

To determine the safety, clinical efficacy, and effect of azacitidine on the body, within the body and interactions within the body in children and young adults with newly diagnosed advanced Myelodysplastic Syndromes or Juvenile myelomonocytic leukemia before transplantation of the bone marrow and blood. At the end of the study, the data will be compared to data from an older study of patients with the same diseases.

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Infants and preschool
Gender	Phases	Participants
	Phase II	55

Information

Identifier

2014-002388-13

Investigated Disease

JMML is a chronic cancer of blood affecting children whereby liver and spleen enlarges due to abnormal growth of bone marrow. MDS is a disorder whereby bone marrow produces fewer/immature blood cells

Scientific Title

A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and activity of azacitidine and to compare azacitidine to historical controls in pediatric subjects with newly diagnosed advanced myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia before hematopoietic stem cell transplantation.

Summary

This study will test how well azacitidine works in newly diagnosed children and adolescents with Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) prior to having a stem cell transplantation, which is a procedure where healthy stem cells are donated by someone else. Pharmacokinetic data will also be collected to verify how well the body tolerates these drugs, and what the body does to the drug.

Main Objective

The primary objective is to assess the treatment effect on response rate (MDS: CR, PR, or marrow CR; JMML: either cCR or cPR) at Cycle 3 Day 28 and to compare against standard therapy using a matched-pairs analysis with historical data.

Primary Endpoints

MDS: Proportion of subjects with CR, PR or marrow CR according to modified criteria based on Table 3 in Cheson 2006, adapted to pediatric reference values at 3 months (Cycle 3, Day 28). Response must be sustained for at least 4 weeks either in the 4-week period preceding or succeeding Cycle 3 Day 28 (ie, sustained over the period Cycle 2 Day 28 to Cycle 3 Day 28, or Cycle 3 Day 28 to Cycle 4 Day 28).

JMML: Proportion of subjects with sustained cCR or cPR according to the International JMML response criteria in Niemeyer 2015 at 3 months (Cycle 3, Day 28). Response must be sustained for at least 4 weeks either in the 4-week period preceding or succeeding Cycle 3 Day 28 (ie, sustained over the period Cycle 2 Day 28 to Cycle 3 Day 28, or Cycle 3 Day 28 to Cycle 4 Day 28).

Temporary moments of secondary assessment

MDS:

Response will be evaluated on Day 1 of Cycles 2 and 3, Day 28 of Cycle 3, if there is a suspected disease progression after Cycle 3 Day 28, Day 28 of Cycle 6 (if applicable), and pre-HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplantation , transplant of cells)

JMML:

Response will be evaluated on Day 1 of Cycles 2 and 3, Day 28 of Cycle 3, if there is a suspected disease progression after Cycle 3 Day 28, Day 28 of Cycle 6 (if applicable), and pre-HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplantation , transplant of cells)

Secondary Objective

The secondary objectives are to further evaluate safety, efficacy, pharmacodynamics (PD), and pharmacokinetics (PK) of azacitidine in this subject population.

Secondary Endpoints

- 1.Cytogenetic Response for MDS subjects
- 2.Cytogenetic and Molecular Response for JMML subjects
- 3.Duration of response (DoR)
4. Time to response (TTR)
- 5.Time to progression (TTP)
- 6.Leukemia free survival (LFS)
- 7.Overall survival (OS)
- 8.Deoxyribonucleic acid methylation status in BM on Days 1 and 15 of Cycle 1, Day 28 of Cycle 3, pre-HSCT, and at the time of relapse/progression
- 9.Percentage of subjects undergoing HSCT
- 10.Time to first HSCT
- 11.Safety defined by frequency and severity of treatment emergent AEs
- 12.Pharmacokinetics (PK)

Temporary moments of secondary assessment

- 1,2.C1D1,C2D1,C3D1,D28 if there is suspected disease progression after C3D28,C6D28 (if applicable)&pre-HSCT(only if >21 days since the last BM aspirate)in order to evaluate response to treatment
- 3.1st observed response until either disease progression/any cause of death
- 4.1st study dose day until a response.
- 5.1st study dose day until either disease progression/death due to progression
- 6,7,9,10.during follow-up period
- 8.C1D1,C1D15,C3D28, at time of relapse/disease progression&pre-HSCT for extraction of DNA
- 11.during the course of study

12.C1D5,D6 Prior to dosing,C1D7 prior to dosing,postdose 5mins(IV use azacitidine application) or 15mins postdose(SC use),postdose 30mins, 1hr, 2hrs, 4hrs, 6hrs IV and SC use.

Criteria of inclusion

MDS: 1. Patient has newly diagnosed advanced primary or secondary MDS with an amount of immature cells in blood or bone marrow or chromosomal abnormality linked to secondary MDS. Blood or bone marrow samples confirming diagnosis within 14 days prior to ICF as for the MDS.

JMML: 1. Patient has newly diagnosed JMML, with samples from blood and bone marrow confirming diagnosis within the 14 days prior to informed consent/informed assent signature, with specific alteration in genes (which carry the information that determines a person characteristics) in the body Both MDS and JMML: 2.Patient has a Lansky play score/ Karnofsky performance status at least equal to 60

3.Patient has a normal renal function and a normal liver function.

4.Subjects should be between 1 month to less than 18 years at time of signing ICF/ IAF

Criteria of exclusion

MDS exclusions:

1.Patient has an illness caused by 'genetic defects' (which cause abnormalities in the information that determine a person's characteristics). 2.Patient has inherited disease that cause bone marrow (the soft tissue inside of the bone) failures. JMML Exclusion: 1.Patient has a specific deviation in so called Germline.

Both: 1.Patient has any other organ dysfunction that will interfere with the administration of the therapy according to this protocol.

2.Hypersensitivity to azacitidine

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
22/12/2014	04/05/2016	No aportado	03/05/2017

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 New Jersey

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+34 91 422 9000

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Centers

Active	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA
	MURCIA
	MURCIA
	Hemato-Oncología

Active	HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU
	ESPLUGUES DE LLOBREGAT
	BARCELONA
	Servei d'Hematologia

Active	HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS
	MADRID
	MADRID
	Hemato-Oncología Pediátrica

Medication

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable

Polvo para suspensión inyectable

Active Principles: AZACITIDINA|

Orphan

Experimental

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable

Polvo para solución para perfusión

Active Principles: AZACITIDINA|

Orphan

Experimental

Para determinar la seguridad, eficacia clínica, y el efecto de azacitidina en el cuerpo, dentro del cuerpo y las interacciones dentro del cuerpo en niños y jóvenes adultos con nuevo diagnóstico de síndromes mielodisplásicos avanzados o leucemia mielomonocítica juvenil antes del trasplante de médula ósea y sangre. Al final del estudio, los datos serán comparados con los datos de un estudio anterior de pacientes con las mismas enfermedades.

Estado Reclutando	Tipo Participantes Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Lactantes y preescolar
Género	Fases Fase II	Participantes 55

Información

Identificador

2014-002388-13

Enfermedad investigada

LMMJ es cáncer crónico de sangre que afecta a niños por el que hígado y bazo se agrandan por crecimiento anormal de médula ósea.SMD es trastorno por el que médula ósea produce menos/inmaduros glóbulos

Título Científico

Estudio de fase 2, multicéntrico, abierto para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y actividad de azacitidina y para comparar azacitidina con los controles históricos en sujetos pediátricos con nuevo diagnóstico de síndrome mielodisplásico avanzado o leucemia mielomonocítica juvenil antes de trasplante de células madre hematopoyéticas

Justificación

Este estudio evaluará como funciona azacitidina en niños y adolescentes recién diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) antes de someterse a un trasplante de células madre, que es un procedimiento en el que las células madre sanas son donadas por otra persona. Los datos farmacocinéticos también se recogen para verificar como tolera el cuerpo estos medicamentos, y lo que hace el cuerpo al medicamento.

Objetivo Principal

El objetivo principal consiste en evaluar el efecto del tratamiento sobre la tasa de respuesta (SMD: remisión completa [RC], remisión parcial [RP] o RC en médula ósea; LMMJ: remisión completa clínica [RCc] o remisión parcial clínica [RPc]) el día 28 del ciclo 3 y en compararlo con el tratamiento convencional mediante un análisis por parejas de datos históricos.

Variables de Evaluación Primaria

Tasa de respuesta el día 28 del ciclo 3

-SMD: proporción de sujetos con RC, RP o RC en médula ósea con arreglo a los criterios modificados recogidos en la tabla 3 del artículo de Cheson 2006, adaptados a valores de referencia pediátricos, al cabo de 3 meses (día 28 del ciclo 2). La respuesta deberá mantenerse durante al menos 4 semanas en el período de 4 semanas que preceda o suceda al día 28 del ciclo 3 (es decir, mantenida durante el período comprendido entre el día 28 del ciclo 2 y el día 28 del ciclo 3 o entre el día 28 del ciclo 3 y el día 28 del ciclo 4).

-LMMJ: proporción de sujetos con RCc o RPc mantenida con arreglo a los criterios internacionales de respuesta de la LMMJ (Niemeyer 2015) al cabo de 3 meses (día 28 del ciclo 2). La respuesta deberá mantenerse durante al menos 4 semanas en el período de 4 semanas que preceda o suceda al día 28 del ciclo 3 (es decir, mantenida durante el período comprendido entre el día 28 del ciclo 2 y el día 28 del ciclo 3 o entre el día 28 del ciclo 3 y el día 28 del ciclo 4).

Momentos temporales de evaluación primaria

MDS:

La respuesta será evaluada en el día 1 de los ciclos 2 y 3, el día 28 del ciclo 3, si hay una progresión de la enfermedad sospechada después de Ciclo 3 Día 28, Día 28 del Ciclo 6 (si procede), y pre-TCMH (trasplante de células madre hematopoyéticas, trasplante de células)

LMMJ:

La respuesta será evaluada en el día 1 de los ciclos 2 y 3, el día 28 del ciclo 3, si hay una progresión de la enfermedad sospechada después de Ciclo 3 Día 28, Día 28 del Ciclo 6 (si procede), y pre-TCMH (trasplante de células madre hematopoyéticas, trasplante de células)

Objetivo Secundario

El objetivo secundario consiste en evaluar mejor la seguridad, eficacia, farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) de azacitidina en esta población de sujetos.

Variables de Evaluación Secundaria

- 1 Respuesta citogenética en los sujetos con SMD; 2 Respuesta citogenética y molecular en los sujetos con LMMJ.
- 3 Duración de la respuesta (DR).
- 4 Tiempo hasta la respuesta (THR).
- 5 Tiempo hasta la progresión (THP).
- 6 Supervivencia sin leucemia (SSL).
- 7 Supervivencia global (SG).
- 8 Estado de metilación del ADN en MO los días 1 y 15 del ciclo 1, el día 28 del ciclo 3, antes del TCMH y en el momento de la recidiva o progresión.
- 9 Porcentaje de sujetos que se sometan a un TCMH.
- 10 Tiempo hasta el primer TCMH.
- 11 Seguridad definida por la frecuencia e intensidad de los AA surgidos durante el tratamiento.
- 12 Farmacocinética (FC).

Momentos temporales de evaluación secundaria

1,2.C1D1, C2D1, C3D1, D28 si hay sospecha de progresión de enfermedad después de C3D28,C6D28(si procede) y pre-TCMH(sólo si > 21 días desde último aspirado de MO)con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento 3.Primer respuesta observada hasta progresión de enfermedad/cualquier causa de muerte 4.Primer día de dosis estudio hasta respuesta. 5.Primer día de dosis estudio hasta progresión de enfermedad/muerte por progresión 6,7,9,10.durante periodo de seguimiento 8.C1D1, C1D15, C3D28, en momento de recaída/progresión de enfermedad y pre-TCMH para extracción de ADN 11.durante curso de estudio 12.C1D5, D6 Antes de dosis, C1D7 antes de dosis, 5 min después de dosis (azacitidina IV) o 15 min después de dosis (SC), después de dosis 30 minutos, 1h, 2hrs,4hrs, 6hrs IV y uso SC.

Criterios de Inclusión

SMD:

1.Nuevo diagnóstico de SMD primario o secundario avanzado con una cantidad de células inmaduras en sangre o médula ósea o anomalía cromosómica ligada a SMD secundario, con análisis de SP y MO que confirmen el diagnóstico en los 14 días previos a la firma del consentimiento informado

LMMJ:

1.Nuevo diagnóstico de LMMJ, con análisis de SP y MO que confirmen el diagnóstico en los 14 días previos a la firma del consentimiento informado, con alteración específica en los genes (que llevan la información que determina las características de una persona) en el cuerpo

Para SMD y LMMJ:

2. Puntuación de juego de Lansky o estado funcional de Karnofsky mayor o igual a 60

3. Pacientes con función hepática y renal normal

4. Pacientes de edad comprendida entre 1 mes y menos de 18 años en el momento de otorgar el consentimiento o asentimiento informado

Criterios de Exclusión

SMD:

1.Paciente con una enfermedad causada por "defectos genéticos" (que causan anomalías en la información que determina las características de una persona). 2. Paciente que ha heredado la enfermedad que causa los fracasos de la médula ósea (el tejido blando del interior de los huesos).

LMMJ:

1. Pacientes con una desviación específica en la llamada línea germinal

Ambos:

1. Cualquier otra disfunción orgánica que interfiera en la administración del tratamiento conforme a este protocolo

2. Alergia a azacitidina

Calendario

Autorización

22/12/2014

Inicio de Ensayo

04/05/2016

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

03/05/2017

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 New Jersey

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+34 91 422 9000

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Centros

Activo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

MURCIA

MURCIA

Hemato-Oncología

Activo

HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU

ESPLUGUES DE LLOBREGAT

BARCELONA

Servei d'Hematologia

Activo

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

MADRID

MADRID

Hemato-Oncología Pediátrica

Medicamentos

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable

Polvo para suspensión inyectable

Principios Activos: AZACITIDINA|

Huérfano

Experimental

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable

Polvo para solución para perfusión

Principios Activos: AZACITIDINA|

Huérfano

Experimental