

A Phase II study to investigate the effect of discontinuation of Dasatinib treatment in CP-CML patients with stable CMR.

State	Type participants	Age Ranges
Not Initialize	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase II	79

Information

Identifier

2012-001421-27

Investigated Disease

Patients affected by Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia treated by dasatinib and with stable complete molecular response

Scientific Title

Open-Label Single Arm Phase 2 Study Evaluating Dasatinib Therapy Discontinuation In Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) With Stable Complete Molecular Response (CMR) DASFREE

Summary

Not provided

Main Objective

The primary objective of this study is to assess the rate of major molecular response (MMR), defined as BCR-ABL transcripts $<0.1\%$ on International Scale (IS) at 12 months after dasatinib discontinuation in patients who have maintained MMR without re-starting dasatinib treatment

Primary Endpoints

The primary efficacy endpoint, the MMR rate at 12 months, is the proportion of enrolled subjects who maintain MMR 12 months after dasatinib discontinuation compared with the enrolled subjects in the study

Temporary moments of secondary assessment

12 months after dasatinib discontinuation

Secondary Objective

The secondary objectives of this study include assessment of the following: - event-free survival (EFS) (defined as no molecular relapse including no loss of MMR) at 12 months after dasatinib discontinuation; - relapse-free survival (RFS) at 6, 12, 18, 24 months and every 6 months thereafter; - BCR-ABL kinetics in those patients who experience intermittent loss of CMR (MR4.5) ("blips" but no loss of MMR); - assessment of BCR-ABL kinetics in patients who are in CMR (MR4.5) or less when transcript levels are still measurable; - rate of transformation to accelerated phase/blast crisis (AP/BC); - overall survival

Secondary Endpoints

The secondary efficacy endpoints include:

- event-free survival at 12 months after dasatinib discontinuation
- relapse-free survival at 6, 12, 18, 24 months and every 6 months thereafter after dasatinib discontinuation
- assessment of BCR-ABL kinetics for subjects who experience loss of CMR but not MMR
- assessment of BCR-ABL kinetics in subjects in CMR with measurable levels
- the rate of transformation to AP/BC, and overall survival

Temporary moments of secondary assessment

- event-free survival at 12 months after dasatinib discontinuation
- relapse-free survival at 6,12, 18, 24 months and every 6 months thereafter after dasatinib discontinuation

Criteria of inclusion

- Signed Written Informed Consent
- Patients diagnosed with CP-CML, on treatment with dasatinib for a minimum of 2 years at the time of enrollment and in dasatinib-induced complete molecular remission (defined as $\leq 0.0032\%$ or ≤ 4.5 log reduction of BCR-ABL transcript as determined by local standards) ongoing for at least 1 year prior to study entry
- Patients are eligible for the screening assessment from the central lab if they have been in stable dasatinib induced CMR for a minimum of nine months, documented by at least three assessments, conducted 2 - 6.5 months apart, at a local lab. The first screening assessment conducted at the central lab will be repeated after three months, if the first assessment confirms CMR (MR 4.5). Patients are eligible for enrollment if both assessments from the central lab confirm MR4.5. For any patient not eligible for enrollment on the basis of a central laboratory test that does not confirm CMR, rescreening is allowed 9 months after (or longer) from the last central lab screening failure. These patients must have documented stable CMR at the local lab, and must meet all other criteria, before rescreening
- Subjects who have received dasatinib beyond first or second line treatment and meet other enrollment criteria are eligible for the study provided prior TKIs were discontinued due to intolerance or lack efficacy, although only one instance of lack of efficacy to TKI is allowed
- ECOG PS of 0-1

- Life expectancy of > 1 year
- Adequate renal function defined as serum creatinine \leq 3.0 times the institutional ULN
- Adequate hepatic function defined as: total bilirubin \leq 3.0 times the institutional ULN; alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) \leq .5 times the institutional upper limit of normal (ULN). In cases where the patient needs to restart dasatinib therapy, caution will be used in case of hepatic impairment
- Serum Na, K, Mg, and total serum Ca or ionized Ca levels must be greater than or equal to the institutional lower limit of normal. Patients with low K, Mg levels, total serum Ca and/or ionized Ca may be repleted to allow for protocol entry. Rescreening is permitted in the event of temporary biochemical abnormalities.
- Men and women \geq 18
- Women must have a negative serum or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of HCG) within 24 hours prior to the restart of study drug
- Women must not be breastfeeding
- WOCBP must agree to follow instructions for method(s) of contraception at the restart of treatment with drug and for the duration treatment plus 30 days (duration of ovulatory cycle) for a total of 30 days post-treatment completion
- Men who are sexually active with WOCBP agree to follow instructions for method(s) of contraception for 90 days after study entry (withdrawal of dasatinib), at restart of study drug (dasatinib) and for the duration of treatment with study drug (dasatinib) plus 90 days (duration of sperm turnover) for a total of 90 days post-treatment completion
- Investigators shall counsel WOCBP and male subjects who are sexually active with WOCBP on the importance of pregnancy prevention and the implications of an unexpected pregnancy. Investigators shall advise WOCBP and male subjects who are sexually active with WOCBP on the use of highly effective methods of contraception

Criteria of exclusion

- Patients who have not achieved 1-log reduction in BCR-ABL transcript levels compared to baseline as determined by local standards or $>$ 10% IS documented at 3.0-6.5 months since the initial start of dasatinib therapy
- Patients who have previously undergone hematopoietic stem cell transplantation (SCT) or who are scheduled for SCT
- Previous diagnosis of CML accelerated phase or blast crisis
- Prior or concurrent malignancy, except the following:
 - i) Curatively treated basal cell or squamous cell skin cancer
 - ii) Cervical carcinoma in situ
 - iii) Adequately treated Stage I or II cancer from which the subject is currently in complete remission
 - iv) Any other cancer from which the subject has been disease free for 3 years
- A serious uncontrolled medical disorder or active infection that would impair the ability of the subject to receive protocol therapy in case reinstitution of dasatinib is needed
- Uncontrolled or significant cardiovascular disease, including any of the following:
 - i. Not Applicable per Amendment 02

- ii. Diagnosed or suspected congenital long QT syndrome
 - iii. Any history of clinically significant ventricular arrhythmias
 - iv. Prolonged QTc interval on pre-entry electrocardiogram that is considered clinically significant according to investigator's criteria
 - v. Any history of second- or third-degree heart block (may be eligible if the subject currently has a pacemaker)
 - Subjects with prior history of pericardial effusion or pleural effusion that required thoracentesis are excluded. Subjects with prior history of pericardial or pleural effusion that was clinically manageable and a maintained CMR for ? 1 year on a stable dose of dasatinib are allowed
 - History of significant bleeding disorder unrelated to CML, including
 - i. Diagnosed congenital bleeding disorders (e.g., von Willebrand's disease)
 - ii. Diagnosed acquired bleeding disorder within one year (e.g., acquired anti-factor VIII antibodies)
 - Subjects with known hypersensitivity to excipients of dasatinib tablets (Tablet core: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium; hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate; Film-coating: hypromellose titanium dioxide macrogol 400)
 - Patients who are pregnant or breastfeeding or likely to become pregnant
 - Men whose partner is unwilling or unable to avoid pregnancy
 - Patients with a history of non-compliance to CML treatment and monitoring requirements
 - Prisoners or subjects who are involuntarily incarcerated
 - Subjects who are compulsorily detained for treatment of either a psychiatric or physical (eg, infectious disease) illness
- Additional Criteria for Patients Eligible to Re-start Dasatinib - Any patient who has lost MMR and is eligible for re-starting dasatinib therapy must not have developed a condition that precludes dasatinib use, e.g., pulmonary arterial hypertension. Such a subject will be dropped from treatment with dasatinib and treated according to the investigator's choice.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
29/08/2013	No aportado	No aportado	16/06/2016

Sponsor

Bristol-Myers Squibb International Corporation Bélgica

Chaussée de La Hulpe 185 1170 Brussels

Contact Person

Bristol-Myers Squibb International Corporation - EU Start Up Department

clinical.trials@bms.com

Monetary support: Bristol-Myers Squibb International Corporation|

Centers

Inactive	COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN
	PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS)
	LAS PALMAS
	Hematology

Inactive	HOSPITAL GENERAL
	MÁLAGA
	MALAGA
	Hematology

Inactive	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
	MADRID
	MADRID
	Hematology

Inactive	HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS
	OVIEDO
	ASTURIAS
	Hematology

Medication

Sprycel 100 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: DASATINIB|

Orphan

Experimental

Sprycel 140 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: DASATINIB|

Orphan

Experimental

Sprycel 80 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: DASATINIB|

Orphan

Experimental

Sprycel 50 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: DASATINIB|

Orphan

Experimental

Sprycel 20 mg

Comprimido recubierto con película

Active Principles: DASATINIB|

Orphan

Experimental

Estudio de fase II para investigar los efectos de la discontinuación del tratamiento con Dasatinib en pacientes LMC-FC con RMC estable.

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase II	79

Información

Identificador

2012-001421-27

Enfermedad investigada

Pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con dasatinib y con respuesta molecular completa estable.

Título Científico

Ensayo en fase II sin enmascaramiento, con un solo grupo, para evaluar la interrupción del tratamiento con dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) con respuesta molecular completa (RMC) estable DASFREE

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

el objetivo principal de este ensayo es evaluar la tasa de respuesta molecular mayor (RMM), que se define como transcritos de BCR-ABL < 0,1 % en la escala internacional (EI) a los 12 meses de la interrupción de dasatinib en pacientes que han mantenido la RMM sin reiniciar el tratamiento con dasatinib.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

La principal variable de eficacia, la tasa de RMM a los 12 meses, es la proporción de pacientes reclutados que mantienen la RMM 12 meses después de la interrupción de la administración de dasatinib en relación con el total de pacientes reclutados en el ensayo.

Momentos temporales de evaluación primaria

12 meses tras la discontinuación del dasatinib

Objetivo Secundario

Los objetivos secundarios de este ensayo incluyen la evaluación de los siguientes parámetros: - la supervivencia sin acontecimientos (SSA) (definida como la ausencia de recaída molecular y sin pérdida de RMM) a los 12 meses de la interrupción de dasatinib; - la supervivencia sin recaídas (SSR) a los 6,12, 18, 24 meses y cada 6 meses a partir de entonces; - la cinética de BCR-ABL en aquellos pacientes que experimentan pérdida intermitente de la RMC (RM4,5) (¿elevaciones transitorias? pero no pérdida de RMM); - evaluación de la cinética de BCR-ABL en los pacientes en RMC (RM4,5) o menor cuando los niveles de transcritos son todavía medibles; - tasa de transformación a fase acelerada/crisis hemoblástica (FA/CH); - la supervivencia global.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Las variables de eficacia secundarias incluyen:

- la supervivencia sin acontecimientos a los 12 meses de la interrupción de la administración de dasatinib;
- la supervivencia sin recaídas a los 6,12, 18, 24 meses y, posteriormente, cada 6 meses después de la interrupción de la administración de dasatinib;
- la evaluación de la cinética de BCR-ABL para los pacientes que experimentan pérdida de la RMC pero no de la RMM;
- la evaluación de la cinética de BCR-ABL en pacientes en RMC con niveles mensurables;
- la tasa de transformación a FA/CH y la supervivencia global.

Momentos temporales de evaluación secundaria

- supervivencia sin acontecimientos a los 12 meses de la interrupción de la administración de dasatinib;
- supervivencia sin recaídas a los 6,12, 18, 24 meses y, posteriormente, cada 6 meses después de la interrupción de la administración de dasatinib;

Criterios de Inclusión

- Firma de Consentimiento Informado por escrito.
- Pacientes diagnosticados con LMC-FC, en tratamiento con dasatinib un mínimo de 2 años en el reclutamiento, y con remisión molecular completa inducida por dasatinib (donde la RMC se define como una reducción $\leq 0,0032$ % o de log $\geq 4,5$ de los transcritos de BCR-ABL según lo determinado por las normas locales) continua de al menos 1 año antes de su inclusión en el ensayo.
- Los pacientes son elegibles para la evaluación de preselección por parte del lab. central si presentan una RMC inducida por dasatinib estable de una duración mínima de 9 meses, documentada por al menos 3 evaluaciones separadas por intervalos de entre 2 y 6,5 meses y realizadas en un lab. local. Si la primera evaluación confirma la RMC (RM 4,5), la primera evaluación de preselección realizada en el lab. central se repetirá a los tres meses. En el caso de los pacientes no elegibles para ser reclutados según las pruebas de un lab. central que no confirmen la RMC, se permite una segunda selección 9 meses (o más) después del último fracaso de selección en el lab. central. Estos pacientes tienen que documentar una RMC estable en el lab. local y tienen que cumplir con los otros criterios de inclusión antes de la segunda fase de selección
- Los sujetos que hayan recibido dasatinib más allá del tratamiento de primera o de segunda línea y que cumplan los otros criterios de inclusión son ahora elegibles para el estudio, siempre y cuando interrumpieran el tratamiento de los inhibidores de la cinasa de la tirosina (ICT) debido a la intolerancia o a la falta de eficacia (aunque solo se permite un caso por falta de eficacia de los ICT).
- Categoría funcional ECOG de 0-1 - Esperanza de vida > 1 año
- Función renal adecuada, definida como creatinina sérica ≤ 3 veces el LSN establecido

- Función hepática adecuada, definida como bilirrubina ≤ 3 veces el LSN total establecido; alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≤ 5 veces el LSN establecido. En aquellos casos en los que el paciente necesite reanudar el tratamiento con dasatinib, se tomarán precauciones especiales si existen alteraciones hepáticas.
- Las concentraciones séricas de Na, K, Mg, y la concentración sérica total de Ca o los niveles de Ca ionizado deben ser superiores o iguales al límite inferior de las concentraciones normales establecidas. Si el paciente presenta niveles bajos de K, Mg, Ca total en suero o Ca ionizado, es posible que se le niegue el ingreso en el protocolo hasta que dichos niveles se hayan corregido. Se le permitirá ser seleccionado de nuevo en caso de que se tratara de anomalías bioquímicas temporales
- Hombres y mujeres ≥ 18 años.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante todo el ensayo (es decir, tanto durante los períodos de interrupción de la administración de dasatinib como durante su reinicio). - Las mujeres deben obtener resultados negativos en las pruebas de embarazo en suero u orina (sensibilidad mínima de 25 UI/l o unidades equivalentes de hCG) realizadas como máx. 72 horas antes de su incorporación al ensayo, en cada visita del ensayo y 72 horas antes de la reiniciación de la administración de dasatinib.
- Las mujeres no deben hallarse en período de lactancia.
- Los hombres que mantienen relaciones sexuales con MEF deben usar un método anticonceptivo con una tasa de fracaso inferior al 1 % al año. - Las mujeres que no están en edad fértil (es decir, que son posmenopáusicas o quirúrgicamente estériles ?consulte la definición de MEF en el Apartado 3.3.3?) y los hombres con azoospermia no necesitan utilizar métodos anticonceptivos.

Criterios de Exclusión

- Ausencia de reducción de log 1 en los niveles de transcritos de BCR-ABL en comparación con el valor inicial, determinado por las normas locales, o superior o igual al 10 % en la escala internacional a los 3 meses desde el inicio del tratamiento con dasatinib - Pacientes que sometidos previamente a trasplante de células precursoras (TCP) hematopoyéticas o que tengan un TCP programado.
- Diagnóstico previo de fase acelerada o crisis hemoblástica de la LMC.
- Enfermedad cancerosa anterior o concomitante, excepto las siguientes:
 - i) Carcinoma basocelular o espinocelular en tratamiento curativo
 - ii) Carcinoma cervicouterino localizado
 - iii) Cáncer en estadio I o II tratado adecuadamente, del cual el paciente se halla actualmente en remisión completa
 - iv) Cualquier otro tipo de cáncer del cual el paciente esté curado desde hace 3 años
- Cualquier trastorno médico grave no controlado o infección activa que pueda afectar la capacidad del paciente para recibir el tratamiento del protocolo en caso de que se necesite reanudar el tratamiento con dasatinib
- Cualquier enfermedad cardiovascular significativa o no controlada, incluidas las siguientes:
 - i. No procede para la enmienda 02.
 - ii. Diagnóstico o sospecha de síndrome de QT largo congénito
 - iii. Cualquier antecedente de arritmias ventriculares clínicamente significativas
 - iv. Intervalo QTc prolongado en el electrocardiograma realizado antes de la inscripción que se considera clínicamente significativo de acuerdo con los criterios del investigador.
 - v. Antecedentes de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (el paciente puede ser elegible si actualmente lleva un marcapasos)
- Los pacientes con antecedentes previos de derrame pericárdico o de derrame pleural que requirieron toracocentesis están excluidos. Los pacientes con antecedentes previos de derrame pericárdico o de derrame pleural que se pudo tratar clínicamente y que presentaban una RMC mantenida durante ≥ 1 año tomando una dosis continua de dasatinib son elegibles.
- Antecedentes de trastorno hemorrágico significativo no relacionado con la LMC, incluidos
 - i. Trastornos hemorrágicos congénitos diagnosticados (por ejemplo, la enfermedad de von Willebrand)
 - ii. Trastorno hemorrágico adquirido diagnosticado durante el año precedente (por ejemplo, anticuerpos antifactor VIII adquiridos)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los excipientes de los comprimidos de dasatinib (núcleo del comprimido: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio; recubrimiento: hipromelosa dióxido de titanio macrogol 400).
- Pacientes con antecedentes de incumplimiento con los requisitos de tratamiento y seguimiento de la LMC

- Pacientes embarazadas o en lactación, o que es probable que se queden embarazadas
- Hombres cuya pareja no está dispuesta o no puede evitar el embarazo
- Reclusos o pacientes encarcelados involuntariamente
- Pacientes internados forzosamente para recibir tratamiento para algún trastorno psiquiátrico o físico (por ejemplo, enfermedades infecciosas)
- Criterios adicionales de elegibilidad de los pacientes para reanudar el tratamiento con dasatinib. Cualquier paciente que haya perdido la RMM y que sea elegible para reanudar el tratamiento con dasatinib no debe haber contraído una enfermedad que impida el uso de dasatinib, como la hipertensión arterial pulmonar. Dicho sujeto será excluido del tratamiento con dasatinib y se le tratará a criterio del investigador.

Calendario

Autorización 29/08/2013	Inicio de Ensayo No aportado	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 16/06/2016
-----------------------------------	--	-------------------------------------	---

Promotor

Bristol-Myers Squibb International Corporation Bélgica

Chaussée de La Hulpe 185 1170 Brussels

Contact Person

Bristol-Myers Squibb International Corporation - EU Start Up Department

clinical.trials@bms.com

Monetary support: Bristol-Myers Squibb International Corporation|

Centros

InactivoCOMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS)

LAS PALMAS

Hematology

Inactivo

HOSPITAL GENERAL

MÁLAGA

MALAGA

Hematology

Inactivo

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Hematology

InactivoHOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE
ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Hematology

Medicamentos

Sprycel 100 mg

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: DASATINIB|

Huérfano**Experimental**

Sprycel 140 mg

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: DASATINIB|

Huérfano**Experimental**

Sprycel 80 mg

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: DASATINIB|

Huérfano**Experimental**

Sprycel 50 mg

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: DASATINIB|

Huérfano**Experimental**

Sprycel 20 mg

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: DASATINIB|

Huérfano**Experimental**



REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identificador
Autorización
Estado

2012-001421-27
29/08/2013
No iniciado

Página 12 de 12