

A Phase 2/3 Multicenter, Open-label, 3-arm, 2-stage Randomized Study of ASP2215 (Gilteritinib), Combination of ASP2215 Plus Azacitidine and Azacitidine Alone in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with FLT3 Mutation in Patients Not Eligible for Intensive Induction Chemotherapy

State Recruiting	Type participants Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase II , Phase III	Participants 1803

Information

Identifier

2015-001790-41

Investigated Disease

AML is cancer of myeloid line of blood cells characterized by rapid growth of abnormal white cells that accumulate in bone marrow and interfere with production of normal blood cells.

Scientific Title

A Phase 2/3 Multicenter, Open-label, 3-arm, 2-stage Randomized Study of ASP2215 (Gilteritinib), Combination of ASP2215 Plus Azacitidine and Azacitidine Alone in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with FLT3 Mutation in Patients Not Eligible for Intensive Induction Chemotherapy

Summary

The purpose of the study is to see if a medicine called ASP2215 given alone or in combination with azacitidine is both effective and safe as a treatment for AML patients with mutations in the FLT3 gene identified by an investigational FLT3 Mutation Assay companion diagnostic (a specific way to test your blood or bone marrow to see if you have a mutation of the FLT3 gene), compared to azacitidine given alone. Some AML patients have a mutation in the gene called FLT3. When patients have a FLT3 mutation, more of the FLT3 protein is on the leukemic cells, or the protein is more active. This may make the leukemic cells grow faster or live longer.

ASP2215 is an experimental drug that is being studied to treat AML. It is being tested in clinical trials and has not been approved by U.S. Food and Drug Administration (FDA) and/or any other regulatory authorities for any indication.

The information collected in this study is necessary to find out whether the treatment tested is effective and safe.

Main Objective

Determine the efficacy superiority of ASP2215 and/or ASP2215 plus azacitidine versus azacitidine as measured by overall survival (OS).

Primary Endpoints

- Overall Survival
-

Temporary moments of secondary assessment

Please refer to section E.5.1 and also the protocol.

Secondary Objective

Determine the efficacy superiority of ASP2215 and/or ASP2215 plus azacitidine versus azacitidine as measured by event-free survival (EFS).

Secondary Endpoints

Key Secondary Efficacy Endpoint:

- Event-free survival

Secondary Efficacy Endpoints:

- Best Response
- Leukemia-free survival
- Duration of remission
- Patient reported fatigue from BFI

Safety Endpoints:

- AEs
 - Clinical laboratory results
 - Vital sign measurements
 - Ophthalmology assessments
 - ECGs
 - ECOG performance scores
-

Temporary moments of secondary assessment

Please refer to section E.5.2 and also the protocol.

Criteria of inclusion

1. Institutional Review Board (IRB)-/Independent Ethics Committee (IEC)-approved written informed consent and privacy language as per national regulations (e.g., Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization for United States [US] sites) must be obtained from the subject or legally authorized representative prior to any study-related procedures (including withdrawal of prohibited medication, if applicable).
 2. Subject is considered an adult according to local regulation at the time of obtaining informed consent.
 3. Subject has a diagnosis of previously-untreated AML according to World Health Organization (WHO) classification [Swerdlow et al, 2008] as determined by pathology review at the treating institution.
 4. Subject is positive for FLT3 mutation (ITD or TKD [D835/I836] mutation) in bone marrow or whole blood as determined by central laboratory.
 5. Subject is ineligible for intensive induction chemotherapy by meeting at least 1 of the following criteria:
-

- a. Subject is ≥ 75 years of age.
 - b. Subject has any of the following comorbidities:
 - i. Congestive heart failure or ejection fraction (Ef) $\leq 50\%$;
 - ii. Creatinine > 2 mg/dL (177 μ mol/L), dialysis or prior renal transplant;
 - iii. ECOG performance status ≥ 3 ;
 - iv. Prior or current malignancy that does not require concurrent treatment;
 - v. Subject has received a cumulative anthracycline dose above 400 mg/m².
 6. Subject must meet the following criteria as indicated on the clinical laboratory tests:
 - Serum AST and ALT ≤ 2.5 x upper limit of normal (ULN)
 - Serum total bilirubin ≤ 1.5 x ULN
 - Serum potassium \geq lower limit of normal (LLN)
 - Serum magnesium \geq LLN
 7. Subject is suitable for oral administration of study drug.
 8. Female subject must either:
 - Be of nonchildbearing potential:
Postmenopausal (defined as at least 1 year without any menses) prior to screening, or
Documented surgically sterile or status posthysterectomy (at least 1 month prior to screening)
 - Or, if of childbearing potential,
Agree not to try to become pregnant during the study and for 45 days after the final study drug administration
And have a negative urine pregnancy test at screening
And, if heterosexually active, agree to consistently use 2 forms of effective contraception per locally accepted standards, 1 of which must be a barrier method, starting at screening and throughout the study period and for 45 days after the final study drug administration.
 9. Female subject must agree not to breastfeed starting at screening and throughout the study period, and for 45 days after the final study drug administration.
 10. Female subject must not donate ova starting at screening and throughout the study period, and for 45 days after the final study drug administration.
 11. Male subject and their female partners who are of childbearing potential must be using 2 forms of effective contraception per locally accepted standards, 1 of which must be a barrier method, starting at screening and continue throughout the study period, and for 105 days after the final study drug administration.
 12. Male subject must not donate sperm starting at screening and throughout the study period and for 105 days after the final study drug administration.
 13. Subject agrees not to participate in another interventional study while on treatment.
- Waivers to the inclusion criteria will NOT be allowed.

Criteria of exclusion

1. Subject was diagnosed as acute promyelocytic leukemia (APL).
2. Subject has BCR-ABL-positive leukemia (chronic myelogenous leukemia in blast crisis).
3. Subject has received previous therapy for AML, with the exception of the following:
 - Emergency leukapheresis
 - Hydroxyurea for ≤ 14 days
 - Preemptive treatment with retinoic acid prior to exclusion of APL ≤ 7 days
 - Growth factor or cytokine support
 - Steroids for the treatment of hypersensitivity or transfusion reactions
4. Subject has clinically active central nervous system leukemia.
5. Subject has been diagnosed with another malignancy that requires concurrent treatment or hepatic malignancy regardless of need for treatment.
6. Subject has clinically significant coagulation abnormality unless secondary to AML in the opinion of the investigator.
7. Subject has had major surgery within 4 weeks prior to the first study dose.
8. Subject has radiation therapy within 4 weeks prior to the first study dose.
9. Subject requires treatment with concomitant drugs that are strong inducers of CYP3A4.
10. Subject requires treatment with concomitant drugs that are strong inhibitors or inducers of P-gp with the exception of drugs that are considered absolutely essential for the care of the subject.

11. Subject requires treatment with concomitant drugs that target serotonin 5HT1R or 5HT2BR or sigma nonspecific receptor with the exception of drugs that are considered absolutely essential for the care of the subject.
 12. Subject has congestive heart failure classified as New York Heart Association Class IV.
 13. Subject with mean Fridericia-corrected QT interval (QTcF) > 450 ms at screening based on central reading.
 14. Subject with Long QT Syndrome at screening.
 15. Subject has known pulmonary disease with diffusion capacity of lung for carbon monoxide (DLCO) <=65%, forced expiratory volume in the first second (FEV1) <=65%, dyspnea at rest or requiring oxygen or any pleural neoplasm.
 16. Subject has an active uncontrolled infection. If an infection is present, the patient must be receiving definitive therapy and have no signs of progressing infection. Progressing infection is defined as hemodynamic instability attributable to sepsis or new symptoms, worsening physical signs or radiographic findings attributable to infection. Persisting fever without other signs or symptoms will not be interpreted as progressing infection.
 17. Subject is known to have human immunodeficiency virus infection.
 18. Subject has active hepatitis B or C or other active hepatic disorder.
 19. Subject has any condition which, in the investigator's opinion, makes the subject unsuitable for study participation.
- Waivers to the exclusion criteria will NOT be allowed.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
29/05/2016	23/09/2016	No aportado	21/10/2016

Sponsor

Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) Estados Unidos

1 Astellas Way IL 60062 Northbrook

Contact Person

Astellas Pharma Europe B.V. - Service Desk - Global Clinical Dev.

+34 900 834223

contact@nl.astellas.com

Monetary support: Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)

Centers

Active

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
BARCELONA
BARCELONA

Hematología

Inactive

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
MADRID
MADRID

Hematología

Active

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA
BARCELONA

Hematología Clínica

Active

HOSPITAL DEL MAR
BARCELONA
BARCELONA

Hematología y Transfusión

Active

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA
CÁCERES
CÁCERES

Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
VALENCIA
VALENCIA

Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES
PALMA DE MALLORCA
ILLES BALEARS

Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
BARCELONA
BARCELONA

Hematología Clínica

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO A CORUÑA
CORUÑA (A)
MADRID

Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS
OVIEDO
ASTURIAS

Hematología

Medication

ASP2215

Comprimido

Active Principles: GILTERITINIB|

Experimental

Vidaza 25 mg/mL powder for suspension for injection

Polvo para suspensión inyectable

Active Principles: AZACITIDINE|

Comparator

Estudio de Fase 2/3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos y dos etapas, de ASP2215 (Gilteritinib), la combinación de ASP2215 más azacitidina y azacitidina sola en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente con mutación de FLT3 no elegibles para quimioterapia de inducción intensiva

Estado Reclutando	Tipo Participantes Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase II , Fase III	Participantes 1803

Información

Identificador

2015-001790-41

Enfermedad investigada

LMA es cáncer de línea mieloide de células sanguíneas caracterizado por rápido crecimiento de células blancas anormales acumuladas en médula ósea e interfieren con producción de células normales.

Título Científico

Estudio de Fase 2/3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos y dos etapas, de ASP2215 (Gilteritinib), la combinación de ASP2215 más azacitidina y azacitidina sola en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente con mutación de FLT3 no elegibles para quimioterapia de inducción intensiva

Justificación

El propósito del estudio es determinar si un medicamento llamado ASP2215, administrado solo o conjuntamente con azacitidina, es eficaz y seguro como tratamiento para los pacientes con LMA con mutaciones del gen FLT3, identificadas mediante un análisis de mutaciones de FLT3 para diagnóstico asociado al tratamiento (una manera específica de analizar la sangre o la médula ósea para ver si presenta una mutación del gen FLT3), que se encuentra en investigación, en comparación con la azacitidina administrada sola. Algunos pacientes con LMA presentan una mutación del gen llamado FLT3. En tales casos, en las células leucémicas hay más proteína FLT3 o esta es más activa, lo que puede hacer que las células leucémicas se desarrollen más rápido o que su vida se prolongue.

El ASP2215 es un fármaco experimental que se está estudiando para tratar la LMA. Se está probando en ensayos clínicos y no ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos ni por ninguna otra autoridad reguladora en ninguna indicación.

La información que se recoja en este estudio es necesaria para averiguar si el tratamiento que se está evaluando es eficaz y seguro.

Objetivo Principal

Determinar la superioridad de la eficacia de ASP2215 y/o ASP2215 más azacitidina frente a azacitidina a juzgar por la supervivencia global (SG).

Variables de Evaluación Primaria

-Supervivencia Global

Momentos temporales de evaluación primaria

Por favor consulten la sección E.5.1 y también el protocolo.

Objetivo Secundario

Determinar la superioridad de la eficacia de ASP2215 y/o ASP2215 más azacitidina frente a azacitidina a juzgar por la supervivencia sin acontecimientos (SSA).

Variables de Evaluación Secundaria

Criterio secundario clave de valoración de la eficacia:

-Supervivencia sin Acontecimiento

Criterio de eficacia secundario:

-Mejor respuesta -Supervivencia sin leucemia

-Duración de la remisión

-Astenia comunicada por el paciente según el BFI

Criterios de valoración de la seguridad:

-AA

-Resultados de los análisis clínicos de laboratorio (bioquímica sérica, hematología, coagulación y análisis de orina)

-Determinaciones de las constantes vitales -Evaluaciones oftalmológicas

-ECG

-Puntuaciones del estado funcional del ECOG

Criterios de valoración de eficacia

Momentos temporales de evaluación secundaria

Por favor consulten la sección E.5.2 y también el protocolo.

Criterios de Inclusión

1. Obtención del consentimiento informado por escrito aprobado por el Comité de Ética de la Investigación/Institutional Review Board, incluido el texto sobre confidencialidad de acuerdo con la reglamentación nacional (por ejemplo, conforme a la Ley de responsabilidad y transferibilidad de seguros médicos [HIPAA] en el caso de los centros de Estados Unidos), del sujeto o de su representante legal, antes de la práctica de cualquier procedimiento del estudio (incluida la retirada de medicamentos prohibidos, si procede).

2. El sujeto se considera adulto de acuerdo con la reglamentación local en el momento de obtención del

consentimiento informado.

3. Se le ha diagnosticado al sujeto LMA no tratada previamente, conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [Swerdlow et al, 2008], determinada mediante examen anatomopatológico en el centro a cargo del tratamiento.

4. El sujeto presenta mutación de FLT3 (mutación por duplicación en tándem interna [ITD] o del dominio tirosinasa [TKD] [D835/I836]) en médula ósea o en sangre total, determinada por el laboratorio central.

5. El sujeto no es elegible para quimioterapia de inducción intensiva debido a que cumple como mínimo uno de los criterios siguientes:

a) Edad ≥ 75 años.

b) Presencia de cualquiera de las siguientes enfermedades concomitantes:

i Insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección (EF) $\leq 50\%$

ii Creatinina > 2 mg/dl (177 μ mol/l), diálisis o trasplante renal previo

iii Estado funcional del ECOG ≥ 3

iv Antecedentes o presencia de neoplasia maligna que no precise tratamiento simultáneo

v Recepción de una dosis acumulada de antraciclinas por encima de 400 mg/m².

6. El sujeto debe cumplir los siguientes criterios relativos a los análisis clínicos de laboratorio:

-Aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa en suero $\leq 2,5$ \times límite superior de la normalidad (LSN)

-Bilirrubina total sérica $\leq 1,5$ \times LSN

-Potasio sérico \geq límite inferior de la normalidad (LIN)

-Magnesio sérico \geq LIN

7. El sujeto es apto para la administración oral del fármaco del estudio.

8. Las mujeres:

- Deben carecer de potencial procreativo:

Por posmenopausia (definida como al menos un año sin menstruación) antes de la selección, o

Por esterilización quirúrgica documentada o histerectomía (como mínimo un mes antes de la selección)

- O bien, si son potencialmente fértiles, deben:

Aceptar no intentar quedarse embarazadas durante el estudio y los 45 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio

Y dar resultado negativo en una prueba de embarazo en orina en la selección

Y, si mantienen relaciones heterosexuales, comprometerse a utilizar sistemáticamente dos métodos anticonceptivos efectivos y aceptados según las normas locales, uno de los cuales deberá ser un método de barrera, a partir de la selección, a lo largo del periodo del estudio y durante los 45 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio.

9. Las mujeres deben aceptar prescindir de la lactancia natural a partir de la selección, a lo largo del periodo del estudio y durante los 45 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio.

10. Las mujeres no podrán donar óvulos a partir de la selección, a lo largo del periodo del estudio y durante los 45 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio.

11. Los sujetos varones y las mujeres potencialmente fértiles con las que mantengan relaciones sexuales deben utilizar dos métodos anticonceptivos efectivos y aceptados según las normas locales, uno de los cuales deberá ser un método de barrera, a partir de la selección, a lo largo del periodo del estudio y durante los 105 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio.

12. Los varones no podrán donar semen a partir de la selección, a lo largo del periodo del estudio y durante los 105 días siguientes a la última administración del fármaco del estudio.

13. El sujeto acepta no participar en otro estudio intervencional mientras se encuentre en tratamiento.

NO se permitirán exenciones a los criterios de inclusión.

Criterios de Exclusión

1. Se ha diagnosticado al sujeto leucemia promielocítica aguda (LPA).

2. El sujeto presenta leucemia con BCR-ABL (leucemia mieloide crónica en crisis blástica).

3. El sujeto ha recibido tratamiento previo para la LMA, con excepción de lo siguiente:

-Leucaféresis de urgencia

-Hidroxycarbamida (hidroxiurea) durante ≤ 14 días

T-ratamiento de anticipación con ácido retinoico antes de excluirse la LPA ≤ 7 días

-Soporte con factores de crecimiento o citocinas

- Corticosteroides para tratar reacciones de hipersensibilidad o a la transfusión
- 4.El sujeto presenta leucemia del sistema nervioso central clínicamente activa.
- 5.Se ha diagnosticado al sujeto otra neoplasia maligna que requiera tratamiento simultáneo o una neoplasia maligna hepática, precise o no tratamiento.
- 6.El sujeto presenta alteraciones de la coagulación de importancia clínica, salvo que se deban a la LMA, en opinión del investigador.
- 7.El sujeto ha sido intervenido de cirugía mayor en el plazo de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del estudio.
- 8.El sujeto ha recibido radioterapia en el plazo de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del estudio.
- 9.El sujeto precisa tratamiento con fármacos concomitantes que sean inductores potentes del citocromo P450 (CYP)3A4.
- 10.El sujeto precisa tratamiento con fármacos concomitantes que sean inhibidores o inductores potentes de la glucoproteína P (P-gp), excepto los fármacos que se consideren absolutamente esenciales para tratar al sujeto.
- 11.El sujeto precisa tratamiento con fármacos concomitantes dirigidos a los receptores 1 o 2B de la serotonina (5 hidroxitriptamina; 5HT1R o 5HT2BR) o al receptor sigma inespecífico, excepto los fármacos que se consideren absolutamente esenciales para tratar al sujeto.
- 12.El sujeto presenta insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV de la New York Heart Association (NYHA).
- 13.El sujeto presenta un valor medio del intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) >450 ms en la selección, según la lectura central.
- 14.El sujeto presenta síndrome del QT largo en la selección.
- 15.El sujeto presenta una enfermedad pulmonar con capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) $\leq 65\%$, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) $\leq 65\%$, disnea en reposo o que precise oxígeno, o presenta una neoplasia pleural.
- 16.El sujeto presenta una infección activa no controlada. En caso de infección, el paciente debe estar recibiendo un tratamiento definitivo y no presentar signos de empeoramiento de la infección, que se define como inestabilidad hemodinámica atribuible a sepsis o síntomas nuevos, deterioro de las manifestaciones físicas o signos radiológicos atribuibles a la infección. La fiebre persistente sin otros signos o síntomas no se interpretará como empeoramiento de la infección.
- 17.El sujeto presenta una infección comprobada por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- 18.El sujeto presenta hepatitis B o C activa u otra hepatopatía activa.
- 19.El sujeto presenta cualquier enfermedad que, en opinión del investigador, hace que no sea adecuado para participar en el estudio. NO se permitirán exenciones a los criterios de exclusión.

Calendario

Autorización
29/05/2016

Inicio de Ensayo
23/09/2016

Fin de ensayo
No aportado

Última actualización
21/10/2016

Promotor

Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) Estados Unidos

1 Astellas Way IL 60062 Northbrook

Contact Person

Astellas Pharma Europe B.V. - Service Desk - Global Clinical Dev.

+34 900 834223

contact@nl.astellas.com

Monetary support: Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)

Centros

Activo

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
BARCELONA
BARCELONA

Hematología

Inactivo

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
MADRID
MADRID

Hematología

Activo

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA
BARCELONA

Hematología Clínica

Activo

HOSPITAL DEL MAR
BARCELONA
BARCELONA

Hematología y Transfusión

Activo

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA
CÁCERES
CÁCERES

Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
VALENCIA
VALENCIA

Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES
PALMA DE MALLORCA
ILLES BALEARS

Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
BARCELONA
BARCELONA

Hematología Clínica

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO A CORUÑA
CORUÑA (A)
MADRID

Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE
ASTURIAS
OVIEDO
ASTURIAS

Hematología

Medicamentos

ASP2215
Comprimido

Principios Activos: GILTERITINIB|

Experimental

**Vidaza 25 mg/mL powder for
suspension for injection**
Polvo para suspensión inyectable

Principios Activos: AZACITIDINE|

Comparador