La eficacia y seguridad de azacitidina oral junto con el mejor tratamiento de apoyo frente a un placebo junto con el mejor tratamiento de apoyo en pacientes con falta de glóbulos rojos normales dependientes de transfusiones y con un recuento bajo de plaquetas en la sangre debido al síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (SMD)

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	216
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2012-002471-34

Cod. Protocolo
AZA-MDS-003

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Pacientes con falta de glóbulos rojos normales dependiente de transfusiones y con recuento bajo de plaquetas en sangre debido a el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo

Título Científico

Estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la eficacia y la seguridad de azacitidina oral junto con el mejor tratamiento de apoyo frente a un placebo junto con el mejor tratamiento de apoyo en sujetos con anemia dependiente de transfusiones de eritrocitos y trombocitopenia por síndromes mielodisplásicos de poco riesgo según el IPSS

Justificación

El propósito de este estudio es determinar si los pacientes mayores de 18 años con ciertos síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo necesitan menos transfusiones de sangre si toman un medicamento llamado azacitidina oral (CC-486) por vía oral

Objetivo Principal

Evaluar la independencia de transfusiones de eritrocitos en los dos grupos de tratamiento (azacitidina oral junto con el mejor tratamiento de apoyo frente a un placebo junto con el mejor tratamiento de apoyo) en sujetos con anemia dependiente de transfusiones de eritrocitos y trombocitopenia (recuento de plaquetas <= 75 x 109/l) por SMD de poco riesgo según el IPSS.

Variables de Evaluación Primaria

El criterio de valoración principal será la proporción de sujetos de la población global que logren la independencia de transfusiones de eritrocitos con una duración >= 56 días (8 semanas).

Momentos temporales de evaluación primaria

Después de que todos los pacientes hayan completado 12 meses de tratamiento o hayan discontinuado

Objetivo Secundario

?Evaluar en los dos grupos de tratamiento:
- Supervivencia global (SG).
- Mejoría hematológica-respuesta plaquetaria (MH-P).
- Duración de la independencia de transfusiones de eritrocitos y tiempo hasta la independencia de transfusiones de eritrocitos.
- Progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) y tiempo hasta la progresión a LMA.
- Mejoría hematológica-respuesta eritroide (MH-E).
- Independencia de transfusiones de plaquetas, duración de la independencia de transfusiones de plaquetas y tiempo hasta la independencia de transfusiones de plaquetas.
- Respuesta hematológica.
- Episodios hemorrágicos con importancia clínica.
- Seguridad
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).
- Utilización de recursos sanitarios.

Variables de Evaluación Secundaria

• SG. • MH-P (criterios del IWG de 2006). • Proporción de sujetos de la población general que logren la independencia de transfusiones de eritrocitos con una duración >= 56 días (8 semanas). • Duración de la independencia de transfusiones de eritrocitos >=84 días (12 semanas). • Duración de la independencia de transfusiones de eritrocitos >= 56 días (8 semanas). • Tiempo hasta la independencia de transfusiones de eritrocitos >= 84 días (12 semanas). • Tiempo hasta la independencia de transfusiones de eritrocitos >= 56 días (8 semanas). • Proporción de sujetos con progresión a LMA y tiempo hasta la progresión a LMA. • MH-E (criterios del IWG de 2006). • Duración de la reducción de las transfusiones de eritrocitos • Proporción de sujetos con dependencia de transfusiones de plaquetas en el momento basal que logren la independencia de transfusiones de plaquetas con una duración >= 56 días (8 semanas). • Duración de la independencia de transfusiones de plaquetas. • Tiempo hasta la independencia de transfusiones de plaquetas. • Respuesta hematológica (criterios del IWG de 2006). • Proporción de sujetos que presenten episodios hemorrágicos con importancia clínica. • Seguridad (tipo, frecuencia e intensidad de los AA y relación de los AA con azacitidina oral/placebo; control para detectar la progresión a LMA y la aparición de una segunda neoplasia maligna primaria). • CVRS mediante los instrumentos FACT-An (Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-anemia; apéndice E;) y EQ-5D-3L (EuroQoL Group EQ-5D; apéndice F;). • Variables de utilización de recursos sanitarios. Exploratorios: ?Análisis de correlación para evaluar la relación entre la exposición a azacitidina y criterios de valoración farmacodinámicos (por ejemplo, seguridad o eficacia) y otros criterios de valoración exploratorios (por ejemplo, biomarcadores). ?Entre las valuaciones de biomarcadores (características moleculares y celulares en médula ósea o sangre periférica) figuran potencialmente, entre otras, citogenética, metilación del ADN, análisis de variantes génicas (polimorfismos de un solo nucleótido [PSN] y secuencia génica), expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), expresión de microARN (miARN), metilación del ARN, inmunofenotipificación y evaluación de proteínas plasmáticas.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Variables de eficacia incluyendo SG con la excepción de progresión a LMA: después que todos los pacientes hayan competado 12 meses o hayan discontinuado
SG final: Aproximadamente 205 eventos en total

Criterios de Inclusión

1.Edad mínima de 18 años en el momento de firmar el documento de consentimiento informado. 2.Diagnóstico confirmado de SMD según la clasificación de la OMS de 2008 3.Dependencia de transfusiones de eritrocitos, definida como: ?Necesidad media de transfusiones de >= 2 unidades de eritrocitos confirmada por cada 28 días confirmada durante un mínimo de 56 días inmediatamente antes de la aleatorización. -Las concentraciones de Hb en el momento de administración de una transfusión de eritrocitos o en los 7 días precedentes tendrán que haber sido <= 10,0 g/dl para que cumplan los requisitos para determinar el estado de dependencia de transfusiones de eritrocitos. Las transfusiones de eritrocitos administradas con unas concentraciones de Hb > 10,0 g/dl o las transfusiones administradas por cirugía programada no cumplirán los requisitos de transfusiones para determinar el estado de dependencia de transfusiones de eritrocitos. ?Transcurso de no más de 28 días consecutivos sin transfusiones de eritrocitos durante los 56 días inmediatamente anteriores a la aleatorización. 4.Trombocitopenia definida como dos recuentos de plaquetas <= 50 x 109/l con >= 21 días de diferencia. El segundo recuento de plaquetas confirmatorio deberá obtenerse <= 14 días antes de la aleatorización. • Cómo mínimo uno de los recuentos de plaquetas debe analizarse en el laboratorio central dentro del periodo de selección de 56 días y mostrar resultados de <= 75 x 109/l; el segundo recuento de plaquetas podrá analizarse en el laboratorio central o en el local y los resultados también deberán ser <=75 x 109/l. • Se podrán utilizar los antecedentes médicos documentados de trombocitopenia para demostrar la elegibilidad para el estudio si se obtuvo al menos un recuento de plaquetas <= 75 x 109/l histórico en los 56 días anteriores a la aleatorización y con una diferencia de >= 21 días con respecto al recuento de plaquetas analizado en el laboratorio central. • En caso de que se hayan obtenido recuentos de plaquetas adicionales durante el período intermedio, estos también tendrán que haber sido <= 75 x

109/l. En el período intermedio. Si los recuentos de plaquetas del periodo intermedio son > 75 x 109/l, estos valores solo serán aceptables si se asocian directamente a una transfusión de plaquetas administrada en los 7 días anteriores a la fecha del recuento de plaquetas. 5. Estado funcional del ECOG de 0, 1 o 2 (apéndice C). 6. Podrán participar mujeres en edad fértil (MEF) , siempre que cumplen las siguientes condiciones: • Comprometerse a utilizar al menos dos métodos anticonceptivos eficaces (anticonceptivos hormonales orales, inyectables o implantables, ligadura de trompas, dispositivo intrauterino, anticonceptivo de barrera con espermicida o vasectomía de la pareja) durante todo el estudio y durante los 3 meses siguientes a la última dosis del PEI. • Dar negativo en una prueba de embarazo en suero en el momento de selección. • Dar negativo en una prueba de embarazo en suero u orina (a criterio del investigador; sensibilidad mínima de 25 mUI/ml) en las 72 horas previas al inicio del PEI en la fase de tratamiento (la prueba de embarazo en suero de selección podrá utilizarse como prueba antes del inicio del tratamiento del estudio en la fase de tratamiento en caso de realizarse en el plazo de 72 horas) 7.Los varones con una pareja en edad fértil deberán comprometerse a utilizar al menos dos métodos anticonceptivos aprobados por el médico durante todo el estudio y tendrán que evitar engendrar un hijo durante el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del PEI. 8.Comprensión y firma voluntaria del documento de consentimiento informado antes de que se realice ninguna evaluación o procedimiento relacionado con el estudio. 9.Capacidad de cumplir el calendario de visitas del estudio y los demás requisitos del protocolo. Una vez que todos los 216 pacientes reclutados hayan completado 12 meses de tratamiento doble ciego o hayan discontinuado antes de cumplir 12 meses de tratamiento doble ciego, se apruebe la Enmienda 5 del protocolo en los respectivos centros, y Celgene abra el ciego, los sujetos candidatos podrán entrar en la fase de extensión. Criterios de elegibilidad para la fase de extensión: A criterio del investigador y tras haber confirmado los criterios de elegibilidad siguientes, los sujetos podrán entrar en la fase de extensión (FE): • Sujetos que hayan firmado el consentimiento informado para la FE del estudio. • Los sujetos aleatorizados al grupo de tratamiento con azacitidina oral y que continúen en la fase de tratamiento y muestren beneficio clínico según la evaluación del investigador son elegibles para recibir azacitidina oral en la FE. • Los sujetos aleatorizados al grupo de placebo del estudio no recibirán azacitidina oral en la FE, pero se hará un seguimiento de su supervivencia en la FE. • Los sujetos que no cumplan ninguno de los criterios para la retirada del estudio (véase la sección 12).

Criterios de Exclusión

1.SMD de mucho riesgo según el IPSS (INT-2 o riesgo alto) 2.SMD secundario. 3.SMD hipoplásico u otro subtipo apto para ser tratado con inmunoterapia. 4.LMMC, leucemia mieloide crónica (LMC) atípica y enfermedad mieloproliferativa (EMP) no clasificable. 5.Tratamiento previo con cualquiera de los siguientes medicamentos: ?Azacitidina (cualquier formulación), decitabina u otros fármacos hipometilantes. ? Lenalidomida, a menos que el sujeto haya recibido la última dosis por lo menos 8 semanas antes de la aleatorización. 6.Alo o autotrasplante de células madre previo. 7.Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestina, enfermedad celíaca, gastrectomía o resección intestinal alta previa u otro trastorno o defecto digestivo que pudiera interferir en la absorción, distribución, metabolismo o excreción del PEI o predisponer al sujeto a un mayor riesgo de toxicidad digestiva. 8.Trombocitopenia secundaria a otras causas posibles. 9.Tratamiento con cualquiera de los siguientes medicamentos en los 28 días previos a la aleatorización: ?Tratamientos citotóxicos, quimioterápicos, dirigidos o en investigación. ?Fármacos estimuladores de la trombopoyesis (FET; por ejemplo, romiplostim, eltrombopag o interleucina-11). ?FEE y otros factores de crecimiento hematopoyéticos de eritrocitos (por ejemplo, interleucina-3). ?Hidroxiurea. 10. AA persistentes del tratamiento previo, independientemente del tiempo. 11.Tratamiento concomitante con alguno de los siguientes medicamentos: ?Quelantes del hierro, excepto en los sujetos tratados con una dosis estable durante al menos 8 semanas (56 días) antes de la aleatorización. ?Corticosteroides, excepto en los sujetos tratados con una dosis estable o decreciente durante >= 1 semana antes de la aleatorización por enfermedades distintas del SMD. 12.Antecedentes de neoplasias malignas distintas del MDS, a menos que el sujeto se haya mantenido sin enfermedad durante >= 3 años. Sin embargo, podrán participar los sujetos con los siguientes antecedentes o enfermedades concomitantes: ?Carcinoma basocelular o espinocelular de piel. ?Carcinoma in situ de cuello uterino. ?Carcinoma in situ de mama. ?Identificación histológica fortuita de un cáncer de próstata (T1a o T1b según el sistema de estadificación clínica TNM [tumor, ganglios, metástasis]). 13.Cardiopatía activa significativa en los 6 meses precedentes, como: ?Insuficiencia cardíaca congestiva en clase IV de la New York Heart Association (NYHA). ?Angina de pecho inestable o con necesidad de intervención quirúrgica o médica. ?Infarto de miocardio. 14.Infección micótica, bacteriana o viral sistémica no controlada (definida como la presencia de signos y síntomas persistentes relacionados con la infección sin mejoría a pesar del tratamiento apropiado con antibióticos o antivirales

o con cualquier otro tratamiento). 15.Infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC) o evidencia de infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). 16.Parámetros de coagulación anómalos (TP > 15 segundos, TTP > 40 segundos o INR > 1,5). Previa consulta con el monitor médico, se podrán aceptar valores por encima del intervalo normal si el sujeto está recibiendo una dosis estable de anticoagulantes como profilaxis antitrombótica (es decir, en caso de fibrilación auricular, un acontecimiento tromboembólico previo, válvulas cardíacas mecánicas, lupus o anticuerpos antifosfolípidos). La decisión de incluir a estos pacientes será responsabilidad del investigador. 17. Cualquiera de las siguientes anomalías analíticas: • AST/SGOT o ALT/SGPT en suero > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), salvo que estas anomalías de las pruebas de función hepática puedan atribuirse a una sobrecarga de hierro demostrada por una saturación de transferrina sérica > 65% y una concentración sérica de ferritina > 1000 µg/l. • Bilirrubina sérica > 1,5 veces el LSN. Serán aceptables unas concentraciones más elevadas en caso de que puedan atribuirse a una destrucción activa de precursores de eritrocitos en la médula ósea (es decir, eritropoyesis ineficaz) o en presencia de antecedentes conocidos de síndrome de Gilbert. Se excluirá a los sujetos con datos de anemia hemolítica autoinmunitaria que se manifieste como un recuento de reticulocitos corregido > 2 % con una prueba de Coombs positiva o una bilirrubina indirecta superior al 50 %. ?Creatinina sérica > 2,5 veces el LSN. 18.Anemia clínicamente significativa conocida por carencia de hierro, vitamina B12 o folato, anemia hemolítica autoinmunitaria o hereditaria o hemorragia digestiva. La ferropenia tendrá que determinarse mediante una tinción de hierro en el aspirado de médula ósea, la saturación de transferrina (hierro/capacidad de fijación total del hierro [Fe/TIBC] <= 20 %) o una ferritina sérica <= 15 ng/ml. 19.Sospecha o Hipersensibilidad conocida a azacitidina o manitol. 20.Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Calendario

(Última actualización: 25/03/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
28/01/2013	08/05/2013	08/05/2013	29/01/2018	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
08/08/2018	No aportado	No aportado	No aportado	21/12/2023

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

GSM-CT

+34 900 834223

+1 913 2660394

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporatiron

Tipo de promotor: Comercial

Centros

Cerrado (20/05/2019)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (06/05/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Hematology

Cerrado (15/04/2021)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Cerrado (07/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Hematology

Cerrado (03/05/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Hematology

Cerrado (23/10/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA (SEDE TXAGORRITXU Y SEDE SANTIAGO)

VITORIA-GASTEIZ

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Cerrado (22/01/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Hematology

Cerrado (19/02/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Hematology

Cerrado (14/02/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

MADRID

MADRID

Hematology

Cerrado (16/01/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

GRANADA

GRANADA

Cerrado (29/04/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

Hematology

Cerrado (22/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Hematology

Medicamentos

Azacitidina Oral
Comprimido recubierto con película

Código ATC: L01BC07 - AZACITIDINA
Principios Activos: AZACITIDINA|
Huérfano **Experimental**

Azacitidina Oral
Comprimido recubierto con película

Código ATC: L01BC07 - AZACITIDINA
Principios Activos: AZACITIDINA|
Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

The Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Placebo and Best Supportive Care in Subjects With lack of normal Red Blood Cells requiring Transfusion and low platelets in the blood Due to Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	216
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2012-002471-34

Protocol Code
AZA-MDS-003

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Subjects with a lack of normal red blood cells requiring a transfusion and low platelets in the blood caused by lower risk myelodysplastic syndrome

Scientific Title
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Subjects With Red Blood Cell Transfusion-

Dependent Anemia And Thrombocytopenia due to IPSS Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes

Rationale

The purpose of this study is to determine if patients 18 years or older with certain lower risk myelodysplastic syndrome need fewer blood transfusions if they take a drug called oral azacitidine (CC-486) by mouth

Main Objective

To evaluate RBC transfusion independence in the 2 treatment arms (oral azacitidine plus best supportive care versus placebo plus best supportive care) in subjects with RBC transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia (platelet count <= 75 x 109/L) due to IPSS lower-risk MDS.

Primary Endpoints

The proportion of subjects in the overall population achieving RBC transfusion independence with duration >= 56 days (8 weeks).

Temporary moments of secondary assessment

After all patients have either completed 12 months treatment or discontinued

Secondary Objective

To evaluate in both treatment arms:
- overall survival (OS);
- hematologic improvement-platelet response (HI-P);
- duration of RBC transfusion independence and time to RBC transfusion independence;
- progression to acute myeloid leukemia (AML), and time to AML progression;
- hematologic improvement-erythroid response (HI-E);
- platelet-transfusion independence, duration of platelet transfusion independence, and time to platelet transfusion independence;
- hematologic response;
- clinically significant bleeding events;
- safety;
- health-related quality-of-life (HRQoL); and
- healthcare resource utilization.

Secondary Endpoints

- OS; - HI-P (IWG 2006 criteria); - Proportion of subjects in the overall population achieving RBC transfusion independence with duration of >= 84 days (12 weeks); - Duration of RBC transfusion independence of >= 84 days (12 weeks); - Duration of RBC transfusion independence of >= 56 days (8 weeks); - Time to RBC transfusion

independence of >= 84 days (12 weeks); - Time to RBC transfusion independence of >= 56 days (8 weeks); - Proportion of subjects progressing to AML and time to AML progression; - HI-E (IWG 2006 criteria); - Duration of RBC transfusion reduction - Proportion of platelet transfusion-dependent subjects at baseline achieving platelet transfusion independence with duration >= 56 days (8 weeks); - Duration of platelet transfusion-independence; - Time to platelet transfusion independence; - Hematologic response (IWG 2006 criteria); - Proportion of subjects experiencing clinically significant bleeding events; - Safety (type, frequency, severity of AEs and relationship of AEs to oral azacitidine/placebo; monitoring for progression to AML and second primary malignancy); - HRQoL utilizing the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) and EuroQoL Group EQ-5D-3L instruments; and - Measures of healthcare resource utilization. Exploratory: -Correlative analyses to assess the relationship between azacitidine exposure and pharmacodynamic (eg, safety, efficacy) and other exploratory (eg, biomarker) endpoints. - Biomarker assessments (molecular and/or cellular features in bone marrow and/or peripheral blood) potentially include, but are not limited to, cytogenetics, DNA methylation, gene variants (single nucleotide polymorphisms [SNPs] and gene sequence) analysis, messenger ribonucleic acid (mRNA) expression, micro RNA (miRNA) expression, RNA methylation, immunophenotyping and plasma protein evaluation.

Temporary moments of secondary assessment

Efficacy endpoints including interim OS with exception of AML progression: after all patients have either completed 12 months treatment or discontinued
Final OS: Approx 205 events in total.

Inclusion criteria

1. Age ? 18 years at the time of signing the informed consent document 2. Have a documented diagnosis of MDS according to WHO 2008 classification 3. Be RBC transfusion-dependent as defined by: ? Average transfusion requirement of ? 2 units** per 28 days of RBCs confirmed for a minimum of 56 days immediately preceding randomization (please note that the period covering the transfusion history overlaps with the screening phase) o Hemoglobin levels at the time of or within 7 days prior to administration of an RBC transfusion must have been ? 10.0 g/dL in order for the transfusion to be counted towards RBC transfusion-dependent status. Red blood cell transfusions administered when Hgb levels were > 10.0 g/dL and/or RBC transfusions administered for elective surgery will not qualify as a required transfusion for the purpose of providing evidence of RBC transfusion-dependent status - No consecutive 28 days that are RBC-transfusion-free during the 56 days immediately preceding randomization 4. Have thrombocytopenia as defined by two platelet counts that are ? 75 x 109/L and ? 21 days apart. The second confirmatory platelet count must be obtained ? 14 days prior to randomization At least one platelet count must be centrally analyzed within the 56 day screening period with results of <= 75 x 109/L; the second platelet count may be centrally or locally analyzed, with results that are also <= 75 x 109/L. • Prior documented medical history of thrombocytopenia may be used to demonstrate eligibility for the study if at least one historical platelet count of <= 75 x 109/L was obtained within 56 days of randomization and >= 21 days apart from the centrally analyzed platelet count. • If additional platelet counts were obtained during the interim period, these must also have been <= 75 x 109/L. If platelet counts within the interim period are > 75 x 109/L, this would be acceptable only if directly associated with a platelet transfusion administered within 7 days prior to the date of the platelet count. 5. Have an ECOG performance status of 0, 1, or 2 6. Females of childbearing potential (FCBP)?? may participate, providing they meet the following conditions: o Agree to use at least two effective contraceptive methods (oral, injectable, or implantable hormonal contraceptive; tubal ligation; intra-uterine device; barrier contraceptive with spermicide; or vasectomized partner) throughout the study, and for 3 months following the last dose of IP; and o Have a negative serum pregnancy test at screening ; and o Have a negative serum or urine pregnancy test (investigator?s discretion; sensitivity of at least 25 mIU/mL) within 72 hours prior to starting IP in the treatment phase (note that the screening serum pregnancy test can be used as the test prior to starting study therapy in the treatment phase if it is performed within the 72-hour timeframe) 7. Male subjects with a female partner of childbearing potential must agree to the use of at least two physician-approved contraceptive methods throughout the course of the study and should avoid fathering a child during the course of the study and for 3 months following the last dose of IP. Once all 216 subjects

enrolled have completed 12 months of double blind treatment or have discontinued before reaching 12 months of double-blind treatment and Amendment 5 of the protocol is approved at the respective sites, and after study unblinding by Celgene, eligible subjects can enter the Extension Phase. Subject Eligibility for the Extension Phase: At the Investigator's discretion and following confirmation of eligibility criteria below, subjects can enter the extension phase: - Subjects who have signed the informed consent for the EP of the study; - Subjects randomized to the oral azacitidine treatment arm and continuing in the Treatment Phase demonstrating clinical benefit as assessed by the Investigator are eligible to receive oral azacitidine in the EP; - Subjects randomized into the placebo arm of the study will not receive oral azacitidine in the EP, but will be followed for survival in the EP; - Subjects currently in the Follow-up Phase, after permanent study treatment discontinuation, will continue to be followed for survival in the EP; - Subjects who do not meet any of the criteria for study discontinuation (see Section 12 of the protocol).

Exclusion criteria

1. IPSS higher-risk (INT-2 or High risk) MDS 2. Secondary MDS 3. Hypoplastic MDS or other subtype with eligibility for treatment with immunotherapy based on investigator?s judgment, unless subject received last dose from prior Chemo~ or Immunotherapy ? 24 weeks prior to randomization 4. CMML, atypical chronic myeloid leukemia (CML) and unclassifiable myeloproliferative disease (MPD) 5. Prior treatment with any of the following: ? Azacitidine (any formulation), decitabine or other hypomethylating agent ? Lenalidomide, unless the subject received the last dose ? 8 weeks prior to randomization 6. Prior allogeneic or autologous stem cell transplant 7. History of inflammatory bowel disease (eg, Crohn?s disease, ulcerative colitis), celiac disease (ie, sprue), prior gastrectomy or upper bowel removal, or any other gastrointestinal disorder or defect that would interfere with the absorption, distribution, metabolism or excretion of the IP and/or predispose the subject to an increased risk of gastrointestinal toxicity 8. Thrombocytopenia secondary to other possible causes, including medication(s), congenital disorder(s), immune disorder(s) (eg, idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP]), or microvascular disorder(s) (eg, disseminated intravascular coagulation, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura) 9. Use of any of the following within 28 days prior to randomization: ? cytotoxic, chemotherapeutic, targeted or investigational agents/therapies ? thrombopoiesis-stimulating agents (TSAs; eg, Romiplostim, Eltrombopag, Interleukin-11) ? ESAs and other RBC hematopoietic growth factors (eg, Interleukin-3) ? hydroxyurea 10. Ongoing medically significant adverse events from previous treatment, regardless of the time period 11. Concurrent use of any of the following: ? iron-chelating agents, except for subjects on a stable or decreasing dose for at least 8 weeks (56 days) prior to randomization ? corticosteroid, except for subjects on a stable or decreasing dose for ? 1 week prior to randomization for medical conditions other than MDS 12. Prior history of malignancies, other than MDS, unless the subject has been free of the disease for ? 3 years. However, subjects with the following history/concurrent conditions are allowed: ? Basal or squamous cell carcinoma of the skin ? Carcinoma in situ of the cervix ? Carcinoma in situ of the breast ? Incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the tumor, nodes, metastasis [TNM] clinical staging system) 13. Significant active cardiac disease within the previous 6 months, including: ? New York Heart Association (NYHA) class IV congestive heart failure; ? Unstable angina or angina requiring surgical or medical intervention; and/or ? Myocardial infarction 14. Uncontrolled systemic fungal, bacterial, or viral infection (defined as ongoing signs/symptoms related to the infection without improvement despite appropriate antibiotics, antiviral therapy, and/or other treatment) 15. Known Human Immunodeficiency Virus (HIV) or Hepatitis C (HCV) infection, or evidence of active Hepatitis B Virus (HBV) infection 16. Abnormal coagulation parameters (PT > 15 seconds, PTT > 40 seconds, and/or INR > 1.5). After consultation with the medical monitor, higher than normal range levels may be acceptable if the subject is being treated with a stable dose of anticoagulants for thrombotic prophylaxis (ie with atrial fibrillation, previous thromboembolic event, mechanical cardiac valve replacement or presence of lupus or antiphospholipid antibodies). The decision to include such patients would be the responsibility of the investigator. 17. Any of the following laboratory abnormalities: ? Serum AST/SGOT or ALT/SGPT > 2.5 x upper limit of normal (ULN) unless these abnormal liver function test(s) can be attributed to iron overload as demonstrated by a serum transferrin saturation of > 65% and a serum ferritin of > 1000 µg/L ? Serum bilirubin > 1.5 x ULN. Higher levels are acceptable if these can be attributed to active red blood cell precursor destruction within the bone marrow (ie, ineffective erythropoiesis) or in the presence of known history of Gilbert Syndrome. Subjects are excluded if there is evidence of autoimmune hemolytic anemia manifested as a corrected reticulocyte count of > 2% with either a positive Coombs? test or over 50% of indirect bilirubin ? Serum creatinine > 2.5 x ULN 18. Known clinically significant anemia due to iron, vitamin B12, or folate deficiencies, or autoimmune or hereditary hemolytic anemia, or gastrointestinal bleeding. Iron deficiency would be determined by a bone marrow aspirate stain for iron,

the transferrin saturation (iron/total iron binding capacity [Fe/TIBC] ? 20%), or serum ferritin ? 15 ng/mL 19. Known or suspected hypersensitivity to azacitidine or mannitol 20. Pregnant or lactating females

Calendar

(Last Update: 25/03/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
28/01/2013	08/05/2013	08/05/2013	29/01/2018	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
08/08/2018	Not aported	Not aported	Not aported	21/12/2023

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

GSM-CT

+34 900 834223

+1 913 2660394

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporatiron

Sponsor type: Commercial

Sites

Closed (20/05/2019)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (06/05/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Hematology

Closed (15/04/2021)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Closed (07/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Hematology

Closed (03/05/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Hematology

Closed (23/10/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA (SEDE TXAGORRITXU Y SEDE SANTIAGO)

VITORIA-GASTEIZ

Servicio de Hematologia y Hemoterapia

Closed (22/01/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Hematology

Closed (19/02/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Hematology

Closed (14/02/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

MADRID

MADRID

Hematology

Closed (16/01/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

GRANADA

GRANADA

Closed (29/04/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

Hematology

Closed (22/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Hematology

Medication

Azacitidina Oral
Comprimido recubierto con película

ATC code: L01BC07 - AZACITIDINA
Active Principles: AZACITIDINA|
Orphan **Experimental**

Azacitidina Oral
Comprimido recubierto con película

ATC code: L01BC07 - AZACITIDINA
Active Principles: AZACITIDINA|
Orphan **Experimental**

Has results