

A clinical study to investigate the efficacy and safety of Defibrotide compared with Best Supportive Care in the prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in adult and pediatric patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant.

<b>State</b>	<b>Type participants</b>	<b>Age Ranges</b>
Recruiting	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64) , Teens , Children , Infants and preschool
<b>Gender</b>	<b>Phases</b>	<b>Participants</b>
	Phase III	400

## Information

### Identifier

2016-002004-10

### Investigated Disease

Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease

### Scientific Title

A Phase 3, Randomized, Adaptive Study Comparing the Efficacy and Safety of Defibrotide vs Best Supportive Care in the Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Adult and Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant

### Summary

The purpose of the study is to test a new medicine to prevent liver veno-occlusive disease (VOD) in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT) who are at high risk or very high risk for liver VOD following HSCT.

The medicines you receive as part of your transplant therapy (conditioning regimen) can sometimes damage the small blood vessels in the liver. Defibrotide is a complex form of DNA (a component of genetic material) derived from porcine, or pig, tissue. It is prepared in such a way that there is no known risk of microbial infection from the medicine. When administered to humans, defibrotide appears to interact with surface structures, called receptors, on blood vessels that are important in controlling inflammation, blood clotting and scar formation (fibrosis). It is believed that defibrotide works by inhibiting or reversing blood clotting and blood vessel inflammation to protect these blood vessels during treatment and restore their normal function. The information collected in this study is necessary to find out if defibrotide can prevent VOD in patients undergoing HSCT.

Approximately 400 to a maximum of 600 patients will take part in this study at approximately 100 study centers in countries throughout the world, including the United States.

## Main Objective

The primary objective of the study is to compare the efficacy of defibrotide vs Best Supportive Care for the prevention of Venous Occlusive Disease (VOD) as measured by VOD-free survival by Day +30 post-HSCT in patients who are at high risk or very high risk for developing VOD.

## Primary Endpoints

The primary efficacy endpoint is the VOD-free survival rate by Day +30 post-HSCT, as adjudicated by the independent Endpoint Adjudication Committee (EPAC).

## Temporary moments of secondary assessment

Day +30 post- HSCT

## Secondary Objective

The key secondary objective of the study is to compare the efficacy of defibrotide vs BSC for the prevention of VOD as measured by VOD-free survival by Day +100 post-HSCT in patients who are at high risk or very high risk for developing VOD

## Secondary Endpoints

The key secondary efficacy endpoint is VOD-free survival by Day +100 post-HSCT

## Temporary moments of secondary assessment

Day +100 post-HSCT

## Criteria of inclusion

1. Patient must be above the age of 1 month as of the start date of study treatment.
2. Patient must be scheduled to undergo allogeneic (adults or pediatric patients) or autologous HSCT (pediatric patients only) and be at high risk or very high risk of developing VOD.
  - a. High-risk patients must meet both of the following criteria (i and ii):
    - i. Patient must be scheduled to receive myeloablative conditioning, defined as either of the following:
      - a. At least 2 alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, busulfan, melphalan); the investigator must document in the medical chart that the conditioning regimen is considered to be myeloablative
    - or
    - b. TBI (single dose of  $\geq 5$  Gy, or  $\geq 8$  Gy fractionated dose) and at least 1 alkylating agent, and
  - ii. Patient must meet at least 1 of the following criteria (a or b):
    - a. Have at least 1 hepatic-related risk factor, as defined by the EBMT position statement at screening:
      - $\geq$  Transaminase level  $>2.5$  times the upper limit of normal (ULN)
      - $\geq$  Serum total bilirubin level  $>1.5$  times the ULN
      - $\geq$  Cirrhosis (with biopsy evidence)
      - $\geq$  Hepatic fibrosis (by histology)
      - $\geq$  Known history of active viral hepatitis within 1 year before the start of study treatment, as indicated by an available positive test result for any of the following: hepatitis A virus (HAV) immunoglobulin M (IgM) antibody; hepatitis B virus (HBV) core IgM antibody; HBV surface antigen; hepatitis C virus (HCV) antibody with HCV polymerase chain reaction (PCR) test (or HCV PCR alone)
    - $\geq$  Any prior hepatic irradiation, including abdominal irradiation covering the hepatic area

¿ Documented diagnosis of iron overload (serum ferritin >2000 ng/mL)

or

b. Has advanced-stage neuroblastoma requiring myeloablative conditioning

b. Very high-risk patients must meet one of the following criteria:

i. Osteopetrosis and undergoing myeloablative conditioning

ii. Primary HLH, Griscelli II Chediak-Higashi syndrome, Hermansky-Pudlak II, X-linked lymphoproliferative disorders, X-linked severe combined immunodeficiency, X-linked hypogammaglobulinemia, or familial HLH 1-5 and undergoing myeloablative conditioning iii. Prior treatment with an ozogamicin-containing monoclonal antibody using the minimum dose and schedule, according to the patient prescribing information;

iv. Class III, high-risk thalassemia (i.e., patients who are ¿7 years old and have a liver size ¿5 cm at the time of screening 3. Female patients of childbearing potential who are sexually active must agree to use a medically acceptable method of contraception throughout the entire study period and for 4 weeks after the last dose of study drug; male patients with female partners of childbearing potential must agree to use a medically acceptable method of contraception for 6 months after the last dose of study drug. Medically acceptable methods of contraception that may be used by the patient and/or partner include abstinence, birth control pills, patches, vaginal ring, diaphragm and spermicide, condom and vaginal spermicide, surgical sterilization, vasectomy (>6 months before Study Day 1), and progestin implant or injection. Post-menopausal women (i.e., women with >2 years of amenorrhea) do not need to use contraception.

4. Patient and/or the legal guardian or representative must be able to understand and sign a written informed consent. Assent, when appropriate.

---

### Criteria of exclusion

1. Patient has hemodynamic instability within 24 hours before the start of study treatment.

2. Patient has acute bleeding that is clinically significant within 24 hours before the start of study treatment, defined as either of the following:

a. hemorrhage requiring >15 cc/kg of packed red blood cells (e.g., pediatric patient weighing 20 kg and requiring 300 cc packed red blood cells/24 hours, or an adult weighing >70 kg and requiring 3 units of packed red blood cells/24 hours) to replace blood loss, or

b. bleeding from a site which, in the investigator¿s opinion, constitutes a potential life-threatening source (e.g., pulmonary hemorrhage or central nervous system bleeding), irrespective of amount of blood loss

3. Patient used any medication that increases the risk of bleeding within 24 hours before the start of study treatment, including, but not limited to, systemic heparin, low molecular weight heparin, heparin analogs, alteplase, streptokinase, urokinase, ATIII, and oral anticoagulants including warfarin, and other agents that increase the risk of bleeding.

Note: Heparin used to keep catheters open will be allowed (up to a maximum of 100 U/kg/day).

4. Patient is using or plans to use an investigational agent for the prevention or treatment of VOD.

5. Patient, in the opinion of the investigator, may not be able to comply with the safety monitoring requirements of the study.

6. Patient has a psychiatric illness that would prevent the patient or legal guardian or representative from giving informed consent and/or assent.

7. Patient has a serious active disease or co-morbid medical condition, as judged by the investigator, which would interfere with the conduct of this study.

8. Patient is pregnant or lactating and does not agree to stop breastfeeding.

## Calendar

<b>Authorization</b> 13/10/2016	<b>Start of Test</b> 25/11/2016	<b>End of test</b> No aportado	<b>Last Update</b> 18/01/2017
------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

## Sponsor

### Jazz Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

3180 Porter Drive CA 94304 Palo Alto

#### Contact Person

Jazz Pharmaceuticals, Inc. - Clinical Trial Information Desk

+34 900834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Jazz Pharmaceuticals, Inc.]

## Centers

**Active**

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

**Inactive**

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Hematology

**Inactive**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

**Inactive**

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

**BARCELONA**

Hematology

**MADRID**

MD

**Inactive**

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

**BARCELONA**

Hematology

**Active**

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

**BARCELONA**

Hematology

**Inactive**

Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)

Hospitalet de Llobregat, L'

**BARCELONA**

Hematology

## Medication

**Defitelio**

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: DEFIBROTIDE|

**Orphan** **Experimental**

Ensayo clínico para investigar la eficacia y seguridad de Defibrotide en comparación con el mejor tratamiento de soporte en la prevención de la enfermedad venooclusiva hepática en pacientes adultos y pediátricos sometidos a un trasplante hematopoyético de células madre.

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo Participantes</b> Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) , Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar
<b>Género</b>	<b>Fases</b> Fase III	<b>Participantes</b> 400

## Información

### Identificador

2016-002004-10

### Enfermedad investigada

Prevención de la enfermedad venooclusiva hepática

### Título Científico

Estudio adaptativo y aleatorizado de fase 3 para comparar la eficacia y la seguridad de Defibrotide frente al mejor tratamiento de soporte en la prevención de la enfermedad venooclusiva hepática en pacientes adultos y pediátricos sometidos a un trasplante hematopoyético de células madre

### Justificación

El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de la defibrotida frente al mejor tratamiento de soporte para la prevención de la enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes que presentan un riesgo alto o muy alto de desarrollo de EVO hepática. Los medicamentos que recibe como parte de su tratamiento para el trasplante (tratamiento de acondicionamiento) a veces pueden dañar los vasos sanguíneos pequeños del hígado. La defibrotida es una forma compleja de ADN (un componente de material genético) procedente de tejido porcino (de cerdo). Está preparada de manera que no existe ningún riesgo conocido de infección microbiana por el medicamento. Cuando se administra a seres humanos, la defibrotida parece interaccionar con estructuras de la superficie, denominadas receptores, de los vasos sanguíneos que son importantes para controlar la inflamación, la coagulación sanguínea y la formación de tejido cicatricial (fibrosis). Se cree que la defibrotida actúa inhibiendo o revirtiendo la coagulación sanguínea y la inflamación de los vasos sanguíneos para proteger estos vasos sanguíneos durante el tratamiento y restaurar su función normal.

La información que se obtenga de este estudio es necesaria para averiguar si defibrotida puede prevenir la EVO hepática en pacientes adultos y pediátricos.

En este estudio participarán aproximadamente entre 400 y un máximo de 600 pacientes en unos 100 centros en países de todo el mundo. El médico del estudio indicado en la primera página es el médico del estudio principal en su centro.

### Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia del defibrotide frente al mejor tratamiento de soporte (MTS) para la prevención de la enfermedad venooclusiva (EVO) valorada en función de la supervivencia libre de EVO el día +30 post-TCMH en pacientes que presentan un riesgo alto o muy alto de desarrollo de EVO.

### Variables de Evaluación Primaria

El criterio de valoración principal de eficacia es la proporción de la supervivencia libre de EVO el día +30 post-TCMH, según la adjudicación de un Comité Independiente de Adjudicación de Criterios de valoración (CACV).

### Momentos temporales de evaluación primaria

Día +30 post-TCMH

### Objetivo Secundario

El objetivo secundario fundamental del estudio es comparar la eficacia del defibrotide frente al MTS para la prevención de la EVO valorada en función de la supervivencia libre de EVO el día +100 post-TCMH en pacientes que presentan un riesgo alto o muy alto de desarrollo de EVO.

### Variables de Evaluación Secundaria

El segundo criterio de valoración principal de eficacia es la supervivencia libre de EVO el día +100 post-TCMH.

### Momentos temporales de evaluación secundaria

Día +100 post-TCMH

### Criterios de Inclusión

1. El paciente deberá tener más de 1 mes de edad en el momento de la fecha de inicio del tratamiento del estudio.
2. El paciente debe tener programado someterse a un TCMH alógeno o autógeno (pacientes adultos o pediátricos) o un TCMH autógeno (solo pacientes pediátricos) y tener un riesgo alto o muy alto de desarrollo de EVO.
  - a. Los pacientes con un riesgo alto deben cumplir los dos criterios siguientes (i y ii):
    - i. El paciente debe tener programada la recepción de un acondicionamiento mieloablatoivo, definido como una de las dos opciones siguientes:
      - a. Al menos dos fármacos alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, busulfano, melfalán); el investigador deberá documentar en la historia clínica que el tratamiento de acondicionamiento se considera mieloablatoivo. O bien b. Irradiación corporal total (dosis única  $\geq$  5 Gy o dosis fraccionada  $\geq$  8 Gy) y al menos un fármaco alquilante, y
      - ii. El paciente debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios (a o b):
        - a. Tener al menos un factor de riesgo hepático, tal como se define en la declaración de posición de la EBMT en la visita de selección:
          - $\geq$  Nivel de transaminasas  $>$  2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
          - $\geq$  Nivel de bilirrubina sérica total  $>$  1,5 veces el LSN.

- ¿ Cirrosis (confirmada por biopsia).
  - ¿ Fibrosis hepática (con confirmación histológica).
  - ¿ Antecedentes conocidos de hepatitis viral activa en el año anterior al inicio del tratamiento del estudio, basados en un resultado positivo para cualquiera de las pruebas siguientes: anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) contra el virus de la hepatitis A (VHA), anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno central del virus de la hepatitis B (VHB) y anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis C (VHC) mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (o solo PCR para el VHC).
  - ¿ Cualquier irradiación hepática previa, incluida la irradiación abdominal que cubra el área hepática.
  - ¿ Diagnóstico documentado de sobrecarga de hierro (ferritina sérica > 2000 ng/ml).
- O bien
- b. Tener un neuroblastoma en estadio avanzado que requiera acondicionamiento mieloablativo. b. Los pacientes con un riesgo muy alto deben cumplir uno de los criterios siguientes:
- i. Osteopetrosis y recepción de acondicionamiento mieloablativo.
  - ii. Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) primaria, síndrome de Griscelli de tipo II, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II, trastornos linfoproliferativos ligados al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X, hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X o LHH de tipos 1-5 y recepción de acondicionamiento mieloablativo.
  - iii. Tratamiento previo con un anticuerpo monoclonal que contenga ozogamicina utilizando la dosis y la pauta mínimas, conforme a la información de prescripción para el paciente.
  - iv. Talasemia de clase III de alto riesgo (es decir, pacientes >7 años que tienen un tamaño del hígado > 5 cm en el momento de la selección).
3. Las pacientes con capacidad de procrear que sean sexualmente activas deben comprometerse a usar un método anticonceptivo médicamente aceptable durante todo el período del estudio y durante 4 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio; los pacientes que tengan parejas femeninas con capacidad de procrear deben comprometerse a usar un método anticonceptivo médicamente aceptable durante 6 Meses después de la última dosis del fármaco del estudio. Los métodos anticonceptivos médicamente aceptables que pueden usar el/la paciente y/o su pareja son la abstinencia, la píldora anticonceptiva, los parches anticonceptivos, el anillo vaginal, el diafragma más espermicida, el preservativo más espermicida vaginal, la esterilización quirúrgica, la vasectomía (> 6 meses antes del día 1 del estudio) y los implantes o inyecciones de gestágenos. Las mujeres posmenopáusicas (es decir, aquellas que lleven > 2 años de amenorrea) no necesitan usar métodos anticonceptivos.
4. El paciente y/o el tutor o representante legal deben ser capaces de comprender y firmar un documento de consentimiento informado por escrito. Cuando proceda, se obtendrá el asentimiento.

## Criterios de Exclusión

1. El paciente presenta inestabilidad hemodinámica en las 24 horas anteriores al inicio del tratamiento del estudio.
2. El paciente presenta hemorragia aguda clínicamente significativa en las 24 horas anteriores al inicio del tratamiento del estudio, definida como una de las siguientes opciones:
  - a. Hemorragia que requiere > 15 ml/kg de concentrado de hematíes (p. ej., paciente pediátrico que pesa 20 kg y requiere 300 ml de concentrado de hematíes cada 24 horas, o paciente adulto que pesa > 70 kg y requiere 3 unidades de concentrado de hematíes cada 24 horas) para reponer la pérdida de sangre.
  - b. Hemorragia originada en un lugar que, en opinión del investigador, podría poner en peligro la vida del paciente (p. ej., hemorragia pulmonar o hemorragia en el sistema nervioso central), independientemente de la cantidad de pérdida de sangre.
3. El paciente ha usado algún medicamento que aumenta el riesgo de hemorragia en las 24 horas anteriores al inicio del tratamiento del estudio, tal como heparina sistémica, heparina de bajo peso molecular, análogos de la heparina, alteplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, ATIII, anticoagulantes orales como la warfarina, y otros fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia. Nota: Se permitirá el uso de heparina para mantener abiertos los catéteres (hasta 100 U/kg al día).
4. El paciente está usando o tiene previsto usar un fármaco en investigación para la prevención o el tratamiento de la EVO.
5. El paciente, en opinión del investigador, podría no ser capaz de cumplir los requisitos del estudio relativos a la vigilancia de la seguridad.
6. El paciente padece una enfermedad psiquiátrica que impediría al paciente o a su tutor o representante legal dar su consentimiento y/o asentimiento informado.



- 7. El paciente padece una enfermedad activa grave o un trastorno médico concomitante que, en opinión del investigador, interferiría en la realización del estudio.
- 8. La paciente está embarazada o lactando y no acepta suspender la lactancia.

## Calendario

<b>Autorización</b> 13/10/2016	<b>Inicio de Ensayo</b> 25/11/2016	<b>Fin de ensayo</b> No aportado	<b>Última actualización</b> 18/01/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

## Promotor

### Jazz Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

3180 Porter Drive CA 94304 Palo Alto

#### Contact Person

Jazz Pharmaceuticals, Inc. - Clinical Trial Information Desk

+34 900834223

[RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com](mailto:RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com)

Monetary support: Jazz Pharmaceuticals, Inc. |

## Centros

<b>Activo</b>	<b>COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL DE MÁLAGA</b>
	Málaga
	MÁLAGA

<b>Inactivo</b>	<b>COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO</b>
	Sevilla
	SEVILLA

[Redacted]

Hematology

**Inactivo**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona  
BARCELONA  
Hematology

**Inactivo**  
HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL  
Madrid  
MADRID  
MD

**Inactivo**  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona  
Badalona  
BARCELONA  
Hematology

**Activo**  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Barcelona  
BARCELONA  
Hematology

**Inactivo**  
Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet (ICO)  
Hospitalet de Llobregat, L'  
BARCELONA  
Hematology

## Medicamentos

**Defitelio**  
Concentrado para solución para perfusión  
Principios Activos: DEFIBROTIDE|  
**Huérfano** **Experimental**