

Resumen de los resultados de los estudios clínicos

Un estudio para analizar la eficacia de idasanutlina más citarabina frente a citarabina en personas con leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento (el estudio MIRROS)

Véase el título completo del estudio al final del resumen.

Sobre este resumen

Este es un resumen de los resultados de un estudio clínico (llamado "estudio" en este documento), escrito para:

- miembros del público y
- personas que han participado en el estudio.

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

El estudio comenzó en diciembre de 2015 y finalizó en abril de 2020. Este resumen incluye los resultados completos que se recopilaron y analizaron en noviembre de 2020.

Ningún estudio puede decirnos todo sobre los riesgos y 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 a los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basándose en este resumen: hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién ha participado 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. ¿Existen 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 han participado en este estudio

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

Información clave sobre este estudio

- Este estudio se realizó para encontrar una nueva forma de tratar a las personas con LMA.
- En este estudio, las personas recibieron la combinación experimental que se estaba estudiando (idasanutlina más citarabina) o citarabina más un placebo; se decidió al azar qué tratamiento recibió cada persona.
- En este estudio participaron 447 personas de 19 países.
- El principal resultado fue que idasanutlina más citarabina no fue superior en el tratamiento de las personas con LMA que citarabina más placebo.
- Un número ligeramente mayor de personas que tomaron idasanutlina más citarabina tuvieron efectos secundarios serios, en comparación con las personas que tomaron citarabina más placebo.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó 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 particular de glóbulos blancos llamados "células mieloides". Estas células tienen un papel importante en la lucha contra las infecciones, pero también ayudan al desarrollo y la reparación de los tejidos. La leucemia mieloide aguda es un cáncer agresivo de las células mieloides.

Muchas personas con LMA se tratan primero con quimioterapia intensiva (también conocida como "inducción"). Este tratamiento es eficaz para tratar a la mayoría de las personas a corto plazo, pero la LMA suele reaparecer (lo que se conoce como LMA "recidivante"). Las personas que no mejoran con el tratamiento quimioterapéutico de inducción se denominan "resistente al tratamiento".

No existe un tratamiento estándar para las personas con LMA recidivante o resistente al tratamiento. La citarabina es un medicamento que se utiliza con mayor frecuencia como parte del tratamiento intensivo de quimioterapia, y muchos estudios clínicos lo prueban en combinación con otros medicamentos. Este estudio analizó otro medicamento llamado idasanutlina en combinación con citarabina para ver si ayudaba a mejorar los desenlaces de las personas con LMA recidivante o resistente al tratamiento.

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

En este estudio se analizaron dos medicamentos:

- **Citarabina:** medicamento existente
- **Idasanutlina:** el medicamento que se estudió.

La citarabina es un medicamento existente que se administra a las personas con LMA.

- Su pronunciación en inglés es 'sy-TARE-a-been' (Cytarabine).
- La citarabina actúa deteniendo la repetición del material genético en las células. Al impedir la duplicación del material genético, se detiene la duplicación de las células cancerosas, el crecimiento posterior y ayuda a evitar la propagación de las células cancerosas en el cuerpo

La 'idasanutlina' es el medicamento que se estudió aquí; funciona de forma diferente a la citarabina

- Su pronunciación en inglés es 'eye-dess-ah-NUT-lin' (Idasanutlin).
- Idasanutlina funciona activando las señales que le dicen a las células cancerosas que mueran.
- Esto puede significar que podría ayudar a tratar a las personas con LMA.

Idasanutlina más citarabina se comparó con citarabina más un 'placebo'.

- Su pronunciación en inglés es 'plah - see - bo'.
- El placebo tenía el mismo aspecto que la idasanutlina, pero no contenía ningún medicamento real. Esto significa que no tenía ningún efecto relacionado con el medicamento en el cuerpo.
- Los investigadores compararon la idasanutlina más citarabina con citarabina más un placebo para poder demostrar qué beneficios o efectos secundarios los ocasiona realmente idasanutlina.

¿Qué querían hallar los investigadores?

- Los investigadores realizaron este estudio para comparar idasanutlina más citarabina con citarabina más un placebo, con el fin de comprobar la eficacia de idasanutlina más citarabina (véase el apartado 4 "¿Cuáles fueron los resultados del estudio?").
- También querían averiguar el grado de seguridad del medicamento, comprobando cuántas personas tuvieron efectos secundarios y la gravedad de los mismos, al tomar cada uno de los medicamentos durante este estudio (véase la sección 5 "¿Cuáles fueron los efectos secundarios?").

La pregunta principal que los investigadores querían responder era:

1. ¿Las personas tratadas con idasanutlina más citarabina vivieron 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?

¿De qué tipo de estudio se trataba?

Este estudio era de "fase 3". En este estudio, un gran número de personas con LMA tomaron idasanutlina más citarabina o citarabina más un placebo, esto fue para averiguar los efectos secundarios de idasanutlina más citarabina y si idasanutlina más citarabina funcionaba para

ayudar a las personas con LMA a vivir más tiempo. Así se podría decidir si el tratamiento puede ser aprobado para que los profesionales médicos lo administren a las personas.

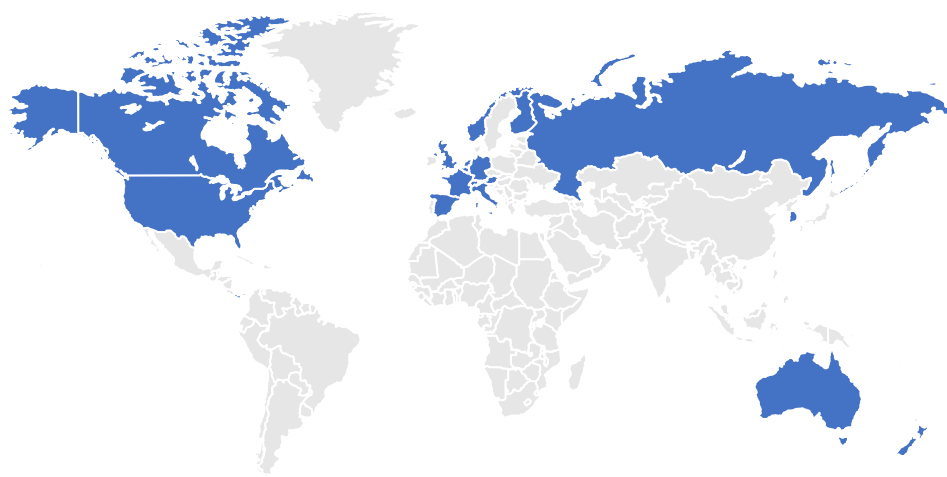
El estudio se realizó de forma "aleatorizada". Esto significa que se decidió al azar cuál de los medicamentos tomarían los participantes en el estudio. La elección aleatoria de los medicamentos hace más probable que los tipos de personas en ambos grupos (por ejemplo, edad, sexo) sean una mezcla similar. Aparte de los medicamentos exactos que se probaron en cada grupo, todos los demás aspectos de la atención fueron iguales entre los grupos.

El estudio se realizó de forma "doble ciega". El "cegamiento" de un estudio se realiza para que cualquier efecto observado del medicamento no se deba a algo que la gente esperaba que ocurriera, si hubieran sabido qué medicamento estaban tomando. Esto significa que nadie que participe en el estudio (tanto los médicos como los participantes) sabe qué tratamiento recibe cada persona. Sin embargo, los médicos podían averiguar en qué grupo estaba una persona si estaban preocupados por 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 de estudio de 19 países. El siguiente mapa muestra los países en los que se realizó este estudio.



Australia
Austria
Bélgica
Canadá
Finlandia

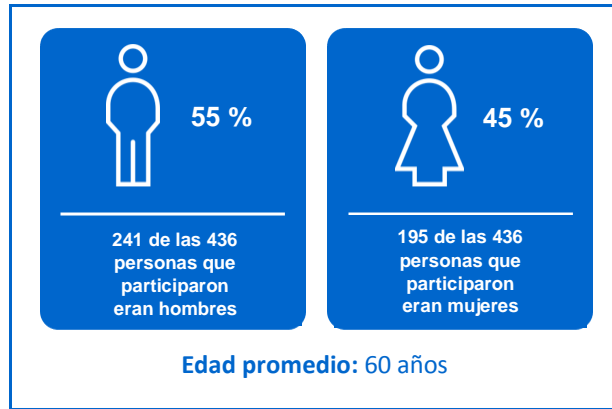
Francia
Alemania
Israel
Italia
Corea (República de)

Países Bajos
Noruega
Nueva Zelanda
Panamá
Rusia

España
Suiza
Reino Unido
Estados Unidos de América

2. ¿Quién ha participado en este estudio?

En este estudio participaron 447 personas con LMA, y este resumen contiene los resultados de 436 personas. La edad promedio de las personas que participaron fue de 60 años. 241 de las 436 personas (55.3 %) eran hombres y 195 de las 436 personas (44.7 %) eran mujeres.



Las personas podían participar en el estudio si:

- Habían sido diagnosticados con LMA.
- Habían recibido hasta 2 tratamientos anteriores que no funcionaron (resistente al tratamiento), o que funcionaron durante un tiempo pero el cáncer ha vuelto a aparecer (recidivante)

Las personas no podían participar en el estudio si:

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

También se realizaron pruebas genéticas para buscar cualquier cambio en el material genético (llamado mutación). Los médicos en este estudio buscaban 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 de forma descontrolada. Aunque el estudio no excluyó a las personas con esta mutación, algunos análisis de este resumen solo tuvieron en cuenta a las personas que no tenían la mutación (conocidas como natural).

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Durante el estudio, las personas se seleccionaron al azar para recibir uno de los dos tratamientos. Los tratamientos se seleccionaron al azar, mediante un ordenador.

Los tratamientos de este estudio se administraron en ciclos, cada uno de los cuales duró 28 días. Los grupos de tratamiento fueron:

- **Idasanutlina más citarabina:** idasanutlina administrada en forma de comprimido por vía oral dos veces al día durante los primeros 5 días de cada ciclo y citarabina administrada como infusión en la vena una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo
- **Citarabina más placebo:** placebo administrado en forma de comprimido por vía oral dos veces al día durante los primeros 5 días de cada ciclo y citarabina administrada como infusión en la vena una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo

Una vez finalizado el primer ciclo de tratamiento, se comprobó si había algún cambio en la LMA. Las personas que respondían al tratamiento recibían hasta 2 ciclos más de tratamiento.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

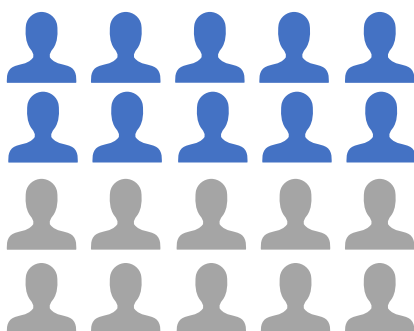
Pregunta 1: ¿Las personas tratadas con idasanutlina más citarabina vivieron más que las tratadas con citarabina más placebo?

Los investigadores analizaron el tiempo de vida de las personas con *TP53* natural cuando se trataron con idasanutlina más citarabina en comparación con citarabina más un placebo. Los análisis mostraron que idasanutlina más citarabina no era mejor para tratar a las personas con LMA que citarabina más un placebo, y la duración de la supervivencia fue similar para ambos. La mitad de las personas que recibieron idasanutlina más citarabina seguían vivas después de 8.3 meses, en comparación con las personas tratadas con citarabina más placebo, de las cuales la mitad seguían vivas después de 9.1 meses.

La mitad de las personas tratadas con **idasanutlina más citarabina** seguían vivas después de

8.3

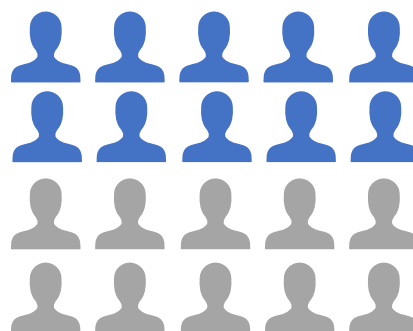
meses



La mitad de las personas tratadas con **citarabina más un placebo** seguían vivas después de

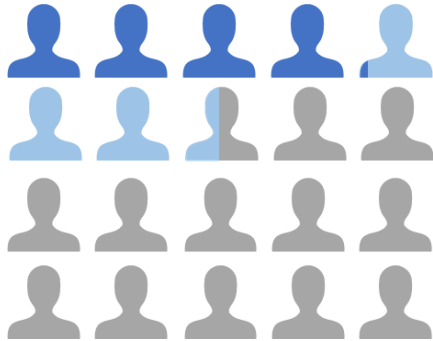
9.1

meses



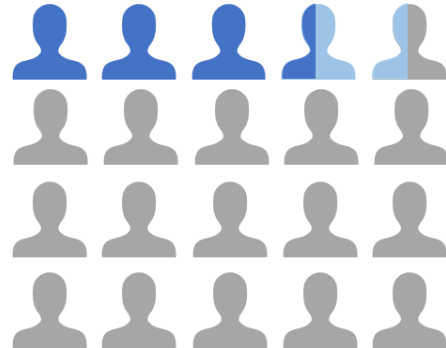
Pregunta 2: ¿Cuántas personas respondieron a los tratamientos?

Otro dato que recopilaron los investigadores fue el número de personas que respondieron al tratamiento. En general, 47 de 232 (20.3 %) de las personas tratadas con idasanutlina más citarabina tuvieron una "respuesta completa" al final del tratamiento, lo que significa que ya no había ningún signo de su LMA en la sangre. En comparación, 21 de 123 (17.1 %) de las personas que recibieron citarabina más placebo tuvieron una respuesta completa.



El **20.3 %** de las personas tratadas con **idasanutlina más citarabina** tuvieron una "respuesta completa".

La tasa de respuesta global fue del **38.8 %** en las personas tratadas con **idasanutlina más citarabina**



El **17.1 %** de las personas tratadas con **citarabina más placebo** tuvieron una "respuesta completa".

La tasa de respuesta global fue del **22.0 %** en las personas tratadas con **citarabina más placebo**

La tasa de respuesta global, que incluye a las personas que solo tuvieron una cierta mejoría en su LMA, así como las que lograron una respuesta completa, fue de 90 de 232 (38.8 %) para las personas tratadas con idasanutlina más citarabina y de 27 de 123 (22.0 %) para las personas tratadas con citarabina más placebo.

Esta sección solo muestra los resultados clave de este estudio. Puede encontrar información sobre todos los demás resultados en las páginas web que aparecen al final de este resumen (véase la sección 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

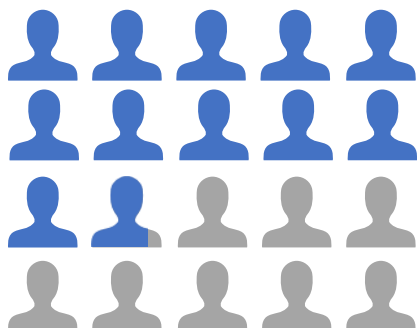
Los efectos secundarios son problemas médicos (como sentirse mareado) que ocurren durante el estudio.

- No todas las personas de este estudio tuvieron todos los efectos secundarios
- Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy serios y pueden ser diferentes de una persona a otra
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios que se presentan aquí proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios mostrados aquí pueden ser diferentes de los observados en otros estudios
- Los efectos secundarios serios y comunes se enumeran en las siguientes secciones

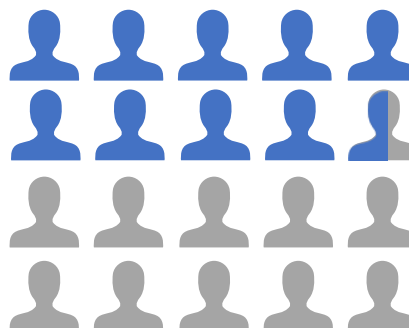
Efectos secundarios serios

Un efecto secundario se considera "serio" si pone en riesgo la vida, necesita atención hospitalaria, causa problemas duraderos o es considerado médicamente significativo por el médico. El análisis de seguridad se realizó en todas las personas incluidas en el estudio (tanto las que eran del tipo *TP53* natural como las que tenían la mutación *TP53*)

Durante este estudio, varias personas presentaron efectos secundarios serios:



El **59.2 %** de las personas tratadas con **idasanutlina más citarabina** tuvo al menos un efecto secundario serio.



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

Los efectos secundarios serios más comunes que se presentaron en más del 5 % de las personas de cualquiera de los grupos se muestran en la siguiente tabla:

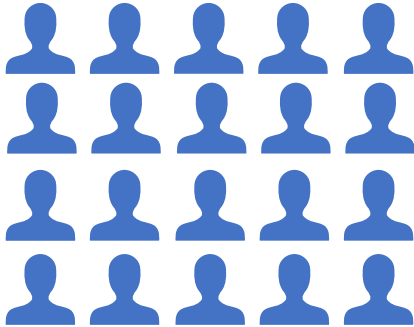
Efectos secundarios serios notificados en este estudio	Personas que tomaron idasanutlina más citarabina (292 personas en total)	Personas que tomaron citarabina más placebo (149 personas en total)
Septicemia (envenenamiento de la sangre)	11.6 % (34 de 292)	5.4 % (8 de 149)
Fiebre con bajo recuento de neutrófilos (un tipo de célula sanguínea que combate las infecciones)	9.6 % (28 de 292)	8.7 % (13 de 149)
Neumonía	7.2 % (21 de 292)	8.7 % (13 de 149)
Choque séptico	3.8 % (11 de 292)	5.4 % (8 de 149)

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

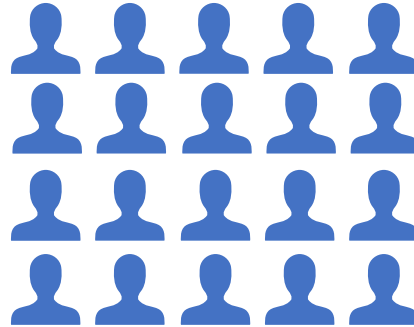
- En el grupo de idasanutlina más citarabina, 12 de 292 personas (4.1 %) dejaron de tomar uno o ambos tratamientos.
- En el grupo de citarabina más placebo, 2 de 149 personas (1.3 %) dejaron de tomar uno o ambos tratamientos.

Efectos secundarios más comunes

Durante este estudio, varias personas experimentaron efectos secundarios comunes:



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



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

Los efectos secundarios más comunes fueron las toxicidades gastrointestinales, que incluyen, por ejemplo, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

- El 96.2 % de las personas tratadas con idasanutlina más citarabina presentaron toxicidades gastrointestinales.
- El 85.9 % de las personas tratadas con citarabina más placebo presentaron toxicidades gastrointestinales.

Los efectos secundarios también se pueden clasificar por su gravedad y los más graves tienen un grado más alto (5 es el más alto).

- El 94.9 % de las personas tratadas con idasanutlina más citarabina tuvieron al menos un efecto secundario de grado 3-5
- El 96.0 % de las personas tratadas con citarabina más placebo tuvieron al menos un efecto secundario de grado 3-5

Los efectos secundarios de grado 3-5 más comunes se muestran en la siguiente tabla:

Efectos secundarios de grado 3-5 más comunes	Personas que tomaron idasanutlina más citarabina (292 personas en total)	Personas que tomaron citarabina más placebo (149 personas en total)
Fiebre con bajo recuento de neutrófilos (un tipo de células sanguíneas que combaten las infecciones)	53.1 % (155 de 292)	49.7 % (74 de 149)
Conteo de plaquetas bajo	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 (no mostrados en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen. Véase la sección 8.

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

La información que aquí se presenta procede de un único estudio realizado en 447 personas con LMA recidivante o resistente al tratamiento. Estos resultados ayudaron a los investigadores a saber más sobre la idasanutlina y la citarabina cuando se utilizan para tratar la LMA recidivante o resistente al tratamiento.

Ningún estudio puede decirnos todo sobre los riesgos y 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 a los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basándose en este único resumen: hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

7. ¿Existen planes para otros estudios?

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

8. ¿Dónde puedo conseguir más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

- <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>

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

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y complete el formulario de contacto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>
- Póngase en contacto con un representante de su oficina local de Roche.

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

- Hable con el médico del estudio o con el personal del hospital o clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico encargado de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

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

Título completo del estudio y otra información de identificación

El título completo de este estudio es: ESTUDIO EN FASE III, MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE IDASANUTLINA, UN ANTAGONISTA DE LA MDM2, CON CITARABINA EN COMPARACIÓN CON CITARABINA MÁS PLACEBO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) RECIDIVANTE O RESISTENTE AL TRATAMIENTO".

El estudio se conoce como "MIRROS".

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