

A study to assess the efficacy and safety of rigosertib given by continuous intravenous infusion for 72 hours in patients with a blood disease called myelodysplastic syndrome who have failed azacitidine or decitabine treatments

| | | |
|-------------|--|----------------------------------|
| State | Type participants | Age Ranges |
| Finished CT | Population especially vulnerable , Patient | Older than 64 , Adults (18 - 64) |
| Gender | Phases | Participants |
| | Phase III | 90 |

Information

Identifier

2013-001124-19

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

Phase IIIB, Open-label, Multi-Center Study of the Efficacy and Safety of rigosertib Administered as 72-hour Continuous Intravenous Infusions in Patients with Myelodysplastic Syndrome with Excess Blasts Progressing On or After azacitidine or decitabine

Summary

Not provided

Main Objective

The primary efficacy objective of the study is to evaluate the relationship between best bone marrow blast response and overall survival in MDS patients with excess blasts (5-30%) progressing on or after treatment with azacitidine or decitabine. Bone marrow blast response is defined as BM complete response (BMCR), ? 50% BM blast decrease from pretreatment value, or stable BM response (no progression) according to the International Working Group (IWG) 2006 criteria.

Primary Endpoints

- ? Overall survival, defined as time from first study treatment to death from any cause;
- ? Time to transition to AML;
- ? Change in BM cytogenetics
- ? Changes in ANC, PLT and Hgb values;
- ? Changes in RBC and PLT transfusions requirements;
- ? EORTC QLQ-C30 questionnaire version 3;
- ? Incidence of infections (treated with IV antimicrobials) and bleeding episodes (and their severity);
- ? Best BMBL response defined as BMCR, ? 50% BMBL decrease from pretreatment value, or stable BM response (no progression) according to IWG 2006 criteria;
- ? Time to best BMBL response;
- ? Duration of best BMBL response;
- ? Time to disease progression as defined per 2006 IWG criteria;

Temporary moments of secondary assessment

- ? BM aspirate/biopsy and cytogenetics - 6 weeks prior to baseline; cytogenetics repeated during study only if abnormal at screening; BM aspirate/biopsy week 4 and every 8 weeks thereafter, and end of study
- ? Changes in RBC and PLT transfusions - screening, baseline, weekly thereafter
- ? EORTC QLQ-C30 questionnaire - baseline, every 4 weeks, and end of study
- ? Infections and bleeding - every 4 weeks and end of study
- ? Serum chemistry/CBC - screening, baseline, weekly thereafter, and at end of study

Secondary Objective

- ? Overall response (complete remission [CR], partial remission [PR], bone marrow complete response [BMCR], and stable disease [SD]) according to 2006 IWG criteria;
- ? Hematological improvements (erythroid response [ER], platelet response [PLR] and neutrophil response [NR]) according to 2006 IWG criteria;
- ? Improvements of cytogenetics as evaluated by the change in aneuploidy in BM according to 2006 IWG criteria;
- ? Progression-free survival;
- ? Transition time to AML, where AML is defined as follows:
 - Increase of at least 50% BMBL, and more than 20% BMBL for RAEB-1 and RAEB-2 and CMML patients;
 - Increase of at least 50% BMBL for RAEB-t patients;
- ? Quality-of-life (QOL) scores (using EORTC Quality of Life Questionnaire [QLQ]-C30 version 3);
- ? Incidence of infections requiring treatment with IV antimicrobials and of bleeding episodes.
- ? Population pharmacokinetics.

Secondary Endpoints

Not applicable

Temporary moments of secondary assessment

Not applicable

Criteria of inclusion

- a. ?18 years of age;

- b. Diagnosis of MDS confirmed within 6 weeks prior to Screening according to WHO criteria or FAB classification;
- c. MDS classified as follows, according to WHO criteria and FAB classification:
 - ? RAEB-1 (5% to 9% BM blasts)
 - ? RAEB-2 (10% to 19% BM blasts)
 - ? CMML (10% to 20% BM blasts) and white blood cells (WBC) < 13,000/?L
 - ? RAEB-t (20% to 30% BM blasts), meeting the following criteria:
 - WBC < 25 x 10e9/L at study entry
 - Stable WBC at least 4 weeks prior to Screening and not requiring intervention for WBC control with hydroxyurea, chemotherapy, or leukaphoresis;
- d. At least one cytopenia (ANC < 1800/?L or PLT count < 100,000/?L or hemoglobin [Hgb] < 10 g/dL);
- e. Progression (according to 2006 IWG criteria) at any time after initiation of subcutaneous or intravenous AZA or DEC treatment per labeling during the past 2 years, defined as follows:
 - ? For patients with < 5% BMBL, ? 50% increase in BMBL to > 5% BMBL
 - ? For patients with 5-10% BMBL, ? 50% increase in BMBL to > 10% BMBL
 - ? For patients with 10-20% BMBL, ? 50% increase in BMBL to > 20% BMBL
 - ? For patients with 20-30% BMBL, ? 50% increase in BMBL to > 30% BMBL
 - ? Any of the following:
 - ? 50% decrease from maximum remission/response levels in granulocytes or PLT
 - Decrease in Hgb concentration by ? 2 g/dL
 - Transfusion dependence, defined as administration of at least 4 RBC units in the past 8 weeks before Screening (patients must have Hgb values < 9 g/dL prior to transfusion to be considered), in the absence of another explanation.
- f. Has failed to respond to, relapsed following, not eligible, or opted not to participate in BM transplantation;
- g. Off all other treatments for MDS for at least 4 weeks, except for AZA or DEC. Filgrastim (G-CSF) and EPO are allowed before and during the study as clinically indicated;
- h. No medical need for induction chemotherapy;
- i. ECOG performance status of 0, 1 or 2;
- j. Willing to adhere to the prohibitions and restrictions specified in this protocol;
- k. Patient must sign an informed consent form (ICF) indicating that s/he understands the purpose of and procedures required for the study and is willing to participate

Criteria of exclusion

- a. Previous participation in a clinical study of IV or oral rigosertib. However, patients who failed screening in pivotal study 04-21 may be screened for participation in this 04-24 study;
- b. Anemia due to factors other than MDS (including hemolysis or gastrointestinal [GI] bleeding) unless stabilized for 1 week after RBC transfusion;
- c. Any active malignancy within the past year, except basal cell or squamous cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix or breast;
- d. Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, symptomatic congestive heart failure, unstable angina pectoris, or cardiac arrhythmia;
- e. Active infection not adequately responding to appropriate therapy;
- f. Total bilirubin ? 1.5 mg/dL not related to hemolysis or Gilbert's disease;
- g. ALT/AST ? 2.5 x upper limit of normal (ULN);
- h. Serum creatinine ? 2.0 mg/dL;
- i. Ascites requiring active medical management including paracentesis, or hyponatremia (defined as serum sodium value of <130 mEq/L);
- j. Female patients who are pregnant or lactating;
- k. Female patients of child-bearing potential and male patients with partners of child-bearing potential who are unwilling to follow strict contraception requirements (including 2 reliable methods in combination: one non-hormonal, highly-reliable method [diaphragm, condoms with spermicidal foam or jelly, or sterilization] plus one additional reliable method [birth control pills, intrauterine device, contraceptive injections, or contraceptive patches]) before entry and throughout the study, up to and including the 30-day nontreatment follow-up period;
- l. Female patients with reproductive potential who do not have a negative blood or urine beta-human chorionic gonadotropin (?HCG) pregnancy test at Screening;

- m. Major surgery without full recovery or major surgery within 3 weeks of Baseline/Cycle 1 Day 1 (C1D1) visit;
- n. Uncontrolled hypertension (defined as a systolic pressure \geq 160 mmHg and/or a diastolic pressure \geq 110 mmHg);
- o. New onset seizures (within 3 months prior to Baseline/C1D1) or poorly controlled seizures;
- p. Any other concurrent investigational agent or chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy;
- q. Prior treatment with low-dose cytarabine during the past 2 years;
- r. Investigational therapy within 4 weeks of Baseline/C1D1 visit;
- s. Psychiatric illness or social situation that would limit the patient's ability to tolerate and/or comply with study requirements.

Calendar

| Authorization | Start of Test | End of test | Last Update |
|---------------|---------------|-------------|-------------|
| 03/06/2014 | No aportado | 26/10/2015 | 16/06/2016 |

Sponsor

Onconova Therapeutics, Inc. Estados Unidos

375 Pheasant Run 18940 Newtown, PA

Contact Person

Chiltern International Ltd. - Project Manager 04-24

+44 131 200 6320

regulatory.service@chiltern.com

Monetary support: Onconova Therapeutics, Inc.]

Centers

Inactive

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Planta 4ª, Secretaría de Hematología

Medication

Rigosertib sodium

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Rigosertib sodium|

Orphan

Experimental

Estudio para determinar la eficacia y seguridad de rigosertib administrado en forma de perfusiones intravenosas continuas de 72 horas en pacientes con síndrome mielodisplásico con fallo de tratamiento con azacitidina o decitabina.

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Estado EC Finalizado | Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes | Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) |
| Género | Fases Fase III | Participantes 90 |

Información

Identificador

2013-001124-19

Enfermedad investigada

El síndrome mielodisplásico (MDS) es un grupo de trastornos en los que la glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas producidas por la médula ósea no crecen y maduran normalmente.

Título Científico

Estudio de fase IIIb, abierto y multicéntrico para determinar la eficacia y seguridad de rigosertib administrado en forma de perfusiones intravenosas continuas de 72 horas en pacientes con síndrome mielodisplásico con exceso de blastos en progresión durante o después del tratamiento con azacitidina o decitabina.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar la relación entre la mejor respuesta de los blastos de la médula ósea (BLMO) y la supervivencia global (SG) en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) con exceso de blastos (5-30 %) en progresión durante o después del tratamiento con azacitidina (AZA) o decitabina (DEC) administrados durante perfusiones intravenosas continuas (IVC) durante 72 horas (h) de rigosertib de 1.800 mg/24 h cada 2 semanas durante 8 ciclos y cada 4 semanas a partir de entonces. La respuesta de los BLMO se define como respuesta completa de la médula ósea (RCMO), descenso de los BLMO \geq 50 % a partir del valor del pretratamiento, o respuesta estable de la médula ósea (sin progresión) según los criterios de 2006 del Grupo Internacional de Trabajo (International Working Group, IWG).

Variables de Evaluación Primaria

Criterios para la evaluación:

Eficacia: supervivencia global (definida como el tiempo desde el primer tratamiento del estudio hasta la muerte por cualquier causa); mejor respuesta de los BLMO (definida como RCMO, descenso en los BLMO ≥ 50 % desde el valor del pretratamiento, o respuesta estable de la médula ósea [sin progresión] según los criterios de 2006 del IWG); tiempo hasta la mejor respuesta de los BLMO; duración de la mejor respuesta de los BLMO; tiempo hasta la progresión de la enfermedad definida por los criterios de 2006 del IWG; tiempo hasta la transición hasta LMA; cambio en la citogenética de la médula ósea; cambios en los valores de RAN, plaquetas y Hgb; cambios en los requisitos de transfusiones de eritrocitos y plaquetas; versión 3 del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC; e incidencia de infecciones (tratadas con antimicrobianos IV) y episodios hemorrágicos (y su intensidad).

Se cuantificará el porcentaje de BLMO mediante valoración morfológica de una muestra de frotis de aspirado de médula ósea (teñido con Wright-Giemsa) y/o biopsia (teñida con Hematoxilina-Eosina). Si no puede obtenerse un aspirado de buena calidad, se permite la cuantificación de los BLMO utilizando la inmunotinción de CD34 sobre la biopsia de médula ósea. No puede usarse la cuantificación automatizada de los blastos CD34+ mediante el método de citometría de flujo para la cuantificación de los BLMO. Se enviará una muestra adicional de médula ósea para su evaluación centralizada. En caso de que se sospeche de una RC o RP, se cuantificarán los blastos de sangre periférica en muestras de frotis de sangre periférica (teñidas con Wright-Giemsa) para confirmar los hallazgos. Se repetirá la citogenética durante el estudio únicamente si es anormal en la selección. Se realizará un análisis citogenético utilizando la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) o mediante la técnica convencional del bandeado G (método de 20 metafases) si no puede realizarse la FISH. Durante el estudio debe usarse la misma técnica para un paciente dado.

Sobre las muestras de médula ósea recogidas antes y durante el tratamiento, se llevarán a cabo evaluaciones de la genómica y la proteómica, explorando las vías potencialmente implicadas en la patogenia del SMD o la LMA, así como la respuesta al tratamiento. Seguridad: registro de los antecedentes médicos, exploración física, medida de las constantes vitales (presión arterial, temperatura, pulso) y peso, evaluaciones analíticas, ECG, así como valoraciones de la toxicidad y de los AA. La supervisión de los AA se produce desde la firma del formulario de consentimiento informado hasta 30 días después de la última dosis de rigosertib, incluido el registro de las infecciones que requieran tratamiento con antimicrobianos por vía IV, así como el registro de los episodios hemorrágicos con su intensidad.

Farmacocinética de la población: las muestras de sangre para la medida de rigosertib se tomarán en todos los pacientes en las semanas 1 y 3, el día 2 de la perfusión, 6 horas después de su inicio.

Momentos temporales de evaluación primaria

? BM aspirado / biopsia y cytogenetics - 6 semanas antes de la línea de base; cytogenetics repitieron durante el estudio sólo si es anormal en el cribado; BM aspirado / biopsy semanas 4 y cada 8 semanas, y al final del estudio ? Cambios en la RBC y transfusiones PLT - tamizaje, inicio, cada semana después de eso ? cuestionario EORTC QLQ-C30 - inicio del estudio, cada 4 semanas, y al final de estudio ? Las infecciones y sangrado - cada 4 semanas y al final del estudio ? Química Suero / CBC - selección, inicio, cada semana a partir de entonces, y al final del estudio

Objetivo Secundario

? Respuesta global (remisión completa, parcial, respuesta completa de la médula ósea y enfermedad estable según los criterios de 2006 del GIT,

? Mejoras hematológicas respuesta eritroide, de las plaquetas y de los neutrófilos según los criterios de 2006 del GIT, incluida la reducción en las necesidades de transfusión de eritrocitos y/o plaquetas;

? Mejoras de la citogenética según lo evaluado por el cambio en la aneuploidía en la MO según los criterios de 2006 del GIT;

? Supervivencia sin progresión;

? Tiempo de transición hasta la LMA, donde la LMA se define:

Aumento de los BLMO de al menos el 50 % y de más del 20 % en los BLMO para los pacientes con (AREB-1) y (AREB-2) y (LMMC);

Aumento de los BLMO de al menos el 50 % para (AREB-t);

? Puntuaciones de la calidad de vida (la versión 3 del QLQ-C30 de la OEITC).

? Incidencia de infecciones que requieran tratamiento con antimicrobianos por vía intravenosa y de episodios hemorrágicos.

? Farmacocinética de la población.

Variables de Evaluación Secundaria

NA

Momentos temporales de evaluación secundaria

NA

Criterios de Inclusión

Los y las pacientes con SMD que cumplan todos los siguientes criterios son aptos para la inscripción en el ensayo:

a. ?18 años de edad;

b. Diagnóstico de SMD confirmado en el plazo de 6 semanas anteriores a la selección de acuerdo con los criterios de la OMS o la clasificación FAB;

c. SMD clasificado del siguiente modo, de acuerdo con los criterios de la OMS y de la clasificación FAB:

? AREB-1 (BLMO entre el 5 y 9 %)

? AREB-2 (BLMO entre el 10 y 19 %)

? LMMC (BLMO entre el 10 y 20 %) con leucocitos (LEU) <13.000/?l

? AREB-t (BLMO entre el 20 y 30 %), que cumplan los siguientes criterios:

- LEU <25 x 10

9

/l al inicio del estudio

- LEU estables al menos 4 semanas antes de la selección y que no requieran intervención

rigosertib (ON 01910.Na) 07-AGO-2013 Página | 3

Sinopsis del protocolo 04-24 Confidencial

para el control leucocitario con hidroxurea, quimioterapia o leucoforesis;

d. Al menos una citopenia (RAN <1.800/?l o recuento de plaquetas <100.000/?l o hemoglobina [Hgb] <10 g/dl);

e. Progresión (según los criterios de 2006 del IWG) en cualquier momento después del inicio del tratamiento subcutáneo o intravenoso de AZA o DEC, según el etiquetado, durante los últimos 2 años, definido del siguiente modo:

? Para los pacientes con BLMO <5 %, aumento en los BLMO ?50 %, hasta BLMO ?5 %

? Para los pacientes con BLMO entre el 5 y 10%, aumento en los BLMO ?50 %, hasta BLMO ?10 %

? Para los pacientes con BLMO entre el 10 y 20%, aumento en los BLMO ?50 %, hasta BLMO ?20 %

? Para los pacientes con BLMO entre el 20 y 30%, aumento en los BLMO ?50 %, hasta BLMO ?30 %

? Cualquiera de lo siguiente:

? descenso ?50 % desde los niveles de remisión/respuesta máximos en los granulocitos o las plaquetas

? Descenso en la concentración de Hgb en ?2 g/dl

? Dependencia de las transfusiones, definida como la administración de al menos 4 unidades de eritrocitos en las últimas 8 semanas antes de la selección (para que se les considere, los pacientes deben tener valores de Hgb ?9 g/dl antes de la transfusión para), en ausencia de otra explicación.

f. No haya respondido a, haya tenido una recidiva después de, no sea apto, o hayan elegido no participar en el trasplante de médula ósea;

g. Sin ninguno de los demás tratamientos para el SMD durante al menos 4 semanas, excepto para AZA o DEC. Se permiten filgrastim (G-CSF) y EPO antes y durante el estudio, según esté clínicamente indicado;

h. Sin necesidad médica de quimioterapia de inducción;

i. Estado general de 0, 1 o 2 del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group,

ECOG);

j. Dispuesto a cumplir las prohibiciones y restricciones especificadas en este protocolo;

k. El paciente debe firmar un formulario de consentimiento informado (FCI) indicando que entiende el propósito y los procedimientos requeridos para el estudio y que desea participar.

Criterios de Exclusión

No se inscribirán en el estudio los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Participación previa en un estudio clínico de rigosertib por vía IV u oral; no obstante, se puede seleccionar a los pacientes que no superaron la selección del estudio fundamental 04-21 para que participen en este estudio 04-24;
2. Anemia debida a factores diferentes del SMD (incluida la hemólisis o la hemorragia gastrointestinal [GI] a menos que esté estabilizada durante 1 semana después de la transfusión de hemáties;
3. Cualquier neoplasia activa durante el último año, excepto el carcinoma basocelular o espinocelular, o carcinoma localizado del cuello del útero o de mama;
4. Enfermedad intercurrente incontrolada, incluida entre otras, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o arritmia cardíaca;
5. Infección activa que no responde de forma adecuada al tratamiento apropiado;
6. Bilirrubina total $\geq 1,5$ mg/dl no relacionada con la hemólisis o la enfermedad de Gilbert;
7. ALT/AST $\geq 2,5$ x el límite superior de la normalidad (LSN);
8. Creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dl;
9. Ascitis que requiera tratamiento médico activo, incluida la paracentesis o la hiponatremia (definida como valores de sodio sérico < 130 mEq/l);
10. Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia;
11. Pacientes con capacidad para concebir y pacientes varones con parejas con capacidad para rigosertib (ON 01910.Na) 07-AGO-2013 Página | 4
Sinopsis del protocolo 04-24 Confidencial
concebir que no estén dispuestos a seguir los requisitos estrictos de anticoncepción (incluidos 2 métodos fiables en combinación: un método no hormonal altamente fiable [diafragma, condones con espuma o gel espermicida o esterilización] más un método fiable adicional [píldoras anticonceptivas, dispositivo intrauterino, inyecciones anticonceptivas o parches anticonceptivos]) antes de entrar al estudio y durante el mismo, hasta el periodo de seguimiento sin tratamiento de 30 días (inclusive);
12. Pacientes en edad fértil que no tengan una prueba de embarazo negativa de gonadotropina coriónica humana (?HCG) en sangre u orina en la selección;
13. Intervención quirúrgica mayor sin recuperación completa o intervención quirúrgica mayor en el plazo de 3 semanas previo al inicio o a la visita del día 1 del ciclo 1 (D1C1);
14. Hipertensión incontrolada (definida como presión sistólica ≥ 160 mm Hg y/o presión diastólica ≥ 110 mm Hg);
15. Convulsiones de nueva aparición (en el plazo de 3 meses previo al inicio/D1C1) o convulsiones mal controladas;
16. Cualquier otro fármaco o quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia concurrente en investigación;
17. Tratamiento previo con citarabina a bajas dosis durante los últimos 2 años;
18. Tratamiento en investigación en el plazo de 4 semanas del inicio/visita del D1C1;
19. Enfermedad psiquiátrica o situación social que limitaría la capacidad del paciente de tolerar y/o cumplir con los requisitos del estudio.

Calendario

Autorización

03/06/2014

Inicio de Ensayo

No aportado

Fin de ensayo

26/10/2015

Última actualización

16/06/2016

Promotor

Onconova Therapeutics, Inc. Estados Unidos

375 Pheasant Run 18940 Newtown, PA

Contact Person

Chiltern International Ltd. - Project Manager 04-24

+44 131 200 6320

regulatory.service@chiltern.com

Monetary support: Onconova Therapeutics, Inc.]

Centros

Inactivo

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Planta 4ª, Secretaría de Hematología

Medicamentos

Rigosertib sodium

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Rigosertib sodium|

Huérfano

Experimental