

A Clinical Study to Compare the Effectiveness and Safety of Azacitidine Versus Pevonedistate Plus Azacitidine in Adults with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, and Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia

State Recruiting	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase II	Participants 117

Information

Identifier

2015-000221-37

Investigated Disease

Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by changes to blood composition including reductions in red and white blood cells and platelets. Leukaemia is cancer of the white blood cells.

Scientific Title

A Phase 2, Randomized, Controlled, Open-Label, Clinical Study of the Efficacy and Safety of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Single-Agent Azacitidine in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, and Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia

Summary

The drug being tested in this study is called pevonedistat. Pevonedistat is being tested to treat people with myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia and low-blast acute myelogenous leukemia as a combination treatment with azacitidine. This study will look at the overall survival, event free survival and response to treatment in people who take pevonedistat and azacitidine when compared to people who take single-agent azacitidine.

The study will enroll approximately 117 participants. Once enrolled, participants will be randomly assigned (by chance, like flipping a coin) to one of the two treatment groups in 28-day treatment cycles:

? Pevonedistat 20 mg/m² and azacitidine 75 mg/m² combination

- Page 3 of 10 -

? Single-agent azacitidine 75 mg/m²

All participants will receive azacitidine via intravenous or subcutaneous route.

Participants randomized to the combination arm will also receive pevonedistat

intravenous infusion).

This multi-center trial will be conducted worldwide. The overall time to participate in this study is approximately 69 months. Participants will attend the end-of-treatment visit 30 days after the last dose of study drug or before the start of subsequent anti-neoplastic therapy if that occurs sooner. Participants will enter event-free survival follow-up (study visits every 3 months) if their disease has not transformed to AML (for participants with HR MDS or CMML) or progressed (for participants with low-blast AML), and they have not started subsequent therapy. Participants will also enter overall survival follow-up (contacted every 3 months to document subsequent therapies and survival status).

Main Objective

To determine in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (HR MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), and low-blast acute myelogenous leukemia (AML) whether the combination of pevonedistat and azacitidine improves event-free survival (EFS), when compared to single-agent azacitidine; for patients with HR MDS or CMML, an event is defined as death or transformation to AML; for patients with low-blast AML, an event is defined as death or disease progression.

Primary Endpoints

EFS; for patients with HR MDS or CMML, an event is defined as death or transformation to AML; whichever come earlier.

for patients with low-blast AML, an event is defined as death or disease progression; whichever come earlier.

Temporary moments of secondary assessment

EFS is defined as the time from randomization to the occurrence of an event.

Secondary Objective

To determine in patients with HR MDS, CMML, and low-blast AML, whether the combination of pevonedistat and azacitidine improves overall survival (OS) when compared to single-agent azacitidine.

To determine in patients with HR MDS, CMML, and low-blast AML whether the combination of pevonedistat and azacitidine improves 6-month and 1-year survival rates when compared to single-agent azacitidine.

To determine in patients with HR MDS and CMML whether the combination of pevonedistat and azacitidine delays time to AML transformation when compared to single-agent azacitidine.

To determine in patients with HR MDS, CMML, and low-blast AML whether the combination of pevonedistat and azacitidine, when compared to single-agent azacitidine, improves the rate of complete remission (CR), CR plus partial remission (CR+PR), and/or overall response.

Secondary Endpoints

- OS.
 - Six-month and 1-year survival rates.
 - Time to AML transformation in HR MDS and CMML patients.
 - CR, CR+PR, overall response (CR+PR+HI for HR MDS and CMML; CR+PR for low-blast AML).
 - CR, CR+PR, overall response (CR+PR+HI for HR MDS and CMML; CR+PR for low-blast AML) by Cycle 4.
 - Duration of CR, duration of CR+PR, duration of overall response (CR+PR+HI for HR MDS and CMML; CR+PR for low-blast AML).
 - Time to first CR or PR.
 - Time to subsequent therapy.
-

- RBCs and platelet-transfusion independence.
- Percent of patients with at least one inpatient hospital admissions related to HR MDS or CMML (collected through transformation to AML or until initiation of subsequent therapy, whichever occurs first) or low-blast AML (collected through AML progression or until initiation of subsequent therapy, whichever occurs first).
- Time to PD, relapse after CR or PR, or death.
- AEs and serious adverse events (SAEs), abnormal clinical laboratory values, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, ECGs, and vital sign measurements.

Temporary moments of secondary assessment

OS will be calculated from date of randomization to the date of patient death.
Six-month survival rate is defined as the percentage of patients who are still alive six months after randomization.
One-year survival rate is defined as the percentage of patients who are still alive one year after randomization.
Time to AML transformation is defined as time from randomization to documented AML transformation.
Time to first CR or PR is defined as time from randomization to first documented CR or PR, whichever occurs first.
Time to subsequent therapy is defined as time from randomization to the date of the first subsequent therapy.
Time to PD, relapse after CR or PR, or death is defined as the time from randomization until disease progression, or relapse after CR or PR, or death.

Criteria of inclusion

1. Male or female patients 18 years or older.
2. Morphologically confirmed diagnosis of MDS, nonproliferative CMML (ie, with WBC <20,000/ μ l), or low-blast AML based on 1 of the following:
French-American-British (FAB) Classifications:
 - Refractory anemia with excess blasts (RAEB defined as having 5% to 20% myeloblasts in the bone marrow).
 - CMML with 10% to 19% myeloblasts in the bone marrow and/or 5% to 19% blasts in the blood.OR
World Health Organization (WHO) Classifications:
 - Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1 defined as having 5% to 9% myeloblasts in the bone marrow).
 - Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2 defined as having 10% to 19% myeloblasts in the bone marrow and/or 5% to 19% blasts in the blood).
 - Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2 defined as having 10% to 19% myeloblasts in the bone marrow and/or 5% to 19% blasts in the blood).
 - Chronic Myelomonocytic Leukemia-1 (Although CMML-1 is defined as having <10% myeloblasts in the bone marrow and/or <5% blasts in the blood, these patients may enroll only if bone marrow blasts \geq 5%).
 - WHO-defined AML with 20% to 30% myeloblasts in the bone marrow (defined in this protocol as `Low-Blast AML`) and < 30% myeloblasts in peripheral blood who are considered by investigator to be appropriate for azacitidine-based therapy.
3. For MDS and CMML patients, prognostic Risk Category, based on the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R):
 - Very high (>6 points),
 - High (>4.5 - 6 points), or
 - Intermediate (>3 ? 4.5 points): a patient determined to be in the Intermediate Prognostic Risk Category is only allowable in the setting of \geq 5% bone marrow myeloblasts.
4. ECOG performance status of 0 to 2
5. Clinical laboratory values within the following parameters within 3 days before the first dose of study drug:
 - Albumin >2.7 g/dL.
 - Total bilirubin <upper limit of normal (ULN) except in patients with Gilbert's syndrome. Patients with Gilbert's syndrome may enroll if direct bilirubin \leq 1.5 x

ULN of the direct bilirubin.

- ALT and AST $<2.5 \times$ ULN.

- Creatinine clearance >50 mL/min

- Hemoglobin >8 g/dL. Patients may be transfused to achieve this value. Elevated indirect bilirubin due to post-transfusion hemolysis is allowed.

6. For CMML patients: WBC count $<20,000/\mu\text{l}$ before administration of the first dose of study drug on Cycle 1 Day 1; patients must have been off hydroxyurea for at least 1 week prior to WBC count assessment.

7. Ability to undergo the study-required bone marrow sample collection procedures.

8. Suitable venous access for the study-required blood sampling (ie, including PK and biomarker sampling).

9. Female patients who:

- Are postmenopausal for at least 1 year before the Screening visit, or

- Are surgically sterile, or

- If they are of childbearing potential, agree to practice 2 effective methods of contraception, at the same time, from the time of signing the informed consent through 4 months after the last dose of study drug, or

- Agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [eg, calendar, ovulation, symptothermal, postovulation methods] and withdrawal are not acceptable methods of contraception.)

Male patients, even if surgically sterilized (ie, status postvasectomy), who:

- Agree to practice effective barrier contraception during the entire study treatment period and through 4 months after the last dose of study drug, or

- Agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [eg, calendar, ovulation, symptothermal, postovulation methods for the female partner] and withdrawal are not acceptable methods of contraception.)

10. Voluntary written consent must be given before performance of any study-related procedure not part of standard medical care, with the understanding that consent may be withdrawn by the patient at any time without prejudice to future medical care.

Criteria of exclusion

1. Previous treatment with decitabine or azacitidine or other hypomethylating agent.

2. Therapy-related MDS, CMML, or low-blast AML associated with previous cytotoxic chemotherapy (eg, alkylating agents, topoisomerase inhibitors).

3. Acute promyelocytic leukemia as diagnosed by morphologic examination of bone marrow, by fluorescent in situ hybridization or cytogenetics of peripheral blood or bone marrow, or by other accepted analysis.

4. Eligible for allogenic stem cell transplantation.

5. Patients with MDS, CMML, or low-blast AML, whose only site of disease is extramedullary, eg, the skin.

6. Any serious medical or psychiatric illness that could, in the investigator's opinion, potentially interfere with the completion of study procedures or could limit patient expected survival to less than 6 months.

7. Treatment with any investigational products within 14 days before the first dose of any study drug.

8. Known hypersensitivity to mannitol.

9. Active uncontrolled infection or severe infectious disease, such as severe pneumonia, meningitis, or septicemia.

10. Major surgery within 14 days before first dose or a scheduled surgery during study period; insertion of a venous access device (eg, catheter, port) is not considered major surgery.

11. Diagnosed or treated for another malignancy within 2 years before randomization or previously diagnosed with another malignancy and have any evidence of residual disease. Patients with nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of any type are not excluded if they have undergone resection.

12. Life-threatening illness unrelated to cancer.

13. Prothrombin time (PT) or aPTT > 1.5 ULN or active uncontrolled coagulopathy or bleeding disorder.

14. Known human immunodeficiency virus (HIV) seropositive.

15. Known hepatitis B surface antigen seropositive, or known or suspected active hepatitis C infection. Note: Patients who have isolated positive hepatitis B core antibody (ie, in the setting of negative hepatitis B surface antigen and

negative hepatitis B surface antibody) must have an undetectable hepatitis B viral load.

16. Known hepatic cirrhosis or severe pre-existing hepatic impairment.

17. Known cardiopulmonary disease defined as unstable angina, clinically significant arrhythmia, congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] Class III or IV; see Section 15.3), and/or myocardial infarction within 6 months prior to first dose, or severe pulmonary hypertension. As an example, well-controlled atrial fibrillation would not be an exclusion whereas uncontrolled atrial fibrillation would be an exclusion.

18. Treatment with strong CYP3A inhibitors or inducers within 14 days before the first dose of pevonedistat.

19. Systemic antineoplastic therapy or radiotherapy for other conditions within

12 months before the first dose of any study drug, except for hydroxyurea.

20. Female patients who are 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.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
26/02/2016	10/06/2016	No aportado	25/01/2017

Sponsor

Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda) Estados Unidos

40 Landsdowne Street 02139 Cambridge

Contact Person

Millennium Pharmaceuticals, Inc. - Drug Information Call Center

+34 900834223

medical@mlnm.com

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda)

Centers

Inactive

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA
Valencia
VALENCIA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
MADRID
MADRID

Hematología

Active

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID
Pozuelo de Alarcón
MADRID

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA
BADALONA
BARCELONA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
Valencia
VALENCIA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES
Palma de Mallorca
ILLES BALEARS

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
Madrid
MADRID

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SALAMANCA
SALAMANCA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
MADRID
MADRID

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA
MÁLAGA

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO
SEVILLA

MALAGA

Hematología

SEVILLA

Servicio de Hematologia

Active

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA
L'HOSPITALET (ICO)

HOSPITALET DE LLOBREGAT (L´)

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medication

Pevonedistat

Solución para perfusión

Active Principles: Pevonedistat Hydrochloride|

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

Active Principles: AZACITIDINE|

Orphan

Comparator

Estudio clínico para comparar la eficacia y la seguridad de azacitidina frente a pevonedistat más azacitidina en pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mielógena aguda pobre en blastos

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase II	117

Información

Identificador

2015-000221-37

Enfermedad investigada

Los síndromes mielodisplásicos se caracterizan por cambios en composición de sangre incluyendo reducciones en glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Leucemia es el cáncer de células blancas de sangre.

Título Científico

Estudio clínico de fase 2, aleatorizado, controlado y abierto para comparar la eficacia y la seguridad de pevonedistat más azacitidina frente a azacitidina en monoterapia en pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mielógena aguda pobre en blastos

Justificación

El fármaco que se investiga en este estudio se llama pevonedistat. El pevonedistat se está estudiando para tratar a personas con síndromes mielodisplásicos, leucemia mielocítica crónica y leucemia mielógena aguda pobre en blastos en combinación con azacitidina.

En este estudio se investigarán la supervivencia global, la supervivencia libre de acontecimientos y la respuesta al tratamiento en pacientes tratados con pevonedistat y azacitidina en comparación con otros pacientes que toman azacitidina en monoterapia.

En el estudio participarán aproximadamente 117 pacientes. Una vez incluidos, los participantes serán asignados aleatoriamente (al azar, como a cara o cruz) a uno de los dos grupos de tratamiento en ciclos de tratamiento de 28 días:

? Combinación de pevonedistat 20 mg/m² y azacitidina 75 mg/m²

? Azacitidina 75 mg/m² en monoterapia

Todos los participantes recibirán azacitidina por vía intravenosa o subcutánea.

Los participantes asignados al grupo de tratamiento combinado recibirán además pevonedistat en infusión

intravenosa).

Este ensayo multicéntrico se realizará en todo el mundo. La participación en este estudio durará alrededor de 69 meses en total. Los participantes tendrán que acudir a la visita de final del tratamiento 30 días después de recibir la última dosis del fármaco del estudio o antes de empezar un tratamiento antineoplásico posterior, lo que ocurra antes. Los participantes pasarán al seguimiento de la supervivencia libre de acontecimientos (visitas cada 3 meses) si su enfermedad no se ha transformado en LMA (pacientes con SMD-AR o LMMC) o no ha progresado (pacientes con LMA pobre en blastos) y no han empezado un tratamiento posterior. Los participantes también se incorporarán a un seguimiento de la supervivencia global (con contactos cada 3 meses para documentar los tratamientos posteriores y la supervivencia).

Objetivo Principal

Determinar, en los pacientes con SMD-AR, LMMC, y LMA pobre en blastos, si la combinación de pevonedistat y azacitidina mejora la SLE en comparación con azacitidina en monoterapia; en los casos de SMD-AR o LMMC, se entiende por episodio la transformación en LMA o la muerte; en la LMA pobre en blastos, se entiende por episodio la progresión de la enfermedad o la muerte

Variables de Evaluación Primaria

SLE; en los casos de SMD-AR o LMMC, se entiende por episodio la transformación en LMA o la muerte; en la LMA pobre en blastos, se entiende por episodio la progresión de la enfermedad o la muerte

Momentos temporales de evaluación primaria

SLE se define como el tiempo desde la aleatorización a la ocurrencia de un evento.

Objetivo Secundario

Determinar, en los pacientes con SMD-AR, LMMC, y LMA pobre en blastos, si la combinación de pevonedistat y azacitidina mejora la SG en comparación con azacitidina en monoterapia. Determinar, en pacientes con SMD-AR, LMMC, y LMA pobre en blastos, si la combinación de pevonedistat y azacitidina mejora las tasas de supervivencia a los 6 meses y al año en comparación con azacitidina en monoterapia. Determinar, en los pacientes con SMD-AR, LMMC, y LMA pobre en blastos, si la combinación de pevonedistat y azacitidina retrasa el tiempo transcurrido hasta la transformación en LMA en comparación con azacitidina en monoterapia. Determinar, en pacientes con SMD-AR, LMMC, y LMA pobre en blastos, si la combinación de pevonedistat y azacitidina, en comparación con azacitidina en monoterapia, mejora la tasa de: RC, RC+RP y respuesta global. La respuesta global en los SMD-AR y en la LMMC se define como RC+ RP+ mejoría hematológica; la respuesta global en la LMA pobre en blastos se define como RC+RP.

Variables de Evaluación Secundaria

- SG
 - Tasas de supervivencia a los 6 meses y al año
 - Tiempo transcurrido hasta transformación en LMA en pacientes con SMD-AR y LMMC
 - RC/RC+RP/respuesta global (RC+RP+MH en los pacientes con SMD-AR y LMMC; RC+RP en los pacientes con LMA pobre en blastos)
 - RC+RP y respuesta global en el ciclo 4
 - Duración de la RC, duración de la RC+RP, duración de la respuesta global -Tiempo transcurrido hasta la primera RC o RP
 - Tiempo transcurrido hasta el tratamiento posterior
 - Independencia de transfusiones de eritrocitos y plaquetas
-

- % pacientes con al menos un ingreso hospitalario relacionado con el SMD AR o LMMC (recopilados hasta la transformación en LMA o comienzo de un tratamiento posterior, lo que ocurra antes), o con LMA pobre en blastos (recopilados hasta la progresión de la LMA o comienzo de tratamiento posterior, lo que ocurra antes)
- Tiempo transcurrido hasta progresión de enfermedad, recidiva tras RC o RP o muerte
- AA y AAG, valores analíticos anómalos, ECOG, ECG y constantes vitales.

Momentos temporales de evaluación secundaria

- SG se mide desde fecha de aleatorización hasta fecha de muerte del paciente.
- Tasa de supervivencia 6 meses: porcentaje de pacientes que siguen vivos seis meses después de aleatorización.
- Tasa de supervivencia a un año: porcentaje de pacientes que siguen vivos un año después de aleatorización.
- Tiempo de transformación AML: tiempo desde aleatorización hasta transformación AML documentada.
- Tiempo a primera RC o RP: tiempo desde aleatorización hasta primera documentada RC o RP, lo que pase primero.
- Tiempo posterior a terapia: tiempo desde aleatorización hasta fecha de la primera terapia subsiguiente.
- Tiempo para la PE, recaída después de RC o RP, o muerte: tiempo desde aleatorización hasta progresión de enfermedad, o recaída después de RC o RP, o muerte.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de cualquier sexo de 18 años o más de edad.
2. Diagnóstico confirmado morfológicamente de SMD, LMMC no proliferativa (es decir, con un recuento de leucocitos $< 20.000/\mu\text{l}$) o LMA pobre en blastos, basándose en una de las siguientes clasificaciones:
Clasificación franco americano británica (FAB): -Anemia resistente con exceso de blastos (AREB, definida como la presencia de un 5% 20% de mieloblastos en la médula ósea).
-LMMC con un 10% 19% de mieloblastos en la médula ósea o un 5% 19% de blastos en la sangre.
O BIEN
Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): -Anemia resistente con exceso de blastos 1 (AREB 1, definida como la presencia de un 5% 9% de mieloblastos en la médula ósea).
-Anemia resistente con exceso de blastos 2 (AREB 2, definida como la presencia de un 10% 19% de mieloblastos en la médula ósea o de un 5% 19% de blastos en la sangre).
-Leucemia mielomonocítica crónica 2 (LMMC 2, definida como la presencia de un 10% 19% de mieloblastos en la médula ósea o de un 5% 19% de blastos en la sangre). -Leucemia mielomonocítica crónica 1 (aunque la LMMC 1 queda definida como la presencia de $< 10\%$ de mieloblastos en la médula ósea o $< 5\%$ de blastos en la sangre, estos pacientes podrán participar únicamente si hay $\geq 5\%$ de blastos en la médula ósea). -LMA con 20%-30% de mieloblastos según definición de la OMS (que en este protocolo se define como "LMA pobre en blastos") y $< 30\%$ de mieloblastos en sangre periférica en la que, a criterio del investigador, está indicado el tratamiento a base de azacitidina.
3. En los pacientes con SMD y LMMC, categoría de riesgo pronóstico, basándose en el Sistema internacional de puntuación pronóstica revisado (IPSS R)[1], de:
-Muy alto (> 6 puntos), -Alto ($> 4,5$ 6 puntos) o
-Intermedio (> 3 4,5 puntos): un paciente perteneciente a la categoría de riesgo pronóstico intermedio solo podrá participar en el contexto de la presencia de $\geq 5\%$ de mieloblastos en la médula ósea.
4. Estado funcional del ECOG de 0 a 2
5. Valores analíticos dentro de los parámetros siguientes en los 3 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio:
-Albumina $> 2,7$ g/dl.
-Bilirrubina total $<$ límite superior de la normalidad (LSN), salvo en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes con síndrome de Gilbert podrán participar si presentan una bilirrubina directa $\leq 1,5$ veces el LSN de la bilirrubina directa. -ALT y AST $\leq 2,5$ veces el LSN.
-Aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min -Hemoglobina > 8 g/dl. Se podrá transfundir a los pacientes para conseguir este valor. Se permitirá la presencia de una bilirrubina indirecta elevada debida a hemólisis postransfusional.
6. En los pacientes con LMMC: Recuento de leucocitos $< 20.000/\mu\text{l}$ antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio el día 1 del ciclo 1; los pacientes deberán haber suspendido el tratamiento con hidoxicarbamida durante al menos una semana antes de la evaluación del recuento de leucocitos.

7.Capacidad de someterse a los procedimientos de obtención de muestras de médula ósea exigidos por el estudio.
8.Acceso venoso apto para las extracciones de sangre exigidas por el estudio (incluidas las muestras para farmacocinética y biomarcadores). 9.En las mujeres:

-Ser posmenopáusica desde al menos un año antes de la visita de selección, o bien

-Haber sido esterilizada quirúrgicamente, o bien

-En caso de estar en edad fértil, comprometerse a utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos eficaces desde el momento de firma del consentimiento informado y hasta 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.

-Comprometerse a practicar abstinencia real cuando esté de acuerdo con su modo de vida preferido y habitual. (La abstinencia periódica [por ejemplo, métodos del calendario, ovulación, sintotérmico o postovulatorio] y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables).

En los varones, aunque se hayan sometido a esterilización quirúrgica (es decir, se hayan hecho una vasectomía):

-Comprometerse a utilizar un método anticonceptivo de barrera eficaz durante todo el período de tratamiento del estudio y hasta 4 meses después de la última dosis del fármaco del estudio, o bien

-Comprometerse a practicar abstinencia real cuando esté de acuerdo con su modo de vida preferido y habitual. (La abstinencia periódica [por ejemplo, métodos del calendario, ovulación, sintotérmico o postovulatorio] y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables.)

10.Deberá obtenerse el consentimiento voluntario por escrito antes de llevar a cabo ningún procedimiento relacionado con el estudio que no forme parte de la asistencia médica habitual, entendiendo el paciente que podrá retirar su consentimiento sin perjuicio alguno de la asistencia médica que reciba en el futuro.

Criterios de Exclusión

1.Tratamiento previo con decitabina, azacitidina u otro fármaco hipometilante.

2.SMD, LMMC o LMA pobre en blastos relacionados con tratamientos asociado a quimioterapia citotóxica previa (por ejemplo, alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa).

3.Leucemia promielocítica aguda, diagnosticada mediante examen morfológico de médula ósea; mediante hibridación in situ con fluorescencia o citogenética de sangre periférica o médula ósea, o mediante otro análisis aceptado.

4.Apto para someterse a un alotrasplante de células madre.

5.Pacientes con SMD, LMMC o LMA pobre en blastos cuyo único foco de enfermedad sea extramedular, por ejemplo, la piel. 6.Cualquier enfermedad médica o psiquiátrica grave que, en opinión del investigador, podría dificultar la realización de los procedimientos del estudio o limitar la supervivencia prevista de los pacientes a menos de 6 meses.

7.Tratamiento con cualquier producto en investigación en los 14 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio.

8.Hipersensibilidad conocida al manitol. 9.Infección o enfermedad infecciosa grave no controlada y activa, como neumonía grave, meningitis o sepsis.

10.Intervención de cirugía mayor en los 14 días previos a la primera dosis o intervención quirúrgica programada durante el período del estudio; la colocación de un dispositivo de acceso venoso (por ejemplo, catéter o puerto) no se considera cirugía mayor.

11.Diagnóstico o tratamiento de otra neoplasia maligna en los dos años previos a la aleatorización o diagnóstico previo de otra neoplasia maligna con indicios de enfermedad residual. No se excluirá a los pacientes con un cáncer de piel distinto del melanoma o un carcinoma in situ de cualquier tipo si se ha practicado una extirpación del mismo.

12.Enfermedad potencialmente mortal no relacionada con el cáncer.

13.Tiempo de protrombina (TP) o TTPa > 1,5 veces el LSN o coagulopatía o trastorno hemorrágico no controlado y activo.

14.Seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 15.Seropositividad para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o certeza o sospecha de hepatitis C activa. Nota: Los pacientes con anticuerpos aislados contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (es decir, en el contexto de un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B negativo y anticuerpos negativos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) deberán tener una viremia indetectable de virus de la hepatitis B.

16.Cirrosis hepática conocida o insuficiencia hepática grave preexistente.

17.Enfermedades cardiorrespiratorias conocidas, definidas como angina de pecho inestable, arritmias clínicamente importantes, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV según la New York Heart Association [NYHA]), infarto

de miocardio en los 6 meses previos a la primera dosis o hipertensión pulmonar grave. Por ejemplo, una fibrilación auricular bien controlada no sería un criterio de exclusión, mientras que sí lo sería una fibrilación auricular no controlada.

18.Tratamiento con inhibidores o inductores potentes de la enzima CYP3A en los 14 días previos a la primera dosis de pevonedistat. 19.Tratamiento antineoplásico sistémico o radioterapia por otras enfermedades en los 12 meses previos a la primera dosis del fármaco del estudio, excepto hidroxycarbamida.

20.Mujeres que estén dando el pecho o tengan una prueba de embarazo en suero positiva durante el período de selección o una prueba de embarazo en orina positiva el día 1 antes de la primera dosis del fármaco del estudio.

Calendario

Autorización 26/02/2016	Inicio de Ensayo 10/06/2016	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 25/01/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Promotor

Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda) Estados Unidos

40 Landsdowne Street 02139 Cambridge

Contact Person

Millennium Pharmaceuticals, Inc. - Drug Information Call Center

+34 900834223

medical@mlnm.com

Monetary support: Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda)

Centros

Inactivo

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Hematología

Activo

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

ILLES BALEARS

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

Inactivo

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

MALAGA

Hematología

SEVILLA

Servicio de Hematología

Activo

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA
L'HOSPITALET (ICO)

HOSPITALET DE LLOBREGAT (L´)

BARCELONA

Servicio de Hematología

Medicamentos

Pevonedistat

Solución para perfusión

Principios Activos: Pevonedistat Hydrochloride|

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

Principios Activos: AZACITIDINE|

Huérfano

Comparador