

Phase III study investigating the efficacy and safety of ruxolitinib in Early Myelofibrosis patients with high molecular risk mutations.

<b>State</b> Recruiting	<b>Type participants</b> Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b>	<b>Phases</b> Phase III	<b>Participants</b> 320

## Information

### Identifier

2014-004928-21

### Investigated Disease

Early myelofibrosis with high molecular risk mutations.

### Scientific Title

A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, Phase III study investigating the efficacy and safety of ruxolitinib in Early Myelofibrosis patients with high molecular risk mutations

### Summary

Myelofibrosis patients with high molecular risk mutations have an intrinsically aggressive disease with increased risk of leukemic transformation and reduced overall survival. As there are no therapies currently established in the subset of high molecular risk patients with early myelofibrosis, the study aims to evaluate ruxolitinib in this patient population

### Main Objective

To evaluate the effect of ruxolitinib in delaying progression of MF from early disease to more advanced disease stages.

### Primary Endpoints

Progression free survival (PFS-1) from date of randomization until the occurrence of any of the criteria for disease progression (See Section 10.4.1 for details on criteria and required confirmation):

- Progressive splenomegaly
- Circulating peripheral blast counts > 10%
- Leukemic transformation

- Hb < 10g/dl with absolute decrease of at least 3 g/dl from baseline
- White blood cell (WBC) counts > 25 x 10<sup>3</sup>/ ?L
- MF-7 score ? 30
- Death from any cause

---

### Temporary moments of secondary assessment

Primary endpoint evaluated after 90 PFS-1 events are documented.

---

### Secondary Objective

- To evaluate time to disease progression of MF with or without ruxolitinib.
- To evaluate the changes in spleen volume with or without ruxolitinib.
- To assess the changes in symptoms using MF-7, EuroQol-5D-5L (EQ-5D).
- To assess the safety and tolerability of ruxolitinib.
- To evaluate the effect of ruxolitinib on overall survival.
- To assess the pharmacokinetics of ruxolitinib.
- To evaluate the efficacy of ruxolitinib post progression

---

### Secondary Endpoints

- Time to primary progression
- Time to first progressive splenomegaly as determined by spleen volume (by MRI/CT)
- Change in spleen volume (by MRI/CT) from baseline
- Time to first symptomatic progression as determined by MF-7
- Quality-adjusted life years using EQ-5D
- Changes in symptoms using MF-7 and EQ-5D from baseline
- Monitoring the frequency, duration, and severity of adverse events including abnormalities in vital signs, laboratory parameters and ECG data
- Overall survival Plasma ruxolitinib concentrations. Characterize PK by utilizing a Population PK approach
- Progression free survival (PFS-2) assessed by 25% increase over new baseline of PFS-1 in any of the following (See Section 10.5.1 of the protocol for details):
  - Progressive splenomegaly
  - 25 % increase in MF-7 score with absolute score ? 30

---

### Temporary moments of secondary assessment

Secondary endpoint evaluated after 90 PFS-1 events are documented.

---

### Criteria of inclusion

- Confirmed diagnosis of MF with bone marrow fibrosis of at least Grade 1; irrespective of JAK2 mutational status
- Patients with at least one mutation in one of the five HMR genes (ASXL1, EZH2, SRSF2 and IDH1/2)
- Patients with non-palpable spleen or spleen palpable ? 5 cm from the left costal margin to the point of greatest splenic protrusion
- Patients with MF-7 score of ? 15, with each individual symptom score of ? 3

---

### Criteria of exclusion

Patients with prior treatment with ruxolitinib or other JAK inhibitors

## Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
27/01/2016	16/05/2016	No aportado	16/06/2016

## Sponsor

### Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

#### Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Departamento Médico Oncología (GMO)

+ 34 90 0353036

+ 34 93 2479903

[eecc.novartis@novartis.com](mailto:eecc.novartis@novartis.com)

Monetary support: Novartis Pharma Services AG|

## Centers

**Active**

COMPLEJO HOSPITALARIO DE  
ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

H.UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

**Active**

HOSPITAL PUERTA DEL MAR

CÁDIZ

CÁDIZ

**Inactive**

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona  
BARCELONA  
BARCELONA

Hospital Clínic i Provincial

**Active**

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE  
MADRID  
MADRID

Centro de Actividades Ambulatorias. Bloque D, Sexta Planta, Laboratorio de Hematología Traslacional I

## Medication

**Jakavi**  
Comprimido\*

Active Principles: ruxolitinib|

**Orphan** **Experimental**

Estudio de Fase III que investiga la eficacia y seguridad de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis temprana con mutaciones moleculares de alto riesgo.

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase III	320

## Información

### Identificador

2014-004928-21

### Enfermedad investigada

Mielofibrosis temprana con mutaciones moleculares de alto riesgo

### Título Científico

Estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que investiga la eficacia y seguridad de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis temprana con mutaciones moleculares de alto riesgo

### Justificación

Los pacientes de mielofibrosis con mutaciones de alto riesgo molecular tienen una enfermedad intrínsecamente más agresiva con un riesgo aumentado de transformación leucémica y una supervivencia global acortada. Debido a que en el momento actual no hay terapias establecidas para los pacientes con mielofibrosis temprana con mutaciones moleculares de alto riesgo, el objetivo del estudio es evaluar el ruxolitinib en esta población de pacientes

### Objetivo Principal

Evaluar el efecto de ruxolitinib en retrasar la progresión de MF de enfermedad temprana a enfermedad avanzada.

### Variables de Evaluación Primaria

Supervivencia libre de progresión (PFS-1) desde la fecha de aleatorización hasta la presencia de alguno de los criterios de progresión de la enfermedad (Ver la Sección 10.4.1 para detalles sobre criterios y confirmación necesaria): -Esplenomegalia progresiva -Recuentos de blastos en circulación periférica > 10% -Transformación leucémica -Hb < 10 g/dl con disminución absoluta de al menos 3 g/dl desde la basal

-Recuentos de leucocitos (WBC) > 25 x 10<sup>3</sup>/microlitro

---

### **Momentos temporales de evaluación primaria**

La variable principal de valoración se evaluará después de 90 eventos PFS-1 documentados

---

### **Objetivo Secundario**

Evaluar el tiempo hasta progresión de la enfermedad de MF con o sin ruxolitinib.  
Evaluar los cambios en el volumen del bazo con o sin ruxolitinib. Determinar los cambios en los síntomas utilizando MF-7, EuroQoL-5D-5L (EQ-5D). Determinar la seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib. Evaluar el efecto de ruxolitinib en la supervivencia global. Determinar la farmacocinética de ruxolitinib.

---

### **Variables de Evaluación Secundaria**

Tiempo hasta progresión principal Tiempo hasta esplenomegalia progresiva determinado por el volumen del bazo (mediante RM/TC) Cambio en el volumen del bazo (mediante RM/TC) desde la basal  
Tiempo hasta la primera progresión sintomática determinada mediante MF-7 Años de vida ajustado por calidad utilizando EQ-5D Cambios en síntomas utilizando MF-7 y EQ-5D desde la basal  
Monitorizando la frecuencia, duración, y severidad de los acontecimientos adversos incluyendo anomalías en constantes vitales, parámetros de laboratorio y datos de ECG Supervivencia global Concentraciones plasmáticas de ruxolitinib. Caracterizar PK utilizando un enfoque de Población PK Supervivencia libre de progresión (PFS-2) evaluado por aumento del 25% sobre nueva basal de PFS-1 en cualquiera de los siguientes (Ver Sección 10.5.1 para detalles): - Esplenomegalia progresiva  
-Aumento del 25% en la puntuación MF-7 con puntuación absoluta  $\geq 30$

---

### **Momentos temporales de evaluación secundaria**

La variable secundaria de valoración se evaluará después de 90 eventos PFS-1 documentados.

---

### **Criterios de Inclusión**

Diagnóstico confirmado de MF con fibrosis de médula ósea de al menos Grado 1; independientemente del estado mutacional JAK2. Pacientes con al menos una mutación en uno de los cinco genes HMR (ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH1/2).

Pacientes con bazo no palpable o bazo palpable  $\leq 5$  cm desde el margen costal izquierdo al punto de mayor protrusión esplénica. Pacientes con puntuación MF-7  $\leq 15$ , con puntuación de cada síntoma individual  $\leq 3$ .

---

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes con tratamiento previo con ruxolitinib u otros inhibidores JAK.

## Calendario

**Autorización**

27/01/2016

**Inicio de Ensayo**

16/05/2016

**Fin de ensayo**

No aportado

**Última actualización**

16/06/2016

## Promotor

**Novartis Farmacéutica, S.A. España**

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

**Contact Person**

Novartis Farmacéutica, S.A. - Departamento Médico Oncología (GMO)

+ 34 90 0353036

+ 34 93 2479903

[eecc.novartis@novartis.com](mailto:eecc.novartis@novartis.com)

Monetary support: Novartis Pharma Services AG|

## Centros

Activo

COMPLEJO HOSPITALARIO DE  
ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

MALAGA

H.UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Activo

HOSPITAL PUERTA DEL MAR

CÁDIZ

CÁDIZ

Inactivo

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

BARCELONA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

**BARCELONA**

Hospital Clínic i Provincial

**MADRID**

Centro de Actividades Ambulatorias. Bloque D, Sexta Planta, Laboratorio de Hematología Traslacional I

## Medicamentos

**Jakavi**

Comprimido\*

Principios Activos: ruxolitinib|

**Huérfano**

**Experimental**