

A Safety and Efficacy Study of DACOGEN in Sequential Administration With Cytarabine in Children With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Teens , Children , Infants and preschool
Gender	Phases	Participants
	Phase I , Phase II	33

Information

Identifier

2013-000390-70

Investigated Disease

Cancer of White Blood Cells

Scientific Title

Phase 1-2 Safety and Efficacy Study of DACOGEN in Sequential Administration With Cytarabine in Children With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.

Summary

The purpose of this study is to examine the safety and efficacy of decitabine in sequential administration with cytarabine in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML).

This is an open-label (identity of assigned study drug will be known) study to evaluate safety, efficacy, and pharmacokinetics (study of what the body does to a drug). The study will determine the maximum tolerated dose of cytarabine that can be given following decitabine (Phase 1) and the response rate to this combination (Phase 2). Participants may enter a continuation phase of single agent-decitabine infusions for as long as such treatment would be considered beneficial. Serial pharmacokinetic samples will be collected and safety and efficacy will be monitored throughout the study.?

Main Objective

The primary objectives of the Phase 1 portion of Study DACOGENAML2004 are:

- to determine the maximum tolerable dose (MTD) of cytarabine (up to 2 g/m² per day x 5) that can be administered on Days 8-12 following treatment with DACOGEN 20 mg/m² per day on Days 1-5 of a 28-day cycle.
- to determine PK parameters including maximum plasma concentration (C_{max}), Area under the concentration x time curve (AUC), time to maximum plasma concentration (t_{max}), and clearance (Cl) of decitabine on Day 5 of Cycle 1.

The primary objective of the Phase 2 portion of Study DACOGENAML2004 is to determine the response rate (CR + CRi) in children with relapsed or refractory AML when treated with DACOGEN 20 mg/m² per day on Days 1-5 followed by cytarabine at the determined MTD on Days 8-12 for up to 4 cycles of treatment.

Primary Endpoints

Phase 1:

For the Phase 1 portion of the study the primary endpoint will be DLT in the determination of the MTD (up to 2 g/m² per day) of cytarabine given on Days 8 to 12 following the administration of DACOGEN at 20 mg/m² on Days 1 to 5. DLTs are defined as the following

? Hematological DLT will be defined as failure to recover to an absolute neutrophil count (ANC) of 0.5 x 10⁹/L (common terminology criteria for adverse events [CTCAE] Grade

3) and non-transfusion dependent platelet count of 25 x 10⁹/L (CTCAE Grade 3) due to documented bone marrow aplasia/hypoplasia (malignant infiltration or other cause excluded), by Day 42. Bone marrow aplasia/hypoplasia is defined as overall marrow cellularity less than 25%.

? Non-hematological DLT is defined as: any Grade ?3 toxicity possibly, probably or definitely related to study drug that persists for >5 days; any Grade 2 toxicity that persists for >7 days and that is intolerable to the patient.

Phase 2:

In the Phase 2 portion of this study the primary end point will be the CR +CRi rate as determined using IWG criteria. The response status of each patient will be determined prior to each cycle of DACOGEN + cytarabine after the first cycle. The best response up to 4 cycles of DACOGEN + cytarabine for each subject will be used to determine the rate of CR + CRi.

Please refer to Page 40 & 41 of Protocol.

Temporary moments of secondary assessment

Up to 4 cycles of treatment.

Secondary Objective

The secondary objectives are to evaluate the safety profile of DACOGEN 20 mg/m² per day administered on Days 1 to 5 followed by cytarabine on Days 8 to 12 for up to 4 cycles of therapy and to describe the duration of CR + CRi and evaluate the overall response (CR + CRi + PR) to treatment.

Secondary Endpoints

? Safety profile of DACOGEN 20 mg/m² per day on Days 1-5 followed by cytarabine Days 8-12 for up to 4 cycles of therapy.

? Duration of CR + CRi

? Overall response (CR + CRi + PR)

? Event-free survival (EFS), defined as the time from first dose of study drug to relapse from CR, death, or second malignancy for subjects who achieve CR; subjects who do not achieve CR will be considered to have an event on the day of the first dose of study drug. Other alternative EFS definitions may be considered.

? Overall survival

? To determine the PK profile of DACOGEN in children with AML

Other Secondary Endpoints:

? To explore pharmacodynamic effects of DACOGEN with respect to DNA hypomethylation status and gene expression

? To explore predictive markers for response to DACOGEN.

? Levels of DACOGEN in the CSF if samples are collected as part of other required medical care.

Temporary moments of secondary assessment

Time of progression/relapse, withdrawal, or death, for up to 3 years after last participant enrolment.

Criteria of inclusion

Histological diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) according to the World Health Organization (WHO) classification - Diagnosis of AML which has relapsed or is refractory to standard of care and no curative therapy exists - Karnofsky or Lansky score of at least 50 - Must be recovered from acute toxicity of any prior treatment - Must have adequate organ function according to protocol-defined criteria - Agrees to protocol-defined use of effective contraception - Female participants of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test at Day 1 of Cycle 1 - Female participants must agree not to donate eggs (ova, oocytes) for the purposes of assisted reproduction - Male participants must not donate sperm during the study and for 3 months after receiving the last dose of study drug.

Criteria of exclusion

- Prior treatment with decitabine or azacitidine - Acute promyelocytic leukemia (M3 subtype in the French-American-British [FAB] classification system)
- CSN3 disease
- AML associated with congenital syndromes such as Down syndrome, Fanconi anemia, Bloom syndrome, Kostmann syndrome or Diamond-Blackfan anemia, or bone marrow failure associated with inherited syndromes - White blood cell count greater than 40,000 cells/mL - Known allergies, hypersensitivity, or intolerance to decitabine or cytarabine or their excipients - Contraindications to the use of cytarabine per local prescribing information or prior adverse reactions to cytarabine which would prevent further use
- Currently enrolled in the treatment phase of an interventional investigational study
- Female who is pregnant, or breast-feeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug (however, the period after which it becomes safe to become pregnant after the last dose of treatment is not known)
- Male who plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug - Any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the patient or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments - Any social or medical condition that in the investigator's opinion renders the participant unfit for study participation - History of hepatitis B surface antigen (HBsAg) or hepatitis C antibody (anti-HCV) positive, or other clinically active liver disease
- History of human immunodeficiency virus (HIV) antibody positive

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
01/08/2014	16/11/2014	No aportado	16/06/2016

Sponsor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag International NV - Clinical Registry Group

34 91 8062000

ClinicalTrialsEU@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Centers

Active	HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS
	MADRID
	MADRID
Servicio de Onco-Hematología	

Inactive	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
	VALENCIA
	VALENCIA
Servicio de Pediatria	

Active	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
	BARCELONA
	BARCELONA
Servicio Hematología y Oncología Pediátricas	

Medication

DACOGEN

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Active Principles: DECITABINE|

Orphan

Experimental

Estudio de seguridad y eficacia de DACOGEN en administración secuencial con citarabina en niños con leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar
Género	Fases Fase I , Fase II	Participantes 33

Información

Identificador

2013-000390-70

Enfermedad investigada

Cancer de globulos blancos

Título Científico

Estudio de fase I-II sobre la seguridad y la eficacia de DACOGEN en administración secuencial con citarabina en niños con leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento

Justificación

El propósito de este ensayo es examinar la seguridad y eficacia de decitabina en administración secuencial con citarabina en niños con leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento. Se trata de un ensayo abierto (la identidad de fármaco asignado se conocerá en todo momento) en el que se evaluará seguridad, eficacia y farmacocinética (estudio sobre qué hace el cuerpo con el fármaco). El estudio determinará el máximo de dosis tolerada de citarabina que puede ser administrada seguida de decitabina (Fase 1) y el grado de respuesta de esta combinación (Fase 2). Los participantes podrían entrar a continuación en una fase de infusión de un único agente-decitabiina, durante tanto tiempo como el tratamiento se considere beneficioso. Se tomarán una serie de muestras de farmacocinética para monitorizar la eficacia y seguridad a través del estudio.

Objetivo Principal

Los objetivos principales de la parte de fase I del estudio DACOGENAML2004 son los siguientes: -Determinar la dosis maxima tolerable (DMT) de citarabina (hasta 2 g/m² al día x 5) que puede administrarse en los días 8-12, despues del tratamiento con 20 mg/m² de DACOGEN al día en los días 1-5 de un ciclo de 28 días. -Determinar los parametros FC como la concentracion plasmatica maxima (Cmax), el area bajo la curva de concentracion-tiempo

(ABC), el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) y el aclaramiento (Acl) de decitabina el día 5 del ciclo 1. El objetivo principal de la parte de fase II del estudio DACOGENAML2004 consiste en determinar la tasa de respuesta (RC + RCi) en niños con LMA recidivante o resistente al tratamiento, cuando reciben 20 mg/m² de DACOGEN al día en los días 1-5, seguido de citarabina en la DMT determinada en los días 8-12, hasta un máximo de 4 ciclos de tratamiento.

Variables de Evaluación Primaria

Fase I:

En la parte de fase I del estudio, el criterio de valoración principal será la TLD en la determinación de la DMT (hasta 2 g/m² al día) de citarabina administrada en los días 8 a 12 tras la administración de 20 mg/m² de DACOGEN en los días 1 a 5. Las TLD se definen del modo siguiente:

?La TLD hematológica se define como la falta de recuperación del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) hasta un valor de $0,5 \times 10^9/l$ (grado 3 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos [CTCAA]) y un recuento de trombocitos no dependiente de transfusión de $25 \times 10^9/l$ (CTCAA grado 3) a causa de aplasia o hipoplasia medular documentada (se excluye la infiltración maligna o por otras causas) para el día 42. La aplasia o hipoplasia medular se define por una celularidad medular general inferior al 25 %.

?La TLD no hematológica se define por: cualquier toxicidad de grado ≥ 3 posible, probable o definitivamente relacionada con el fármaco del estudio con una duración >5 días o cualquier toxicidad de grado 2 con una duración >7 días intolerable para el paciente.

Fase 2

En la parte de fase II de este estudio, el criterio de valoración principal será la tasa de RC + RCi según lo determinado por los criterios del GIT. El estado de respuesta de cada paciente se determinará antes de cada ciclo de DACOGEN + citarabina después del primer ciclo. Se utilizará la mejor respuesta de hasta 4 ciclos de DACOGEN + citarabina de cada sujeto para determinar la tasa de RC + RCi.

Momentos temporales de evaluación primaria

Hasta 4 ciclos de tratamiento

Objetivo Secundario

Los objetivos secundarios consisten en evaluar el perfil de seguridad de 20 mg/m² de DACOGEN al día administrados en los días 1 a 5, seguidos de citarabina en los días 8 a 12 hasta un máximo de 4 ciclos de tratamiento y describir la duración de la RC + RCi, así como evaluar la respuesta general (RC + RCi + RP) al tratamiento.

Variables de Evaluación Secundaria

?Perfil de seguridad de 20 mg/m² de DACOGEN al día los días 1-5 seguido de citarabina los días 8-12 durante un máximo de 4 ciclos de tratamiento. ?Duración de la RC + RCi.

?Respuesta general (RC + RCi + RP).

?Supervivencia sin acontecimientos (SSA), definida como el tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la recaída de una RC, muerte o una segunda neoplasia en aquellos sujetos que logren la RC. En aquellos sujetos que no logren la RC se considerará que presentan un acontecimiento el día de la primera dosis del fármaco del estudio. Podrán considerarse otras definiciones alternativas de SSA. ?Supervivencia general.

?Determinar el perfil FC de DACOGEN en niños con LMA.

Otros criterios de valoración secundarios

?Explorar los efectos farmacodinámicos de DACOGEN con respecto al estado de hipometilación del ADN y la expresión génica.

?Explorar los marcadores predictivos de la respuesta a DACOGEN.

?Niveles de DACOGEN en el LCR si las muestras se recogen como parte de otra atención médica necesaria

Momentos temporales de evaluación secundaria

Tiempo de progresión/recaída, retirada o muerte, para un máximo de 3 años después de la inclusión del último participante

Criterios de Inclusión

- El sujeto debe tener un diagnóstico histológico de LMA de acuerdo con la clasificación de la OMS.
- El sujeto debe padecer LMA recidivante o resistente al tratamiento estándar, sin tratamiento curativo existente
 - El sujeto debe tener una puntuación de Karnofsky o Lansky de como mínimo 50
 - El sujeto debe estar recuperado de la toxicidad aguda de cualquier tratamiento anterior.
 - El sujeto debe tener una funcionalidad orgánica adecuada, definida en el protocolo
 - El sujeto está de acuerdo en usar los métodos contraceptivos definidos en el protocolo
 - Las participantes deben comprometerse a no donar óvulos para reproducción asistida.
 - Los participantes masculinos deben comprometerse a no donar esperma durante el estudio y durante los 3 meses posteriores a la recepción de la última dosis del fármaco del estudio.

Criterios de Exclusión

- El sujeto ha recibido un tratamiento anterior con DACOGEN o azacitidina (Vidaza). -El sujeto tiene leucemia promielocítica aguda (subtipo M3 según el sistema de clasificación francés-americano-británico [FAB]).
- Enfermedad SNC3
- El sujeto presenta LMA asociada a síndromes congénitos tales como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, el síndrome de Kostmann o la anemia de Diamond-Blackfan, o insuficiencia medular asociada a síndromes hereditarios.
- El sujeto presenta un recuento de leucocitos superior a 40.000 células/ml
- El sujeto presenta alergia, hipersensibilidad o intolerancia a DACOGEN, citarabina o sus excipientes -El sujeto presenta alguna de las contraindicaciones de uso de citarabina según la información de prescripción local o anteriormente ha sufrido reacciones adversas a citarabina que evitarían su uso posterior.
- El sujeto está inscrito actualmente en la fase de tratamiento de un estudio de investigación intervencionista
- El sujeto es una mujer embarazada en período de lactancia o tiene previsto quedarse embarazada mientras está inscrita en el estudio, o en los 3 meses posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio. Sin embargo, se desconoce el período que debe pasar después de la última dosis del tratamiento antes que vuelva a ser seguro un embarazo
- El sujeto es un hombre que tiene previsto tener hijos mientras está inscrito en este estudio o en los 3 meses posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio
- El sujeto presenta cualquier afección que, en opinión del investigador, hiciese que la participación no supusiese un beneficio para el sujeto o pudiera impedir, limitar o confundir las evaluaciones especificadas en el protocolo
- El sujeto presenta una afección médica o de tipo social que, en opinión del investigador, hace que dicho sujeto no sea apto para la participación en el estudio
- El sujeto tiene antecedentes positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) o del anticuerpo contra la hepatitis C (anti-VHC) u otro tipo de hepatopatías activas clínicamente.
- El sujeto presenta antecedentes de anticuerpos positivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Calendario

Autorización

01/08/2014

Inicio de Ensayo

16/11/2014

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

16/06/2016

Promotor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag International NV - Clinical Registry Group

34 91 8062000

ClinicalTrialsEU@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Centros

Activo

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

MADRID

MADRID

Servicio de Onco-Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

Servicio de Pediatría

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio Hematología y Oncología Pediátricas

Medicamentos

DACOGEN

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: DECITABINE|

Huérfano

Experimental