAGs) y acontecimientos adversos que causen la discontinuación serán evaluados según los criterios CTCAE NCI version 4.03 ? Pruebas analíticas, constantes vitales, exploración física, estado funcional ECOG y uso de medicación concomitante.
Momentos temporales evaluación secundaria	RH según criterios de MH Cheson et al 2006 SSR: desde aleatorización hasta primera recidiva o muerte TR: desde aleatorización hasta primera respuesta Transfusión durante 8s antes de aleatorización y mensualmente DR: desde respuesta inicial hasta primera recidiva o muerte SG: desde aleatorización hasta muerte AAs: durante y hasta 30 días después de última dosis Hemat: selección, d1 y 15 de cada ciclo, s4 de cada 4º ciclo, seguimiento Bioq suero: selección, d1 y 15 de cada ciclo, seguimiento Análisis orina: selección Médula ósea: selección, s4 de cada 4º ciclo Embarazo en suero: selección Constantes vitales: selección, antes y después de la administración de tratamiento, seguimiento Medicación concomitante: Durante el estudio ECOG: selección, d1 de cada ciclo, seguimiento
Incluye subestudios	NO

### Promotor principal

Nombre	TetraLogic Pharmaceuticals
Dirección	343 Phoenixville Pike PA 19355 - Malvern Estados Unidos
Financiador principal	TetraLogic Pharmaceuticals

### Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	Novella Clinical Ltd
---------------------	----------------------

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

**Nombre Organización:** Novella Clinical Ltd  
**Telefono:** +34-91-7081250

**EUDRACT Nr.:** 2014-001719-37  
**Fecha de Registro:** 09/10/2014

### Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Funcional Contacto	Regulatory Affairs
Dirección	Richmond House, Wlakers Road SG1 3QP - Stevenage Reino Unido
Telefono	+34-91-7081250
E-mail	zmoola@novellaclinical.com

### Clasificación del Estudio

Ambito del estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>Eficacia</li><li>Seguridad</li><li>Tratamiento</li></ul>
Tipo de Estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>Intervencional</li><li>Medicamentos</li></ul>

### Reclutamiento de casos del estudio

Estado de reclutamiento	Finalizado
Fecha inclusión primer caso en España	15/09/2014
Fecha real	11/02/2015
Fecha prevista de conclusión del estudio	06/01/2016
Países	<ul style="list-style-type: none"><li>Commonwealth of Australia</li><li>Federal Republic of Germany</li><li>Kingdom of Spain</li><li>United States of America</li></ul>
Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none"><li>Paciente adulto ? 18 años de edad.</li><li>Paciente capaz de entender y firmar voluntariamente el consentimiento informado por escrito y dispuesto a cumplir con los requerimientos del protocolo.</li><li>Paciente con un diagnóstico confirmado morfológicamente de SMD o LMMC en base a uno de los siguientes criterios:<ol style="list-style-type: none"><li>Clasificación franco-americana-británica (FAB):<ol style="list-style-type: none"><li>Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB-definida como la presencia de un 5-20% de mieloblastos en la médula ósea)</li><li>LMMC con ?20% de mieloblastos en la médula ósea, con monocitosis periférica</li></ol></li><li>Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS):<ol style="list-style-type: none"><li>AREB-1 (definida como un 5-9% mieloblastos en la médula ósea)</li><li>AREB-2 (definida como un 10-19% mieloblastos en la médula ósea y/o 5-19% blastos en sangre)</li><li>LMMC-1(definida como &lt; 5% mieloblastos en sangre y &lt; 10% blastos en la médula ósea)</li><li>LMMC-2 (definida como 5-19% mieloblastos en sangre y 10-19% blastos en la</li></ol></li></ol></li></ol>

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

Nombre Organización: Novella Clinical Ltd  
Telefono: +34-91-7081250

EUDRACT Nr.: 2014-001719-37  
Fecha de Registro: 09/10/2014

### Reclutamiento de casos del estudio

médula ósea)

4. Índice pronóstico internacional (IPSS) intermedio 2 (1,5-2,0 puntos) o alto (?2,5 puntos); sólo se permite una puntuación intermedia 1 (0,5-1,0 puntos) en el contexto de ?5% mieloblastos en médula ósea.

5. Los procedimientos de obtención de muestras para establecer las características basales de la enfermedad deberán tener lugar en los 30 días previos a la selección.

6. El paciente ha recibido tratamiento previo con agentes hipometilantes para SMD o LMMC.

7. El paciente presenta un estado funcional de la escala ECOG de 0 a 1 y una esperanza de vida de al menos 3 meses.

8. El paciente presenta una función hepática suficiente (bilirrubina ?2 mg/dL (34,2 ?mol/L), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) ?2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o <5 x LSN en caso de que dicho valor esté relacionado con una infiltración leucémica del tejido).

9. El paciente presenta una función renal suficiente, indicada por unos niveles de creatinina ?2 mg/dL (176,8 ?mol/L).

10. Las mujeres en edad fértil deben obtener una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y otra prueba de embarazo negativa (en suero u orina) en las 96 horas antes de recibir la primera dosis del estudio.

11. Las mujeres en edad fértil y los pacientes varones cuya pareja esté en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz según la definición del investigador, como por ejemplo aquellos métodos que presentan un bajo índice de fracaso (es decir, menos de 1% al año) cuando se utilizan de forma sistemática y correcta, como implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos (DIU), la abstinencia sexual o un cónyuge con vasectomía, durante el transcurso del estudio y los 3 meses posteriores a la última dosis de cualquiera de los fármacos administrados en el estudio.

#### Criterios de exclusión

1. El paciente presente SMD recidivado o resistente al tratamiento.

2. El paciente presente SMD hipoplásico.

3. El paciente presente SMD secundario.

4. El paciente padece leucemia mielocítica aguda (LMA).

5. El paciente ha participado en algún estudio de intervención en las 4 semanas anteriores a la aleatorización.

6. El paciente ha recibido algún factor de crecimiento hematopoyético durante al menos 14 días antes de la selección.

7. El paciente ha padecido una neoplasia maligna, primaria o secundaria, en los últimos 2 años (excepto cáncer de cuello uterino in situ, carcinoma de células escamosas o carcinoma basocelular de la piel).

8. El paciente tiene programado someterse a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

9. El paciente tiene un diagnóstico conocido del virus de la inmunodeficiencia humana o de hepatitis B o C crónica activa. No es necesario realizar un análisis vírico.

10. El paciente presenta una hipertensión no controlada (es decir, presión arterial >160/100 mmHg sin medicación, o no controlada a pesar de la medicación).

11. El paciente presenta una alteración de la función cardíaca, arritmias cardíacas no controladas pese a la medicación o una cardiopatía clínicamente trascendente, incluidas las siguientes:

a. Insuficiencia cardíaca congestiva de grado III o IV de la New York Heart Association  
b. Infarto de miocardio documentado en los últimos 12 meses

12. El paciente presenta un intervalo QT corregido (utilizando la fórmula de Bazett) para la frecuencia cardíaca (QTcB) >480 ms (incluidos los pacientes que reciben medicación). Los sujetos con un marcapasos ventricular en los que el intervalo QT no es mensurable pueden ser elegibles para su inclusión tras consultarlo con el promotor y disponer de documentación de su aprobación.

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

Nombre Organización: Novella Clinical Ltd  
Telefono: +34-91-7081250

EUDRACT Nr.: 2014-001719-37  
Fecha de Registro: 09/10/2014

### Reclutamiento de casos del estudio

	<p>13. El paciente no se ha recuperado de un acontecimiento adverso previo de grado ?1 de intensidad (Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute [CTCAE NCI] v4.03) (excepto alopecia) debido a un tratamiento administrado antes del inicio de la administración del fármaco del estudio.</p> <p>14. El paciente es una mujer embarazada o en periodo de lactancia.</p> <p>15. El paciente presenta alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación de birinapant, placebo o azacitidina, incluido manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato y cloruro sódico.</p> <p>16. El paciente tiene antecedentes de p?alisis de nervios craneales.</p> <p>17. El paciente padece alguna enfermedad concomitante y/o afección que, en opinión del investigador, impide la participación del paciente en el estudio, supone un riesgo excesivo para el paciente (incluido un riesgo excesivo debido al perfil de toxicidad de la pauta programada de quimioterapia combinada), o limita el cumplimiento por parte del paciente de las evaluaciones que requiere el protocolo.</p> <p>18. El paciente est? recibiendo tratamiento anti-TNF.</p>
Grupo de edad	<ul style="list-style-type: none"><li>Ancianos (Mayores de 64 a?os)</li><li>Adultos (18-64 a?os)</li></ul>
Sexo	Ambos
Reclutamiento de voluntarios sanos en el estudio	NO

### Centros de Investigacion

Nombre del Centro	COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS
Provincia	SANTA CRUZ DE TENERIFE
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL CL?NICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA
Provincia	VALENCIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO MARA?ON
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Provincia	SALAMANCA

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

**Nombre Organización:** Novella Clinical Ltd  
**Telefono:** +34-91-7081250

**EUDRACT Nr.:** 2014-001719-37  
**Fecha de Registro:** 09/10/2014

### Centros de Investigacion

Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFÍA
Provincia	CÓRDOBA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Provincia	NAVARRA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA
Provincia	MURCIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Provincia	TOLEDO
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA
Provincia	MADRID
Estado	INACTIVO

### Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	Birinapant
Código Medicamento	TL32711
Categoría	Experimental
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none"><li>Birinapant (SUB130963)</li></ul>

## Detalle del Estudio - REec-2014-1154

**Nombre Organización:** Novella Clinical Ltd  
**Telefono:** +34-91-7081250

**EUDRACT Nr.:** 2014-001719-37  
**Fecha de Registro:** 09/10/2014

### Listado de Medicamentos

Vías de Administración	▪ Vía intravenosa
Nombre Comercial	Vidaza
Nombre Medicamento	NA
Código Medicamento	NA
Categoría	Experimental
Principios Activos	▪ Azacitidine (SUB05624MIG)
Vías de Administración	▪ Vía intravenosa
Vías de Administración de placebos	▪ Vía intravenosa