

A clinical trial to assess and compare overall survival (OS) between guadecitabine and treatment choice (TC) in adults with previously treated acute myeloid leukemia (AML)

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase III	404

Information

Identifier

2015-005256-97

Investigated Disease

Acute Myeloid Leukemia (AML)

Scientific Title

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Guadecitabine (SGI-110) versus Treatment Choice in Adults with Previously Treated Acute Myeloid Leukemia

Summary

Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Guadecitabine (SGI-110) versus Treatment Choice in Adults With Previously Treated Acute Myeloid Leukemia (AML).

AML is the most common acute leukemia diagnosed in adults. The purpose of the study is to test how effective and safe the study drug is compared with current standard treatment for AML.

Guadecitabine is investigational and has not been approved for use AML. Guadecitabine is changed in the body into a compound called decitabine, an approved drug in the US for TRT of patients with myelodysplastic syndrome and in UE for treatment of patients with AML. Decitabine may block the growth of cancer cells. Guadecitabine may have effects that differ from decitabine.

Guadecitabine will be given by a subcutaneous injection. The dose of guadecitabine is 60mg/m² of body surface area. The study doctor will determine the correct dose. Guadecitabine is given on a 28 day treatment cycle. For the first 1 to 2 cycles, guadecitabine is given for 10 days each cycle. After that, guadecitabine is given for 5 days each cycle for at least 6 months.

During the TRT phase of the study, patients will be assigned at random to receive either Guadecitabine, or Treatment Choice: one of several TRT that are usually prescribed for adults with AML after they received standard TRT that either did not work or did not continue to provide benefit.

Patients will be asked to provide samples of blood and bone marrow. The samples will be tested to help researchers learn more about the study drug and how the body and disease respond.

Study is expected to last about 26 months. The duration of individual subject participation will vary. Subjects may continue to receive TRT for as long as they continue to benefit.

This study will be conducted at approx 100 study centers, in approx 20 countries. About 404 patients will be enrolled in the study: about 202 patients will receive guadecitabine and about 202 patients will receive Treatment Choice

Main Objective

To assess and compare overall survival (OS) between guadecitabine and treatment choice (TC) in adults with previously treated acute myeloid leukemia (AML).

TC options are:

¿ High intensity (intermediate or high dose cytarabine [HiDAC]; mitoxantrone, etoposide, and cytarabine [MEC]; or fludarabine, cytarabine, granulocyte colony stimulating factor [G-CSF], +/- idarubicin [FLAG/FLAG-Ida])

¿ Low intensity (low dose cytarabine [LDAC], decitabine, or azacitidine)

¿ Best Supportive Care (BSC).

BSC will be provided to all subjects as per standard and institutional practice.

Primary Endpoints

OS, defined as the number of days from date of randomization to date of death.

Temporary moments of secondary assessment

Treatment cycles to be repeated every 28 days.

Visits will occur on treatment days, as necessary. Also, during the first 3 cycles, visits will occur weekly on Days 8, 15, and 22, then on Day 15 in Cycles 4-6.

In Cycles >6, visits will only occur on treatment days (if necessary), with study-specified assessments on Day 1.

Subjects will attend a safety follow-up visit after the last study treatment. For subjects who discontinue study treatment before Cycle 6, long term follow-up visits will occur monthly until 6 months after the start of study treatment, then every 3 months. For subjects who discontinue study treatment after Cycle 6, long-term follow-up will be every 3 months.

Survival will be monitored and documented throughout the study.

Secondary Objective

To assess and compare effects of guadecitabine and TC in adults with previously treated AML with respect to the following variables:

Event-free survival (EFS).

Long-term survival.

Number of days alive and out of the hospital (NDAOH).

Transfusion needs.

Complete response (CR) rate.

Composite CR rate (CRc). CRc = CR + CR with incomplete blood count recovery (CRi) + CR with incomplete platelet recovery (CRp).

Bridge to hematopoietic cell transplant (HCT).

Health-related quality of life (QOL).

Safety.

Exploratory Objectives

To assess influence of demographics, disease characteristics, and molecular biomarkers on treatment outcomes.

To evaluate pharmacokinetic (PK) exposure-response relationships with efficacy and safety parameters.

Secondary Endpoints

EFS defined as the number of days from randomization to the earliest of disease progression, treatment discontinuation, start of alternative anti-leukemia therapy (except HCT), or death.

Survival rate at 1 year after randomization. (Subjects will also be followed long term to estimate 2-year survival rate.)
NDAOH.

Transfusion independence rate, calculated based on the number of subjects without red blood cell (RBC) or platelet transfusion for any period of 8 weeks after treatment.

CR rate based on modified International Working Group (IWG) 2003 AML Response Criteria.

CRc (CR+CRi+CRp) rate.

HCT rate. (In subjects who undergo HCT, time to stem cell engraftment and 100-day mortality rate post HCT will also be assessed.)

Duration of CR, defined as the time from first CR to time of relapse.

Health-related QOL by EQ-5D (consisting of the EQ-5D-5L descriptive system and the EQ Visual Analogue Scale [EQ VAS]).

Incidence and severity of adverse events (AEs).

30- and 60-day all-cause early mortality.

Temporary moments of secondary assessment

As for primary endpoint and as specified in protocol.

Criteria of inclusion

1. Adult subjects ≥ 18 years of age who are able to understand study procedures, comply with them, and provide written informed consent before any study-specific procedure.
2. History of cytologically or histologically confirmed diagnosis of AML (except acute promyelocytic leukemia) according to the 2008 World Health Organization (WHO) classification (bone marrow [BM] or peripheral blood [PB] blast counts $\geq 20\%$).
3. Performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) of 0-2.
4. Subjects with AML previously treated with initial induction therapy using a standard intensive chemotherapy regimen, including cytarabine and an anthracycline, and who are refractory to initial induction (primary refractory) or in relapse after such initial induction.
5. Subjects must have either PB or BM blasts $\geq 5\%$ at time of randomization.
6. Creatinine clearance or glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min as estimated by the Cockcroft-Gault (C-G) or other medically acceptable formulas, such as MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) or CKD-EPI (the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).
7. Women of child-bearing potential must not be pregnant or breastfeeding and must have a negative pregnancy test at screening. Women of child-bearing potential and men with female partners of child-bearing potential must agree to practice 2 highly effective contraceptive measures of birth control and must agree not to become pregnant or father a child while receiving any study therapy and for at least 3 months after completing treatment.

Criteria of exclusion

1. Known clinically active central nervous system (CNS) or extramedullary AML, except leukemia cutis.
2. Subjects in first relapse after initial induction who had a response duration >12 months OR favorable cytogenetics since those subjects may benefit from re-induction with the same or similar prior regimen.
3. BCR-ABL-positive leukemia (chronic myelogenous leukemia in blast crisis).
4. Second malignancy currently requiring active therapy, except breast or prostate cancer stable on or responding to endocrine therapy.
5. Grade 3 or higher Graft Versus Host Disease (GVHD), or GVHD on either a calcineurin inhibitor or prednisone more than 5 mg/day.
6. Prior treatment with decitabine, azacitidine, or guadecitabine.
7. Hypersensitivity to decitabine, guadecitabine, or any of their excipients.
8. Treated with any investigational therapy within 2 weeks of the first dose of study treatment.

- 9. Total serum bilirubin $>2.5 \times$ upper limit of normal (ULN; except for subjects with Gilbert's Syndrome for whom direct bilirubin is $<2.5 \times$ ULN), or liver cirrhosis, or chronic liver disease Child-Pugh Class B or C.
- 10. Known active human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), or hepatitis C virus (HCV) infection. Inactive hepatitis carrier status or low viral hepatitis titer on antivirals is allowed.
- 11. Known significant mental illness or other condition such as active alcohol or other substance abuse or addiction that, in the opinion of the investigator, predisposes the subject to high risk of noncompliance with the protocol.
- 12. Refractory congestive heart failure unresponsive to medical treatment; active infection resistant to all antibiotics; or non-AML-associated pulmonary disease requiring >2 liters per minute (LPM) oxygen.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
27/04/2017	16/06/2017	No aportado	31/07/2017

Sponsor

Astex Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

4420 Rosewood Drive Ste 200 CA 94588 Pleasanton

Contact Person

Astex Pharmaceuticals, Inc. - Clinical trial info. ASTRAL-2

ASTRAL-2@astx.com

Monetary support: Astex Pharmaceuticals, Inc.]

Centers

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL

Hospital Clínic de Barcelona

Inactive

REINA SOFÍA
Córdoba
CÓRDOBA

Servicio de Hematología

Inactive

Barcelona
BARCELONA

Active

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
BARCELONA

Active

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN
Madrid
MADRID

Active

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA
Cáceres
CÁCERES

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE
Valencia
VALENCIA

Active

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE
ASTURIAS
Oviedo
ASTURIAS

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO
Sevilla
SEVILLA

Hematología

Medication

Guadecitabine

Lyophilisate and solvent for solution for injection

Active Principles: GUADECITABINE|

Experimental

Idarubicin

Not indicated

Active Principles: Idarubicin|

Comparator

Vidaza

Not indicated

Active Principles: AZACITIDINE|

Comparator

Neupogen

Not indicated

Active Principles: Granulocyte colony-stimulating factor|

Comparator

Fludarabine

Not indicated

Active Principles: FLUDARABINE|

Comparator

Dacogen

Not indicated

Active Principles: DECITABINE|

Comparator

Mitoxantrone

Not indicated

Active Principles: Mitoxantrone|

Comparator

Etoposide

Not indicated

Active Principles: ETOPOSIDE|

Comparator

Cytarabine

Not indicated

Active Principles: Cytarabine|

Comparator

Un ensayo clínico para evaluar y comparar la supervivencia global entre la guadecitabina y la elección de tratamiento en adultos con leucemia mieloide aguda previamente tratada

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase III	Participantes 404

Información

Identificador

2015-005256-97

Enfermedad investigada

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Título Científico

Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto con la guadecitabina (SGI-110) en comparación con el tratamiento de elección en adultos con leucemia mieloide aguda tratados previamente

Justificación

Estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto con guadecitabina (SGI-110) en comparación con tto de elección en adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) tratados previamente.

LMA es la leucemia aguda más común diagnosticada en adultos. El propósito del estudio es analizar la eficacia y seguridad del fármaco de estudio en comparación con tto estándar actual para LMA.

Guadecitabina está en fase de investigación, su uso no está autorizado para LMA. Guadecitabina se convierte en un compuesto denominado decitabina en el organismo, fármaco aprobado en EEUU para tto de pacientes con síndrome mielodisplásico y en UE para tto de pacientes con LMA. Decitabina puede bloquear el crecimiento de células cancerosas. Guadecitabina puede tener efectos distintos que decitabina.

Guadecitabina se administra mediante inyección subcutánea. Dosis de guadecitabina: 60mg/m² (área de superficie corporal) El médico del estudio determina la dosis correcta. Guadecitabina se administra en ciclos de tto de 28 días. Para primer y segundo ciclo guadecitabina se administra en régimen de 10 días en cada ciclo. Después, guadecitabina se administra en régimen de 5 días en cada ciclo al menos durante 6 meses.

En la fase de tto del estudio se asigna al paciente aleatoriamente para recibir guadecitabina o Tratamiento de elección: uno de los distintos tto que suelen prescribirse a adultos con LMA después de que hayan recibido tto estándar y no haya funcionado o haya dejado de ser beneficioso.

Se pedirá al paciente muestras de sangre y médula ósea. Estas muestras ayudan a conocer cómo tolera y está

respondiendo al fármaco de estudio.

Duración prevista del estudio: unos 26 meses. La duración de la participación individual del sujeto variará. El sujeto puede continuar recibiendo tto mientras continúe beneficiándose.

El estudio se llevará a cabo en aprox 100 centros y aprox 20 países. Aprox 404 pacientes serán incluidos en el estudio, unos 202 reciben guadecitabina y unos 202 reciben tratamiento de elección

Objetivo Principal

Evaluar y comparar la supervivencia global (SG) de la guadecitabina y el tratamiento preferido (TP) en adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) tratada previamente.

-Las opciones de TP son:

- Alta intensidad (dosis intermedia o alta de citarabina [HiDAC]; mitoxantrona, etopósido y citarabina [MEC]; o fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF], +/- idarrubicina [FLAG/FLAG-Ida]).
- Baja intensidad (dosis baja de citarabina [LDAC], decitabina o azacitidina).
- Mejores cuidados paliativos (BSC).

Variables de Evaluación Primaria

SG, definida como el número de días desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte.

Momentos temporales de evaluación primaria

Los ciclos de tratamiento se repiten cada 28 días.

Las visitas ocurrirán en los días del tratamiento, según sea necesario. Además, durante los primeros 3 ciclos, las visitas se realizarán semanalmente en los días 8, 15 y 22 y luego en el día 15 en los ciclos 4-6.

En Ciclos > 6, las visitas sólo tendrán lugar en los días de tratamiento (si es necesario), con evaluaciones especificadas en el estudio el día 1.

Los sujetos asistirán a una visita de seguimiento de seguridad después del último tratamiento del estudio. Para los sujetos que interrumpen el tratamiento del estudio antes del ciclo 6, las visitas de seguimiento a largo plazo se realizarán mensualmente hasta 6 meses después del inicio del tratamiento del estudio, luego cada 3 meses.

Objetivo Secundario

Evaluar y comparar los efectos de la guadecitabina y el TP en adultos con LMA tratada previamente para las siguientes variables:

- Supervivencia sin acontecimientos (SSA).
- Supervivencia a largo plazo.
- Número de días vivo y fuera del hospital (NDVFH).
- Necesidad de transfusiones.
- Tasa de remisión completa (RC).
- Tasa de RC compuesta (RCc). $RCc = RC + RC \text{ con recuperación incompleta del hemograma (RCi)} + RC \text{ con recuperación incompleta de plaquetas (RCp)}$.
- Puente al trasplante de células hematopoyéticas (TCH).
- Calidad de vida (CdV) relacionada con la salud.
- Seguridad.

Objetivos exploratorios

- Evaluar la influencia de los datos demográficos, las características de la enfermedad y los biomarcadores moleculares en los resultados del tratamiento.
- Evaluar la relación entre exposición y respuesta farmacocinética (FC) con los parámetros de eficacia y seguridad.

Variables de Evaluación Secundaria

- SSA, definida como el número de días desde la aleatorización hasta el primer acontecimiento de entre la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento, el inicio de un tratamiento alternativo para la leucemia (excepto TCH) o la muerte.
- Tasa de supervivencia a 1 año después de la aleatorización (también se realizará un seguimiento a largo plazo de los sujetos para estimar su tasa de supervivencia a 2 años).
- NDVFH.
- Tasa de independencia de las transfusiones, calculada en función del número de sujetos no sometidos a transfusión de glóbulos rojos (GR) o plaquetas en las 8 semanas posteriores al tratamiento.
- Tasa de RC en función de los Criterios de respuesta de la LMA del Grupo de Trabajo Internacional (International Working Group, IWG) de 2003.
- Tasa de RCc (RC + RCi + RCp).
- Tasa de TCH (en sujetos que se sometan a TCH también se evaluarán el tiempo transcurrido hasta el trasplante de células madre y la tasa de mortalidad a los 100 días tras el TCH).
- Duración de la RC, definida como el tiempo transcurrido entre la primera RC y la recidiva.
- CdV relacionada con la salud según el EQ-5D (formado por el sistema descriptivo EQ-5D-5L y la escala analógica visual EQ [EAV EQ]).
- Incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA).
- Mortalidad temprana por cualquier causa a los 30 y los 60 días.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Como para el criterio de valoración principal y como se especifica en el protocolo.

Criterios de Inclusión

1. Sujetos adultos de al menos 18 años de edad capaces de comprender los procedimientos del estudio, cumplirlos y proporcionar un consentimiento informado por escrito antes de someterse a cualquier procedimiento específico del estudio.
2. Antecedentes de diagnóstico citológica o histológicamente confirmado de LMA (excepto en casos de leucemia promielocítica aguda) según la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (recuento de blastos en médula ósea [MO] o sangre periférica [SP] \geq 20 %).
3. Estado funcional (Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este, ECOG) de 0-2.
4. Sujetos con LMA tratada previamente con terapia de inducción inicial utilizando un régimen de quimioterapia intensivo estándar con citarabina y una antraciclina y resistentes a la inducción inicial (resistentes primarios) o recidivantes tras dicha inducción inicial.
5. Los sujetos deben tener un recuento de blastos en SP o MO \geq 5 % en el momento de la aleatorización.
6. Aclaramiento de creatinina o tasa de filtración glomerular \geq 30 ml/min según las estimaciones de Cockcroft-Gault (C-G) u otras fórmulas médicamente aceptables, como la MDRD (modificación de la dieta en la nefropatía) o la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).
7. Las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni dando el pecho, y han de presentar una prueba de embarazo negativa en el momento de la selección. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas en edad fértil deben comprometerse a utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces y a no quedarse embarazadas o engendrar un hijo mientras reciban cualquier tratamiento del estudio y durante los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento, al menos.

Criterios de Exclusión

1. LMA en el sistema nervioso central (SNC) o extramedular clínicamente activa, excepto leucemia cutánea.
2. Sujetos en la primera recidiva tras la inducción inicial que tuvieron una duración de la respuesta > 12 meses o presentaron una citogenética favorable, ya que pueden beneficiarse de una nueva inducción con el régimen anterior o uno similar.
3. Leucemia positiva para BCR-ACL (leucemia mieloide crónica en crisis blástica).
4. Segunda neoplasia maligna que requiere actualmente un tratamiento activo, excepto los cánceres de mama o

próstata estables o que respondan al tratamiento endocrino.

5. Enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) de grado 3 o superior o GVHD con un inhibidor de la calcineurina o prednisona en dosis superiores a 5 mg/día.

6. Tratamiento anterior con decitabina, azacitidina o guadecitabina.

7. Hipersensibilidad a decitabina, guadecitabina o alguno de sus excipientes.

8. Administración de un tratamiento experimental en las dos semanas anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio.

9. Bilirrubina sérica total $> 2,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN; excepto en sujetos con el síndrome de Gilbert, para los que la bilirrubina directa es $< 2,5 \times$ LSN), cirrosis hepática o enfermedad hepática crónica en estadio Child-Pugh B o C.

10. Infección activa conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC). Se permiten el estado de portador inactivo de la hepatitis o títulos bajos de hepatitis vírica tratada con antivirales.

11. Enfermedad mental u otro trastorno significativo conocido, como alcoholismo activo o adicción a otras sustancias que, en opinión del investigador, predispongan al sujeto a presentar un alto riesgo de incumplimiento del protocolo.

12. Insuficiencia cardíaca congestiva refractaria sin respuesta al tratamiento médico; infección activa resistente a todos los antibióticos; o enfermedad pulmonar no asociada a la LMA que requiera > 2 litros por minuto (LPM) de oxígeno.

Calendario

Autorización 27/04/2017	Inicio de Ensayo 16/06/2017	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 31/07/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Promotor

Astex Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

4420 Rosewood Drive Ste 200 CA 94588 Pleasanton

Contact Person

Astex Pharmaceuticals, Inc. - Clinical trial info. ASTRAL-2

ASTRAL-2@astx.com

Monetary support: Astex Pharmaceuticals, Inc.]

Centros

Inactivo

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
REINA SOFÍA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de Hematología

Inactivo

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Activo

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Activo

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Activo

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

Cáceres

CÁCERES

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE

Valencia

VALENCIA

Activo

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE
ASTURIAS

Oviedo

ASTURIAS

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Hematología

Medicamentos

Guadecitabine

Lyophilisate and solvent for solution for injection

Principios Activos: GUADECITABINE|

Experimental

Idarubicin

Not indicated

Principios Activos: Idarubicin|

Comparador

Vidaza

Not indicated

Principios Activos: AZACITIDINE|

Comparador

Neupogen

Not indicated

Principios Activos: Granulocyte colony-stimulating factor|

Comparador

Fludarabine

Not indicated

Principios Activos: FLUDARABINE|

Comparador

Dacogen

Not indicated

Principios Activos: DECITABINE|

Comparador

Mitoxantrone

Not indicated

Principios Activos: Mitoxantrone|

Comparador

Etoposide

Not indicated

Principios Activos: ETOPOSIDE|

Comparador

Cytarabine

Not indicated

Principios Activos: Cytarabine|

Comparador