

Estudio fpara comparar el tratamiento con azacitidina más pevonedistat frente a azacitidina en adultos con LMA de nuevo diagnóstico ancianos y/o no candidatos a quimioterapia estándar de inducción

Estado

Reclutando

Tipo de Participantes

Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)

Género

Ambos

Fases

Fase III

Participantes esperados

433

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

No

Información

Identificador

2019-001323-12

Enfermedad investigada

Leucemia Mieloide Aguda

Título Científico

Estudio fase III aleatorizado abierto para comparar el tratamiento con azacitidina más pevonedistat frente a azacitidina en adultos con LMA de nuevo diagnóstico ancianos y/o no candidatos a quimioterapia estándar de inducción

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar si Pevonedistat más Azacitidina mejora la supervivencia global (SG), en comparación con azacitidina como agente único, en el tratamiento de pacientes con LMA que no han recibido tratamiento previo y que no son aptos para la quimioterapia estándar de inducción.

Variables de Evaluación Primaria

Supervivencia global (SG)

Momentos temporales de evaluación primaria

A lo largo del estudio

Objetivo Secundario

Evaluar:

RCC

SLE

Tiempo hasta PE, recaída tras RC o RCi, o muerte

RCC tras 2, 4 y 6 ciclos

Tasa de RC, RCi y RG

Tasa de RC, RCi y TRG a 2, 4 y 6 ciclos

Duración de la respuesta

Tiempo hasta evento (RC, RCi, RP, PE)

Tasa de supervivencia a 6 meses y 1 año.

SLE

SLR

IAR

TRG, SLE y SG en pacientes con mutaciones TP53

Aumento de EMR negativa en pacientes con RC o RCi

Calidad de RCC por EMR en médula

Incremento en la tasa de supervivencia de 30 y 60 días

Estado general de salud/QoL y puntajes de dominio de fatiga

Datos de concentración en plasma para PEVO

Seguridad/toxicidad de los regímenes

Impacto en el uso de recursos médicos

Tasa y duración de independencia trasfusional de eritrocitos/plaquetas o ambas

Ingreso hospitalario relacionado con LMA

Mejora de SLE

Biomarcadores predictivos de la actividad de PEVO, profundidad y duración de la respuesta

Utilización de la salud y calcular valores de utilidad (EQ-5D-5L)

Mejora del funcionamiento y síntomas (EORTC QLQ-C30)

Variables de Evaluación Secundaria

¿ Remisión Combinada Completa (RCC)

¿ Supervivencia libre de evento (SLE) según la definición de la FDA

¿ Mortalidad precoz (primeros 30 y 60 días).

¿ Tasas de supervivencia a 6 meses y 1 año.

¿ Tasas de RC, RCi y RCh

¿ RC, RCi y RCC a 2, 4 y 6 ciclos de tratamiento.

¿ Tiempo para RC, RCi, RP, PE

¿ TRG después de 2, 4 y 6 ciclos de tratamiento.

¿ Duración de la respuesta.

¿ Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

¿ Supervivencia libre de recaída (SLR)

¿ Incidencia acumulada de recaída (IAR)

¿ Estado de salud global / calidad de vida (GHS / QoL) y fatiga evaluada mediante subescalas / elementos del instrumento EORTC QLQ-C30

¿ Recursos médicos durante la fase de tratamiento: esto incluye ingresos hospitalarios, uso de antibióticos, duración

de la hospitalización

¿ Tasas de independencia de la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas, duración de la independencia de la transfusión de glóbulos rojos y de la independencia de la transfusión de plaquetas e independencia de la transfusión de plaquetas y de los glóbulos rojos

¿ RC y RCi con enfermedad residual medible negativa (EMR)

¿ TRG, SLE y SG en pacientes que tienen mutaciones TP53, deleciones 17p y / o están determinados a estar en un grupo de riesgo citogenético adverso en ambos grupos de tratamiento.

¿ Supervivencia libre de eventos (SLE) según la definición de ELN

¿ Se realizará un análisis de los biomarcadores potenciales predictivos de la actividad de PEVO, la profundidad y la duración de la respuesta

¿ Correlación de respuesta con SLE y SG.

¿ Tiempo hasta mejora del funcionamiento y los síntomas con el EORTC QLQ-C30 y los elementos complementarios del EORTC: fatiga, falta de aliento y funcionamiento físico.

¿ Evaluación de la utilización de la salud y el cálculo de los valores de utilidad utilizando el instrumento EQ-5D-5L.

¿ Seguridad / toxicidad del régimen de PEVO + AZA frente a AZA: Toxicidad hematológica y no hematológica (por ejemplo, eventos adversos (EA), acontecimientos adversos graves, análisis de laboratorio, estado funcional).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Ciclos 2, 4, 6 y cada 3 ciclos en adelante.

Mortalidad precoz a los 30 y 60 días.

Tasa de supervivencia a los 6 meses y 1 año.

Cuestionarios: previo a la primera infusión y al final de los ciclos 2,4,6,8,10 and 12.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de ambos sexos de al menos 18 años de edad

2. Diagnóstico morfológico de LMA

3. ECOG de 0 a 3 (ECOG 0-2 en caso de que el paciente tenga 75 años o más)

4. LMA de nuevo diagnóstico

5. Paciente no apto para recibir un tratamiento de inducción estándar con Ara-C y antraciclina, por la edad o por la presencia de enfermedades concomitantes, de acuerdo con uno de los parámetros siguientes:

a. Presentar una puntuación de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) ¿4 para la quimioterapia estándar de inducción, de acuerdo con el modelo simplificado descrito por Walter y colaboradores.

o Cálculo de la puntuación MRT:

¿ +0 para (edad <61 años), +2 para (edad de 61-70 años), +4 para (edad >71 años)

¿ +0 para (EF=0), +2 para (EF=1), +4 para (EF >1)

¿ +0 para (plaquetas <50), +1 para (plaquetas >50)

b. O edad ¿ 18-71 años y presencia de al menos una de las siguientes condiciones:

o ¿ 65 años con una puntuación ¿ 3 en el índice HCT-CI (Sorrow);

o ECOG de 2 o 3;

o Antecedentes de insuficiencia cardiaca que requiriera tratamiento o fracción de eyección ¿ 55 % o angina de pecho estable crónica;

o Capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (CDPMC) ¿ 65 % o volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) ¿ 65 % o antecedentes importantes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

o FG ¿ 30 ml/min y < 50 ml/min, o creatinina entre el LSN y 2,5 mg/dl;

o Insuficiencia hepática leve, con concentración total de bilirrubina > 1,0 y ¿ 1,5 x LSN;

o Enfermedad neoplásica previa inactiva o controlada;

o En caso de que el paciente presente cualquier comorbilidad o enfermedad que el médico considere incompatible con la quimioterapia intensiva, el coordinador del ensayo debe revisarla y aprobarla antes del reclutamiento en el estudio.

6. Valores analíticos en los intervalos siguientes (en el transcurso de los 3 días anteriores a la primera dosis del fármaco):

o Bilirrubina total ¿ 1,5 x LSN, salvo en los pacientes con síndrome de Gilbert. Se podrá reclutar a los pacientes con

el síndrome de Gilbert si presentan un valor de bilirrubina directa $\geq 3 \times$ LSN. Se permite que el paciente presente elevación de la bilirrubina indirecta tras la hemólisis postransfusional.

o ALT y AST $\geq 2,5 \times$ LSN. o Adecuada función renal: aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min.

o Albúmina $>2,7$ g/dl.

7. Cifra de leucocitos $<50 \times 10^9/l$. Se podrá reclutar a los pacientes que se hayan sometido a una citorreducción mediante leucocitaféresis o hidroxiurea si cumplen los criterios de idoneidad antes del inicio del tratamiento.

8. Las mujeres deben haber entrado en la posmenopausia al menos 1 año antes de la selección (en el anexo 14 se incluye la definición) O haber sido esterilizadas quirúrgicamente de forma permanente (ovariectomía bilateral, salpingectomía bilateral o histerectomía) O, en caso de ser fértiles, deben estar de acuerdo en utilizar simultáneamente 1 método anticonceptivo muy eficaz y 1 método anticonceptivo adicional (de barrera) (véase el anexo 13), desde la firma del consentimiento informado hasta que hayan transcurrido 4 meses desde la última dosis del fármaco del estudio (el preservativo masculino y femenino no deben utilizarse de forma simultánea), o estar de acuerdo en practicar la abstinencia, si es coherente con el estilo de vida preferente y habitual de la paciente. La abstinencia periódica (métodos del calendario, ovulación, sintotérmico, posovulación), la retirada, el uso solo de espermicidas y la amenorrea durante la lactancia no son métodos anticonceptivos aceptables. Las mujeres fértiles deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo y no deben estar en período de lactancia. 9. Los pacientes varones, aun cuando hayan sido esterilizados quirúrgicamente (es decir, se hayan sometido a una vasectomía), que sean sexualmente activos, deben estar de acuerdo en utilizar un método anticonceptivo de barrera eficaz (el preservativo masculino y femenino no deben utilizarse de forma simultánea) durante la totalidad del tratamiento del estudio (desde el día 1) y hasta que hayan transcurrido al menos 4 meses desde la última dosis del fármaco del estudio, o estar de acuerdo en practicar la abstinencia, si es coherente con el estilo de vida preferente y habitual de la paciente. La abstinencia periódica (métodos del calendario, ovulación, sintotérmico, posovulación), la retirada, el uso solo de espermicidas y la amenorrea durante la lactancia no son métodos anticonceptivos aceptables.

10. El paciente debe firmar y fechar voluntariamente un consentimiento informado aprobado por un comité de ética independiente (CEI), antes del inicio de cualquiera de los procedimientos de selección o específicos del estudio, y comprendiendo que puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de la atención médica que reciba posteriormente.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento previo para un síndrome mielodisplásico (SMD) o para la leucemia mielomonocítica crónica (LMC) con quimioterapia u otros fármacos antineoplásicos, incluyendo HMAs (hasta 2 ciclos) como decitabina o azacitidina.

2. Antecedentes de NMP con la translocación BCR-ABL1 y de LMA con la translocación BCR-ABL1.

3. Diagnóstico genético de leucemia promielocítica aguda.

4. Candidato a recibir quimioterapia intensiva o un alotrasplante de células progenitoras.

5. Signos clínicos o antecedentes de afectación del sistema nervioso central por la LMA.

6. Haber sido diagnosticado o haber recibido tratamiento para otra neoplasia maligna en el transcurso del año anterior a la aleatorización, o haber sido diagnosticado previamente de otra neoplasia maligna y presentar indicios de enfermedad residual, lo que puede poner en peligro la administración del tratamiento con AZA o AZA+PEVO.

7. Factores psicológicos, sociales o geográficos que impidan al paciente otorgar su consentimiento informado o seguir el protocolo, o que puedan dificultar el cumplimiento del tratamiento del estudio y el seguimiento.

8. Cifra de leucocitos $> 50 \times 10^9/l$.

9. Presencia de alguna contraindicación para la administración de PEVO o AZA.

10. Hipersensibilidad a pevonedistat o a sus excipientes.

11. Mujeres que tengan la intención de donar óvulos durante el transcurso del estudio o en los 4 meses posteriores a la última dosis de los fármacos del estudio.

12. Mujeres que estén en período de lactancia o presenten un resultado positivo en una prueba de embarazo en suero durante el período de selección o en una prueba de embarazo en orina que se realice el día 1, antes de la primera dosis del fármaco del estudio.

13. Varones que tengan la intención de donar esperma o engendrar un hijo durante el transcurso del estudio o los 4 meses posteriores a la última dosis de los fármacos del estudio.

14. Haber presentado resultado positivo en las pruebas del VIH. Los pacientes que presenten el VIH, pero que cumplan los criterios siguientes, podrán participar en el estudio:

¿ Cifra de CD4 > 350 células/mm³

¿ Carga vírica indetectable

¿ El paciente continúa recibiendo tratamientos modernos con fármacos que no se eliminan mediante el metabolismo de los CYP.

¿ Ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas características del sida.

15. Presencia de infección por hepatitis B o C, salvo los pacientes con una carga vírica indetectable en los últimos 3 meses.

16. Presencia de cirrosis hepática o insuficiencia hepática grave preexistente.

17. Se excluirá a los pacientes que presenten: enfermedad intercurrente sin controlar, entre otras, enfermedad cardiopulmonar , como angina de pecho inestable, arritmia clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV según los criterios de la New York Heart Association; véase el anexo 9), o infarto de miocardio con elevación del segmento ST en el transcurso de los 6 meses anteriores a la primera dosis, o hipertensión pulmonar sintomática grave que requiera tratamiento farmacológico, arritmias ventriculares graves sin controlar o signos electrocardiográficos de isquemia aguda o alteraciones activas del sistema de conducción. No se incluirán pacientes con enfermedades concurrentes que impidan la evaluación de la seguridad de la politerapia.

18. Presencia de una enfermedad respiratoria crónica que requiera la administración continua de oxígeno, o antecedentes importantes de enfermedades renales, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas, metabólicas, inmunológicas, hepáticas, cardiovasculares o u otras enfermedades que puedan afectar negativamente su participación en el estudio según el criterio del investigador.

19. Haber recibido tratamiento con inductores potentes del CYP3A en el transcurso de los 14 días anteriores a la primera dosis de pevonedistat.

20. Presencia de una coagulopatía o un trastorno hemorrágico sin controlar.

21. Presencia de hipertensión arterial que no pueda controlarse con los tratamientos habituales.

22. Intervalo QT corregido (QTc) prolongado ¿ 500 ms, calculado según las directrices del centro. FEVI <50 %.

23. Se podrá incluir pacientes que presenten infecciones activas, siempre que estén controladas y no se observen signos de respuesta inflamatoria sistémica que hagan que el paciente sea clínicamente inestable a criterio del investigador.

24. Pacientes que hayan recibido un fármaco en investigación en un período equivalente a 5 semividas del fármaco y hasta que la toxicidad se haya resuelto hasta alcanzar un grado de 1 o inferior; si se desconoce la semivida del fármaco, deberán transcurrir 4 semanas hasta que el paciente pueda recibir la primera dosis del tratamiento del estudio. 25. Tratamiento antineoplásico sistémico para neoplasias malignas (salvo las neoplasias mieloides) en el transcurso de los 14 días anteriores a la primera dosis de cualquiera de los fármacos del estudio.

Calendario

(Última actualización: 21/08/2019)

Autorización 29/07/2019	Inicio de Ensayo 13/08/2019	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
------------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Promotor

Fundación PETHEMA España

C/ Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid

Contact Person

Dynamic Science S.L. - Clinical Trials Department

0034 91 4561105

0034 91 4561126

ensayosclinicos@dynasolutions.com

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc|

Centros

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

Burgos

BURGOS

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE

Albacete

ALBACETE

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

STA. CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Santa Cruz de Tenerife

STA. CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Coruña, A

CORUÑA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA

Pontevedra

PONTEVEDRA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**COMPLEXO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE SANTIAGO**

Santiago de Compostela

CORUÑA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**COMPLEXO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE VIGO**

Vigo

PONTEVEDRA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Madrid

MADRID

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALLADOLID**

Valladolid

VALLADOLID

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
LOZANO BLESA**

Zaragoza

ZARAGOZA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL DE BASURTO

Bilbao

VIZCAYA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Galdakao

VIZCAYA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Alicante/Alacant

ALICANTE

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCIA

Cartagena

MURCIA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCÁNTARA

Cáceres

CÁCERES

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA

Girona

GERONA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA

Tarragona

TARRAGONA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA
(SEDE TXAGORRITXU)**

Vitoria-Gasteiz

ALAVA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
CRUCES**

Barakaldo

VIZCAYA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

Jaén

JAÉN

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
DONOSTIA-DONOSTIA
UNIBERTSITATE OSPITALEA**

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET
ALEIXANDRE**

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ**

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO LUCUS
AUGUSTI**

Lugo

LUGO

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS

Almería

ALMERÍA

Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

Activo (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

No iniciado (29/07/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medicamentos

Pevonedistat

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Pevonedistat|

Experimental

Sin resultados

Clinical trial comparing azacitidine plus pevonedistat versus azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction chemotherapy

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 433
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2019-001323-12

Investigated Disease

Acute Myeloid Leukemia

Scientific Title

A randomized phase III, multicentre, open label clinical trial comparing azacitidine plus pevonedistat versus azacitidine in Older/Unfit patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction chemotherapy

Rationale

Not provided

Main Objective

To evaluate if Pevonedistat plus Azacitidine improves overall survival (OS), when compared with single-agent Azacitidine, in the treatment of naïve subjects with AML who are ineligible for standard induction chemotherapy.

Primary Endpoints

Overall survival (OS)

Temporary moments of secondary assessment

Throughout the study

Secondary Objective

To evaluate:

Subjects achieving CCR

EFS

Time to PD, relapse after CR or CRi, or death

CCR after 2, 4 and 6 cycles

Rate of CR, CRi, and OR

Rate of CR, CRi, and ORR at 2, 4 and 6 cycles

Duration of response

Time to event (CR, CRi, PR, PD)

6-month and 1-year survival rates DFS

RFS

CIR

ORR, EFS, and OS in patients who have TP53 mutations

Increase in the frequency of MRD neg status in patients who achieve CR or CRi

Quality of CCR by MRD in bone marrow

Increase in 30 and 60 day survival rates

Overall health status/QoL and fatigue domain scores

Plasma concentration-time data for PEVO

Safety/toxicity of the regimens

Impact on the use of medical resources

Rate and duration of RBC/platelet or both transfusion independence Inpatient hospital admission related to AML

Improvement on EFS

Biomarkers predictive of PEVO activity, depth and duration of response Health utilization and calculate utility values (EQ-5D-5L)

Improvement in functioning and symptoms (EORTC QLQ-C30)

Secondary Endpoints

¿ Composite CR (CCR)

¿ Event-free survival (EFS) according to FDA definition

¿ Early mortality (first 30 and 60 days)

¿ 6 months and 1 year survival rates

¿ CR, CRi and CRh rates ¿ CR, CRi and CCR at 2, 4 and 6 cycles of treatment

¿ Time to CR, CRi, PR, PD

¿ ORR ¿ ORR after 2, 4 and 6 cycles of treatment

¿ Duration of response ¿ Disease-free survival (DFS) ¿ Relapse-free survival (RFS)

¿ Cumulative incidence of relapse (CIR)

¿ Global health status/quality of life (GHS/QoL) and fatigue assessed using subscales/items from the EORTC QLQ-C30 instrument

¿ Medical resources during treatment phase: this includes inpatient hospital admissions, use of antibiotics, duration of hospitalization

¿ Rates of RBC and platelet transfusion independence, duration of RBC transfusion independence and platelet transfusion independence and platelet and RBC transfusion independence

¿ CR and CRi with negative measurable residual disease (MRD)

¿ ORR, EFS, and OS in patients who have TP53 mutations, 17p deletions, and/or are determined to be in an adverse

cytogenetic risk group in both treatment arms.

¿ Event-free survival (EFS) according to ELN definition ¿ Analysis of potential biomarkers predictive of PEVO activity, depth and duration of response will be performed

¿ Correlation of response with EFS and OS

¿ Time to improvement in functioning and symptoms using the EORTC QLQ-C30, and the supplemental items of the EORTC item bank: fatigue, shortness of breath, and physical functioning. ¿ Evaluation of health utilization and calculate utility values using a preference-based PRO instrument EQ-5D-5L.

¿ Safety/toxicity of the PEVO+AZA regimen vs AZA: Hematologic and non-hematologic toxicity (e.g. adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), clinical laboratory tests, performance status).

Temporary moments of secondary assessment

Cycles 2, 4, 6 and every 3 cycles thereafter.

30 and 60 days for Early mortality.

6 months and 1 year for survival rates.

PRO instruments (questionnaires): before first infusion and at the end of cycle 2,4,6,8,10 and 12.

Inclusion criteria

1. Male or female patients 18 years or older
2. Morphological diagnosis of AML
3. ECOG of 0 to 3 (ECOG 0-2 for patients greater than or equal to 75 years old)
4. Newly diagnosed AML
5. Patient must be considered ineligible for treatment with a standard Ara-C and anthracycline induction regimen due to age or co-morbidities defined by one of the following:
 - a. Having a treatment related mortality score (TRM) for standard induction chemotherapy ¿4 as calculated using the simplified model described by Walter and coworkers.
 - o Calculation of TRM score:
 - ¿ +0 for (age <61 years), +2 for (age 61-70 years), +4 for (age >71 years)
 - ¿ +0 for (PS=0), +2 for (PS=1), +4 for (PS >1)
 - ¿ +0 for (platelets <50), +1 for (platelets >50)
 - b. Or ¿ 18 to 71 years of age with at least one of the following:
 - o ¿ 65 years of age with HCT-CI (Sorrow) of 3 or more.
 - o ECOG Performance Status of 2 or 3;
 - o Cardiac history of cardiac heart failure requiring treatment or Ejection Fraction ¿ 55% or chronic stable angina;
 - o DLCO ¿ 65% or FEV1 ¿ 65% or significant history of chronic pulmonary obstructive;
 - o GFR ¿ 30 mL/min to < 50 ml/min or levels of creatinine between the upper limit of the normal range (ULN) and 2.5 mg/dL.
 - o Mild hepatic impairment with total bilirubin > 1.0 to ¿ 1.5 × ULN
 - o Non active/controlled prior neoplastic disease o Any other patient's comorbidity or disease condition that the physician judges to be incompatible with intensive chemotherapy must be reviewed and approved by the trial coordinator before study enrollment
6. Clinical laboratory values within the following parameters (repeat within 3 days before the first dose of study drug if laboratory values used for randomization were obtained more than 3 days before the first dose of study drug):
 - o Total bilirubin ¿ 1.5 × ULN (upper limit of normal) except in patients with Gilbert¿s syndrome. Patients with Gilbert¿s syndrome may enroll with direct bilirubin ¿3 × ULN of the direct bilirubin. Elevated indirect bilirubin due to posttransfusion hemolysis is allowed.
 - o ALT and AST ¿2.5×ULN o Adequate renal function as demonstrated by a creatinine clearance ¿ 30 mL/min.
 - o Albumin >2.7 g/dL.
7. Subject has a white blood cell count <50 × 10⁹/L. Patients who are cytoreduced with leukapheresis or with hydroxyurea may be enrolled if they meet the eligibility criteria before starting therapy
8. Female subjects must be either postmenopausal for at least 1 year before screening (see Appendix 14 for definition) OR permanently surgical sterile (bilateral oophorectomy, bilateral salpingectomy or hysterectomy) OR Women of Childbearing Potential (WOCBP) must agree to practice 1 highly effective method and 1 additional

effective (barrier) method of contraception (see Appendix 13), at the same time, from the time of signing the informed consent through 4 months after the last dose of study drug (female and male condoms should not be used together), or Agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [e.g., calendar, ovulation, symptothermal, postovulation methods] withdrawal, spermicides only, and lactational amenorrhea are not acceptable methods of contraception). Female subjects of childbearing potential must have negative results for pregnancy test performed and must not be lactating and breastfeeding. 9. Male subjects even if surgically sterilized (i.e., status post vasectomy), who are sexually active, must agree, from Study Day 1 through at least 4 months after the last dose of study drug, to practice effective barrier contraception during the entire study treatment period and through 4 months after the last dose of study drug (female and male condoms should not be used together), or agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [e.g., calendar, ovulation, symptothermal, postovulation methods for the female partner] withdrawal, spermicides only, and lactational amenorrhea are not acceptable methods of contraception.) 10. Subject must voluntarily sign and date an informed consent, approved by an Independent Ethics Committee (IEC)/Institutional Review Board (IRB), prior to the initiation of any screening or study specific procedures, with the understanding that consent may be withdrawn by the patient at any time without prejudice to future medical care.

Exclusion criteria

1. Previous treatment for MDS or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) or MPN, with chemotherapy or other antineoplastic agents including HMAs (up to 2 cycles of HMAs) such as decitabine or azacitidine.
2. Subject has history MPN with BCR-ABL1 translocation and AML with BCR-ABL1 translocation.
3. Genetic diagnosis of acute promyelocytic leukemia.
4. Eligible for intensive chemotherapy and/or allogeneic stem cell transplantation.
5. Patients with either clinical evidence of or history of central nervous system involvement by AML
6. Diagnosed or treated for another malignancy within 1 year before randomization or previously diagnosed with another malignancy and have any evidence of residual disease which may compromise the administration of AZA or AZA+PEVO.
7. Psychological, social, or geographic factors that otherwise preclude the patient from giving informed consent, following the protocol, or potentially hamper compliance with study treatment and follow-up.
8. Subject has a white blood cell count $> 50 \times 10^9/L$.
9. Contraindications for PEVO or AZA.
10. Known hypersensitivity to pevonedistat or its excipients.
11. Female patients who intend to donate eggs (ova) during the course of this study or for 4 months after receiving their last dose of study drug(s).
12. Female patients who are both lactating and breastfeeding or have a positive serum pregnancy test during the screening period or a positive urine pregnancy test on Day 1 before first dose of study drug.
13. Male patients who intend to donate sperm or father a child during the course of this study or for 4 months after receiving their last dose of study drug(s).
14. Subject is known to be positive for HIV. Known HIV positive patients who meet the following criteria will be considered eligible:
 - ¿ CD4 count > 350 cells/mm³
 - ¿ Undetectable viral load
 - ¿ Maintained on modern therapeutic regimens utilizing non-CYP-interactive agents
 - ¿ No history of AIDS-defining opportunistic infections
15. Subject is known to be positive for hepatitis B or C infection, with the exception of those with an undetectable viral load within 3 months.
16. Known hepatic cirrhosis or severe preexisting hepatic impairment.
17. Patients with the following will be excluded: uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to known cardiopulmonary disease defined as unstable angina, clinically significant arrhythmia, congestive heart failure (New York Heart Association Class III or IV), and/or ST elevation myocardial infarction within 6 months before first dose, or severe symptomatic pulmonary hypertension requiring pharmacologic therapy, severe uncontrolled ventricular arrhythmias, or electrocardiographic evidence of acute ischemia or active conduction system abnormalities. Patients with medical comorbidities that will preclude safety evaluation of the combination should not be enrolled.
18. Subject has chronic respiratory disease that requires continuous oxygen, or significant history of renal, neurologic, psychiatric, endocrinologic, metabolic, immunologic, hepatic, cardiovascular disease, any other medical condition

- that in the opinion of the investigator would adversely affect his/her participating in this study
19. Treatment with strong CYP3A inducers within 14 days before the first dose of pevonedistat.
 20. Patients with uncontrolled coagulopathy or bleeding disorder.
 21. High blood pressure which cannot be controlled by standard treatments.
 22. Prolonged rate corrected QT (QTc) interval \geq 500 msec, calculated according to institutional guidelines. LVEF <50%
 23. Patients with active infection are permitted to enroll provided that the infection is under control and no signs of systemic inflammatory response beyond low grade fever that makes patient clinically unstable in the opinion of the investigator.
 24. Patients who have received an investigational agent within 5 half-lives of the agent and until toxicity from this has resolved to grade 1 or less; if the half-life of the agent is unknown, patients must wait 4 weeks prior to first dose of study treatment.
 25. Systemic antineoplastic therapy for malignant conditions other than myeloid neoplasms within 14 days before the first dose of any study drug

Calendar

(Last Update: 21/08/2019)

Authorization 29/07/2019	Start of Trial 13/08/2019	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Fundación PETHEMA España

C/ Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid

Contact Person

Dynamic Science S.L. - Clinical Trials Department

0034 91 4561105

0034 91 4561126

ensayosclinicos@dynasolutions.com

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc|

Sites

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

Burgos

BURGOS

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE

Albacete

ALBACETE

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

STA. CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Santa Cruz de Tenerife

STA. CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Coruña, A

CORUÑA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA

Pontevedra

PONTEVEDRA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**COMPLEXO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE SANTIAGO**

Santiago de Compostela

CORUÑA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**COMPLEXO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE VIGO**

Vigo

PONTEVEDRA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Madrid

MADRID

Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALLADOLID**

Valladolid

VALLADOLID

Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
LOZANO BLESA**

Zaragoza

ZARAGOZA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL DE BASURTO

Bilbao

VIZCAYA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Galdakao

VIZCAYA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Alicante/Alacant

ALICANTE

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCIA

Cartagena

MURCIA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCÁNTARA

Cáceres

CÁCERES

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA

Girona

GERONA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA

Tarragona

TARRAGONA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA
(SEDE TXAGORRITXU)**

Vitoria-Gasteiz

ALAVA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
CRUCES**

Barakaldo

VIZCAYA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

Jaén

JAÉN

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
DONOSTIA-DONOSTIA
UNIBERTSITATE OSPITALEA**

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET
ALEIXANDRE**

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ**

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO LUCUS
AUGUSTI**

Lugo

LUGO

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS

Almería

ALMERÍA

Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

Active (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

not initialized (29/07/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medication

Pevonedistat

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Pevonedistat|

Experimental

No results