

Resumen de los resultados de ensayos

Estudio para evaluar la eficacia de idasanutlin más citarabina en comparación con citarabina en personas con leucemia mielógena aguda en recaída o resistente (estudio MIRROS)

Véase al final del resumen el título completo del estudio.

Sobre este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (llamado «estudio» en este documento) escrito para:

- el público en general y
- las personas que participaron en el estudio.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su elaboración.

El estudio comenzó en diciembre de 2015 y finalizó en abril de 2020. Este resumen incluye los resultados completos recogidos y analizados en noviembre de 2020.

Ningún estudio aislado puede darnos toda la información sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones relacionadas con su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Hay planes para otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Glosario

- LMA = leucemia mieloide aguda, un tipo de cáncer de la sangre

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre la leucemia mieloide aguda (LMA) y los medicamentos estudiados: idasanutlin y citarabina.

Información importante sobre este estudio

- Este estudio se llevó a cabo para encontrar una nueva forma de tratar a las personas con LMA.
- En este estudio, los pacientes recibieron la combinación experimental que se está estudiando (idasanutlin más citarabina) o citarabina más un placebo; se decidió al azar qué tratamiento se administraba a cada persona.
- En este estudio participaron 447 personas de 19 países.
- El principal hallazgo fue que idasanutlin más citarabina no fue mejor para tratar a las personas con LMA que citarabina más un placebo.
- Hubo un número ligeramente mayor de personas tratadas con idasanutlin más citarabina que presentaron efectos secundarios graves, en comparación con las que recibieron citarabina más un placebo.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se hizo este estudio?

Este estudio se realizó en personas con leucemia mieloide aguda (LMA).

La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre y la leucemia «mieloide» afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos denominados «células mieloides». Estas células desempeñan una función importante en la lucha contra las infecciones, pero también contribuyen al desarrollo y la reparación de los tejidos. La leucemia mieloide aguda es un cáncer agresivo de las células mieloides.

Muchas personas con LMA reciben primero quimioterapia intensiva (también conocida como terapia de «inducción»). Este tratamiento es eficaz para tratar a la mayoría de las personas a corto plazo, pero a menudo la LMA reaparece (lo que se conoce como LMA «en recaída»). Las personas que no mejoran con la quimioterapia de inducción se conocen como «resistentes».

No existe ningún tratamiento de referencia para las personas con LMA en recaída o resistente. La citarabina es un medicamento que se utiliza con frecuencia como parte de la quimioterapia intensiva y en muchos ensayos clínicos se está evaluando en combinación con otros medicamentos. En este estudio se examinó otro medicamento llamado idasanutlin en combinación con citarabina para comprobar si ayudaba a mejorar los resultados en las personas con LMA en recaída o resistente.

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

En este estudio se examinaron 2 medicamentos:

- **Citarabina:** medicamento existente
- **Idasanutlin:** el medicamento estudiado.

Citarabina es un medicamento que ya se está administrando a las personas con LMA.

- La citarabina actúa deteniendo la replicación del material genético en las células. Al impedir la duplicación del material genético, detiene la duplicación de las células cancerosas e impide su crecimiento y ayuda a evitar la diseminación de las células cancerosas por el organismo

Idasanutlin es el fármaco que se ha estudiado en este estudio; actúa de forma diferente a la citarabina.

- Idasanutlin actúa activando señales que indican a las células cancerosas que deben morir.
- Esto significa que podría ayudar a tratar a las personas con LMA.

Se comparó idasanutlin más citarabina con citarabina más un «placebo».

- El placebo tenía el mismo aspecto que la idasanutlin, pero no contenía ningún medicamento de verdad. Esto significa que no tuvo ningún efecto médico en el cuerpo.
- Los investigadores compararon idasanutlin más citarabina con citarabina más un placebo para demostrar qué beneficios o efectos secundarios están causados realmente por idasanutlin.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Los investigadores realizaron este estudio para comparar idasanutlin más citarabina con citarabina más un placebo y comprobar cómo actuaba idasanutlin más citarabina (véase la sección 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»).
- También querían averiguar si el medicamento era seguro, para lo cual comprobaron cuántas personas tuvieron efectos secundarios y comprobaron su gravedad cuando recibieron cada uno de los medicamentos durante este estudio (véase la sección 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?»).

La principal pregunta que los investigadores querían responder era:

1. ¿Vivieron las personas tratadas con idasanutlin más citarabina más tiempo que las tratadas con citarabina más un placebo?

Otras preguntas que los investigadores querían responder eran:

2. ¿Cuántas personas respondieron a los tratamientos?
3. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios de los tratamientos?

¿Qué tipo de estudio era?

Fue un estudio de “fase 3”. En este estudio, un gran número de personas con LMA recibieron idasanutlin más citarabina o citarabina más un placebo; el objetivo era conocer los efectos secundarios de idasanutlin más citarabina y si idasanutlin más citarabina actuaba ayudando a que las personas con LMA vivan más tiempo. A

continuación se podría decidir si el tratamiento puede aprobarse para que los profesionales médicos lo administren a las personas.

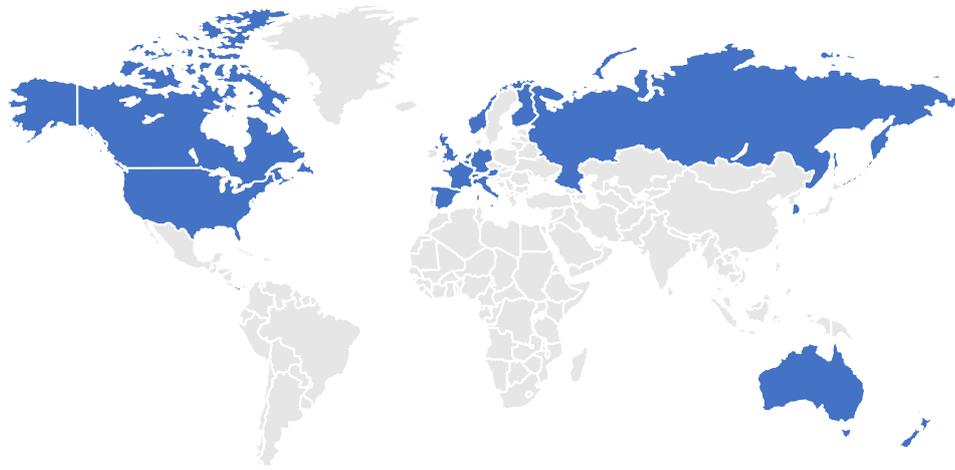
El estudio fue “aleatorizado”. Esto significa que se decidió al azar qué medicamentos recibirían las personas del estudio. La elección aleatoria del medicamento que reciban hace que sea más probable que los tipos de personas de ambos grupos (por ejemplo, edad y sexo) formen una combinación similar. Aparte de los medicamentos exactos evaluados en cada grupo, todos los demás aspectos asistenciales son los mismos entre los grupos.

El estudio fue «doble ciego». El «enmascaramiento» de los estudios se realiza para que los efectos que se observen con el medicamento no se deban a lo que las personas esperan que suceda (si supieran qué medicamento están tomando). Esto significa que nadie implicado en el estudio (ni los médicos ni los participantes) sabía qué tratamientos estaba recibiendo cada persona. Sin embargo, los médicos podían averiguar en qué grupo estaba una persona si les preocupaban los efectos secundarios.

¿Cuándo y dónde se realizó el estudio?

El estudio comenzó en diciembre de 2015 y finalizó en abril de 2020. Este resumen incluye los resultados completos analizados en noviembre de 2020.

El estudio se realizó en 79 centros del estudio de 19 países. El siguiente mapa muestra los países donde se llevó a cabo este estudio.

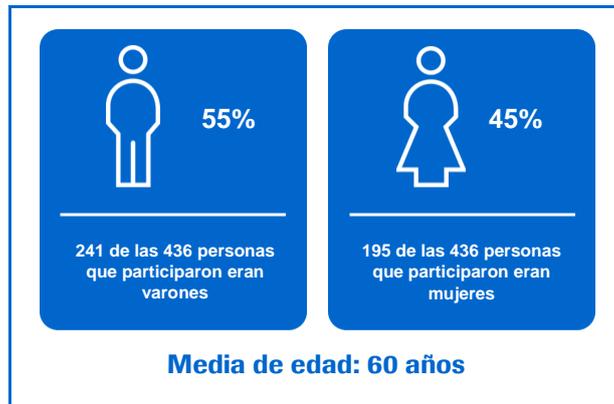


Australia	Francia	Países Bajos	España
Austria	Alemania	Noruega	Suiza
Bélgica	Israel	Nueva Zelanda	Reino Unido
Canadá	Italia	Panamá	Estados Unidos
Finlandia	Corea (República de)	Rusia	de América

2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron 447 personas con LMA y este resumen contiene los resultados de 436 personas. La media de edad de las personas que participaron era de

60 años. 241 de las 436 personas (55,3 %) eran varones y 195 de las 436 personas (44,7 %) eran mujeres.



Las personas podían participar en el estudio si:

- Habían sido diagnosticadas de LMA
- Habían recibido hasta 2 tratamientos previos que no habían funcionado (resistentes) o habían funcionado durante un tiempo, pero el cáncer había reaparecido desde entonces (en recaída).

Las personas no podían participar en el estudio si:

- Su LMA se había desarrollado a partir de una enfermedad hematológica diagnosticada anteriormente que empeoró hasta transformarse en LMA
- Su LMA se había desarrollado después de haber recibido quimioterapia para tratar otro cáncer

También se realizaron análisis genéticos para detectar cambios en el material genético (lo que se denomina mutación). Los médicos de este estudio buscaron una mutación en un gen llamado *TP53*. Este gen proporciona instrucciones para fabricar una proteína llamada «proteína tumoral 53», que ayuda a regular el crecimiento celular y es importante para impedir que las células crezcan sin control. Aunque en el estudio no se excluyó a las personas con esta mutación, algunos análisis de este resumen solo examinaron a las personas que no tenían la mutación (lo que se conoce como gen natural).

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Durante el estudio, se seleccionó a las personas al azar para que recibieran uno de dos tratamientos. Un ordenador eligió al azar los tratamientos.

Los tratamientos de este estudio se administraron en ciclos de 28 días de duración cada uno. Los grupos de tratamiento fueron:

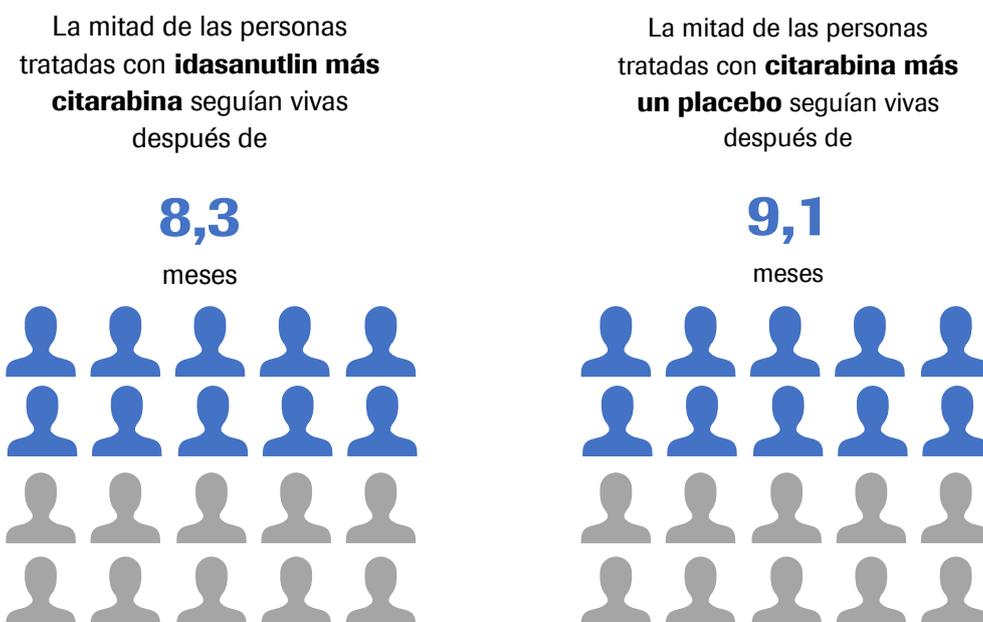
- **Idasanutlin más citarabina:** idasanutlin se administró en comprimidos por vía oral dos veces al día durante los 5 primeros días de cada ciclo y citarabina se administró en infusión intravenosa una vez al día durante los 5 primeros días de cada ciclo.
- **Citarabina más placebo:** placebo se administró en comprimidos por vía oral dos veces al día durante los 5 primeros días de cada ciclo y citarabina se administró en infusión intravenosa una vez al día durante los 5 primeros días de cada ciclo.

Una vez que los pacientes habían completado el primer ciclo de tratamiento, se comprobó si había algún cambio en su LMA. Las personas que respondieron al tratamiento recibieron hasta 2 ciclos más de tratamiento.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

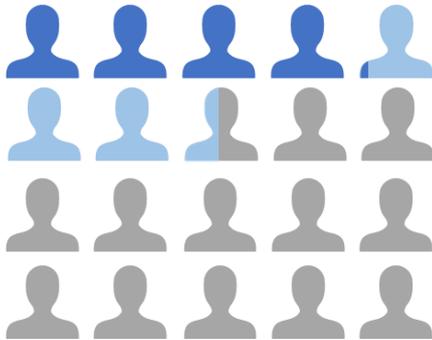
Pregunta 1: ¿Vivieron las personas tratadas con idasanutlin más citarabina más tiempo que las tratadas con citarabina más un placebo?

Los investigadores analizaron cuánto tiempo vivieron las personas con *TP53* natural tratadas con idasanutlin más citarabina en comparación con citarabina más un placebo. El análisis reveló que idasanutlin más citarabina no fue mejor para tratar a las personas con LMA que citarabina más un placebo y que la duración de la supervivencia fue similar en ambos casos. La mitad de las personas tratadas con idasanutlin más citarabina seguían vivas después de 8,3 meses, en comparación con las tratadas con citarabina más un placebo, de las que la mitad seguían vivas después de 9,1 meses.



Pregunta 2: ¿Cuántas personas respondieron a los tratamientos?

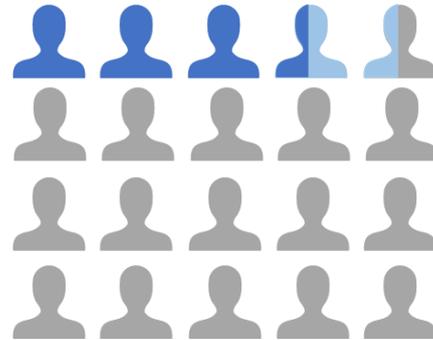
Otro dato que recogieron los investigadores fue cuántas personas respondieron al tratamiento. En total, 47 de 232 (20,3 %) personas tratadas con idasanutlin más citarabina presentaron una «respuesta completa» al final del tratamiento, lo que significa que ya no había signos de LMA en la sangre. En comparación, 21 de las 123 (17,1 %) personas que recibieron citarabina más un placebo presentaron una respuesta completa.



El **20,3 %** de las personas tratadas con **idasanutlin más citarabina** presentó una 'respuesta completa'

La tasa de respuesta global fue del

38,8 % entre las personas tratadas con **idasanutlin más citarabina**



El **17,1 %** de las personas tratadas con **citarabina más un placebo** presentó una 'respuesta completa'

La tasa de respuesta global fue del

22,0 % entre las personas tratadas con **citarabina más un placebo**.

La tasa de respuesta global, que incluye a las personas que solo presentaron una cierta mejoría de la LMA, así como a las que lograron una respuesta completa, fue de 90 de 232 (38,8 %) en las tratadas con idasanutlin más citarabina y de 27 de 123 (22,0 %) en las tratadas con citarabina más un placebo.

Esta sección solo muestra los resultados fundamentales de este estudio. En las páginas de Internet que aparecen al final de este resumen puede hallarse información sobre todos los demás resultados (véase el apartado 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como sensación de mareo) que se producen durante el estudio.

- No todas las personas de este estudio tuvieron todos los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser desde leves hasta muy graves y pueden ser diferentes en cada persona.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios aquí descritos proceden únicamente de este estudio. Por consiguiente, los efectos secundarios aquí mostrados pueden ser diferentes de los observados en otros estudios.
- En los apartados siguientes se enumeran los efectos secundarios graves y frecuentes.

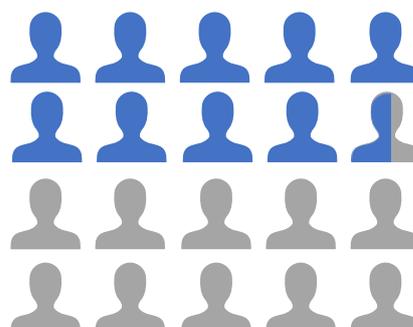
Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera «grave» si es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria, causa problemas duraderos o el médico lo considera médicamente significativo. El análisis de la seguridad se realizó con todas las personas incluidas en el estudio (tanto con *TP53* natural como con mutación de *TP53*).

Durante este estudio, varias personas experimentaron efectos secundarios graves:



El **59,2 %** de las personas tratadas con **idasanutlin más citarabina** presentó al menos un efecto secundario grave.



El **48.3 %** de las personas tratadas con **citarabina más un placebo** tuvo al menos un efecto secundario grave

En la tabla siguiente se muestran los efectos secundarios graves más frecuentes que afectaron a más del 5 % de las personas de cualquiera de los grupos:

Efectos secundarios graves notificados en este estudio	Personas que recibieron idasanutlin más citarabina (292 personas en total)	Personas que recibieron citarabina más placebo (149 personas en total)
Sepsis (intoxicación de a sangre)	11,6 % (34 de 292)	5,4 % (8 de 149)
Fiebre con recuento bajo de neutrófilos (un tipo de células de la sangre que combaten las infecciones)	9,6% (28 de 292)	8,7% (13 de 149)
Neumonía	7,2% (21 de 292)	8,7% (13 de 149)
Shock séptico	3,8% (11 de 292)	5,4% (8 de 149)

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar su medicamento debido a los efectos secundarios:

- En el grupo de idasanutlin más citarabina, 12 de las 292 personas (4,1 %) dejaron de recibir uno o ambos tratamientos.
- En el grupo de citarabina más placebo, 2 de las 149 personas (1,3 %) dejaron de recibir uno o ambos tratamientos.

Efectos secundarios más frecuentes

Durante este estudio, varias personas experimentaron efectos secundarios frecuentes:



El **100 %** de las personas tratadas con **idasanutlin más citarabina** presentó al menos un efecto secundario



El **100%** de las personas tratadas con **citarabina más un placebo** tuvo al menos un efecto secundario

Los efectos secundarios más frecuentes fueron toxicidad digestiva, que incluye, por ejemplo, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

- El 96,2 % de las personas tratadas con idasanutlin más citarabina presentó toxicidad gastrointestinal.
- El 85,9 % de las personas tratadas con citarabina más un placebo presentó toxicidad gastrointestinal.

Los efectos secundarios también pueden clasificarse en función de su intensidad, de modo que los más intensos tuvieron un grado más alto (siendo 5 el más alto).

- El 94,9 % de las personas tratadas con idasanutlin más citarabina presentó al menos un efecto secundario de grado 3-5.
El 96,0 % de las personas tratadas con citarabina más un placebo presentó al menos un efecto secundario de grado 3-5.

En la tabla siguiente se muestran los efectos secundarios de grado 3-5 más frecuentes:

Efectos secundarios de grado 3-5 más frecuentes	Personas que recibieron idasanutlin más citarabina (292 personas en total)	Personas que recibieron citarabina más placebo (149 personas en total)
Fiebre con recuento bajo de neutrófilos (un tipo de células de la sangre que combaten las infecciones)	53,1% (155 de 292)	49,7% (74 de 149)
Número bajo de plaquetas	41,1% (120 de 292)	47,7% (71 de 149)
Recuento bajo de glóbulos rojos	23,3% (68 de 292)	28,9% (43 de 149)

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios que no se recoge en los apartados anteriores en los sitios web que aparecen al final de este resumen (consulte el apartado 8).

6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?

La información que se presenta aquí procede de un solo estudio de 447 personas con LMA en recaída o resistente. Estos resultados ayudaron a los investigadores a saber más sobre idasanutlin y citarabina cuando se utilizan para tratar la LMA en recaída o resistente.

Ningún estudio aislado puede darnos toda la información sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.**

7. ¿Hay planes para otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, no está previsto realizar más estudios de idasanutlin más citarabina en adultos.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en las páginas de Internet siguientes:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02545283>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003065-15/AT>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>
- <https://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>

¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene alguna pregunta después de leer este resumen:

-
- Visite la plataforma EnsayosClínicosRoche y rellene el formulario de contacto – <https://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>
 - Póngase en contacto con un representante de la oficina local de Roche.

Si ha participado en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- Hable con el médico o el personal del estudio en el hospital o el centro del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio fue organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede central en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información identificativa

El título completo de este estudio es: ENSAYO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, DOBLE-CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE IDASANUTLIN, UN ANTAGONISTA DE MDM2, CON CITARABINA FRENTE A CITARABINA MÁS PLACEBO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EN RECAÍDA O REFRACTARIA».

El estudio se conoce como «MIRROS».

- El número de protocolo de este estudio es: WO29519.
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT02545283
- El número EudraCT de este estudio es: 2014-003065-15.