

Estudio aleatorizado de fase III para comparar el trióxido de arsénico (ATO) combinado con ATRA e idarubicina frente a quimioterapia estándar basada en ATRA y antraciclinas (AIDA) en pacientes con leucemia promielocítica aguda de alto riesgo de nuevo diagnóstico

Estado
EC Finalizado

Tipo de Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)

Género
Ambos

Fases
Fase III

Participantes esperados
280

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
tratamiento, seguridad, eficacia, farmacoeconómica

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2015-001151-68

Cod. Protocolo
TUD-APOLLO-064

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]

Enfermedad investigada
Pacientes con leucemia promielocítica aguda de alto riesgo de nuevo diagnóstico (LPA/LMA M3)

Título Científico
Estudio aleatorizado de fase III para comparar el trióxido de arsénico (ATO) combinado con ATRA e idarubicina frente a quimioterapia estándar basada en ATRA y antraciclinas (AIDA) en pacientes con leucemia promielocítica aguda de alto riesgo de nuevo diagnóstico

Justificación

A pesar de los enormes avances logrados en el tratamiento de primera línea de la LPA con pautas basadas en ATRA más antraciclina, se siguen produciendo recidivas en aproximadamente el 20% de los pacientes. Además, estas pautas están asociadas a toxicidades importantes, dada la grave mielodepresión que suele ir acompañada de infecciones potencialmente mortales y efectos posteriores, potencialmente graves, entre los que se incluye el desarrollo de SMD o LMA secundarios. En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con LPA de riesgo bajo/intermedio (recuento de leucocitos $\geq 10 \times 10^9/l$; ensayo clínico APL0406) realizado recientemente por nuestros grupos de estudio, se demostró que una combinación de trióxido de arsénico (ATO) y ATRA redunda en una mejor supervivencia con tasas de toxicidad significativamente inferiores, en comparación con el tratamiento estándar de ATRA idarubicina (AIDA). Motivados por los resultados de este ensayo clínico, pretendemos realizar un estudio aleatorizado en pacientes con LPA de alto riesgo en el que se compare el tratamiento estándar basado en AIDA con la combinación de ATO/ATRA, en la que se incluye idarubicina a dosis bajas durante la inducción. Proponemos un protocolo de ATO/ATRA modificado con la adición de dos dosis de IDA (50%, en comparación con la inducción con AIDA estándar) para la inducción, dada la necesidad anticipada de añadir antraciclinas para controlar la hiperleucocitosis y lograr un control de la enfermedad a largo plazo en esta población con LPA de alto riesgo. A ello le siguen 4 ciclos de tratamiento de consolidación con ATO/ATRA. Esperamos hallar una toxicidad hematológica menos grave y menor mortalidad relacionada con el tratamiento, lo que se traducirá en un mejor desenlace entre los pacientes del grupo experimental. Además, desde el inicio de la consolidación, estos pacientes pueden tratarse de forma ambulatoria, factor que también se considera relacionado con una mejor calidad de vida.

Objetivo Principal

Comparar la supervivencia libre de evento (SLE) del grupo de tratamiento experimental, que incluye ATO/ATRA e idarubicina, con el tratamiento estándar basado en ATRA más quimioterapia (AIDA)

Variables de Evaluación Primaria

El criterio de valoración principal del estudio es la supervivencia libre de evento

Momentos temporales de evaluación primaria

El criterio de valoración principal del estudio es la supervivencia libre de evento. Se trata de un criterio de valoración de tiempo hasta el evento. Este criterio de valoración acumulativo incluye los siguientes eventos: no obtención de remisión hematológica completa tras el tratamiento de inducción; no obtención de remisión molecular tras el último ciclo de consolidación (grupo A tras 4 ciclos, grupo B tras 3 ciclos) (resistencia molecular); recidiva (hematológica/molecular); muerte, incluida la muerte precoz (en los 30 días siguientes a la aleatorización); o desarrollo de mielodisplasia o leucemia secundaria

Objetivo Secundario

- Tasas de RC, SG e IAR
- Incidencia acumulada de síndrome mielodisplásico (SMD) o LMA secundarios
- Muerte precoz durante la inducción
- Calidad de vida
- Perfil de toxicidad
- Cinética de la EMR

- Duración del tratamiento hospitalario
 - Recursos sanitarios
-

Variables de Evaluación Secundaria

- Tasa de RC hematológica tras la inducción
 - Tasa de muerte precoz durante la inducción
 - Tasa de supervivencia global (SG) a los 2 años
 - Tasa de incidencia acumulada de SMD o LMA secundarios
 - Tasa de incidencia acumulada de recidiva (IAR) a los 2 años
 - Incidencia de toxicidad hematológica y no hematológica
 - Tasa de remisión molecular tras el último ciclo de consolidación
 - Valoración de la reducción del nivel de transcrito PML/RAR durante el tratamiento
 - Evaluación de las diferencias en las siguientes escalas seleccionadas de calidad de vida a priori: función física y cognitiva además de fatiga, náuseas y vómitos, estreñimiento y pérdida de apetito
 - Evaluación de las diferencias en la reconstitución inmunitaria entre los dos grupos - Días de hospitalización totales durante el tratamiento e impacto económico sanitario
-

Momentos temporales de evaluación secundaria

- todo el estudio
-

Criterios de Inclusión

Consentimiento informado - Mujeres u hombres con LPA de nuevo diagnóstico mediante citomorfología, confirmada mediante análisis molecular* - Edad ≥ 18 y ≤ 65 años - Grado de actividad según la escala ECOG 0–3 - Recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico $> 10 \times 10^9/l$ - Bilirrubina total en suero $\leq 3,0$ mg/dl (≤ 51 $\mu\text{mol/l}$) - Creatinina en suero $\leq 3,0$ mg/dl (≤ 260 $\mu\text{mol/l}$) - Las mujeres deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios para poder ser incluidas en el ensayo clínico: o Posmenopáusicas (12 meses de amenorrea natural o 6 meses de amenorrea con hormona foliculoestimulante (FSH) en suero > 40 U/ml) o En periodo posoperatorio (es decir, 6 semanas) tras ovariectomía bilateral con o sin histerectomía o Aplicación continua y correcta de un método anticonceptivo con índice de Pearl $> 1\%$ (p. ej., implantes, fármacos de efecto prolongado, anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino [DIU]) o Abstinencia sexual o Vasectomía del compañero sexual

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no sean aptos para recibir quimioterapia a juicio del médico responsable del tratamiento - LPA secundaria a radioterapia o quimioterapia anteriores por enfermedad distinta de LPA - Otra neoplasia maligna en el momento de la incorporación en el estudio (excepción: carcinoma de células basales) - Falta de confirmación del diagnóstico de LPA a nivel genético (*véase más arriba) - Arritmias significativas, anomalías en ECG: -Síndrome del QT largo congénito -Antecedentes o presencia de taquiarritmia ventricular o auricular significativa -Bradicardia en reposo clínicamente significativa (< 50 latidos por minuto) -QTc > 500 ms en ECG de cribado para ambos sexos (con la fórmula de QTcF que se detalla en la sección 5.5.6) -Bloqueo de rama derecha más hemibloqueo anterior izquierdo, bloqueo bifascicular - Otras contraindicaciones cardíacas de la quimioterapia intensiva (FEVI $< 50\%$) - Infecciones no controladas potencialmente mortales - Enfermedad pulmonar o cardíaca grave no controlada - Disfunción hepática o renal grave - Infección activa por VIH y/o hepatitis - Esclerosis múltiple activa (se pueden incluir pacientes con EM inactiva) - Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia - Alergia al medicamento del

ensayo clínico o a los excipientes de este - Consumo de drogas; afecciones médicas, psicológicas o sociales que puedan interferir con la participación del paciente en el estudio o en la evaluación de los resultados del estudio - Consumo de otros fármacos en investigación en el momento de la inclusión o en los 30 días anteriores a la incorporación en el estudio

Calendario

(Última actualización: 14/04/2026)

Autorización 09/05/2018	Inicio de Ensayo 18/06/2018	Inclusión Primer Paciente 18/07/2018	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) 21/01/2025	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado

Promotor

FUNDACION PETHEMA España
C/ Profesor Martín Lagos s/n 28040 MADRID

Contact Person

START FROM SCRATCH S.L. - ELENA
0034 627524002
eniembro@sfscro.com

Monetary support: Bundesministerium fr Bildung und Forschung|Teva Pharmaceuticals Europe B.V.|FUNDACION PETHEMA|

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm del Hospital Universitario y Politécnico la Fe

Avda de Fernando Abril Martorell, n.106, Hospital U. i P. La Fe, Torre A, Planta 7, despacho 7.12, 46026 Valencia

ceic@iislafe.es

961246605

Centros

Cerrado (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
REINA SOFÍA**

Córdoba

CÓRDOBA

Cerrado (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
VIRGEN DEL ROCÍO**

Sevilla

SEVILLA

Cerrado (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA
DR. NEGRÍN**

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Cerrado (21/01/2025)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

Cerrado (21/01/2025)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ALBACETE**

Albacete

ALBACETE

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ALICANTE**

Alicante/Alacant

ALICANTE

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
J.M. MORALES MESEGUER**

Murcia

MURCIA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL SAN PEDRO DE
ALCÁNTARA**

Cáceres

CÁCERES

Cerrado (21/01/2025)

**Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol de Badalona**

Badalona

BARCELONA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARI I
POLITÈCNIC LA FE**

Valencia

VALENCIA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA**

Salamanca

SALAMANCA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS
DE VALDECILLA**

Santander

CANTABRIA

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA
DE HIERRO MAJADAHONDA**

Majadahonda

MADRID

Cerrado (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE
OCTUBRE**

Madrid

MADRID

Medicamentos

Trisenox (R)

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Arsenic trioxid|

Experimental

Tiene resultados

A randomized Phase III study to compare arsenic trioxide (ATO) combined to ATRA and idarubicin versus standard ATRA and anthracyclines-based chemotherapy (AIDA regimen) for patients with newly diagnosed, high-risk acute promyelocytic leukemia

State
Finished CT

Type of participants
Population especially vulnerable , Patient

Age Ranges
Older than 64 , Adults (18-64 years)

Gender
Both

Phases
Phase III

Expected Participants
280

Results
Has results

Low level of intervention
No

Rare disease
Yes

Geographic coverage
National multicenter, International multicenter

Areas of the study
treatment, safety, effectiveness,
pharmacoeconomic

Advanced therapy
NO

Information

Identifier

2015-001151-68

Protocol Code

TUD-APOLLO-064

Therapeutic area

Diseases [C] - Cancer [C04]

Investigated Disease

newly diagnosed high-risk acute promyelocytic leukemia (APL)

Scientific Title

A randomized Phase III study to compare arsenic trioxide (ATO) combined to ATRA and idarubicin versus standard ATRA and anthracyclines-based chemotherapy (AIDA regimen) for patients with newly diagnosed, high-risk acute promyelocytic leukemia

Rationale

Despite the dramatic progress achieved in frontline therapy of APL with ATRA plus anthracycline-based regimens, relapses still occur in approximately 20% of patients. Moreover, these regimens are associated with significant toxicities due to severe myelosuppression frequently associated with life-threatening infections and potentially serious late effects including development of secondary MDS/AML. In a recent randomized clinical trial in low/intermediate-risk APL (WBC at diagnosis $\leq 10 \times 10^9/L$, APL0406 trial) by our study groups a combination of arsenic trioxide (ATO) and ATRA has been shown to result into better survival with significantly lower toxicity rates compared to the standard ATRA idarubicin (AIDA) therapy. Inspired by the results of this trial we intend to perform a randomized study in high-risk APL (WBC at diagnosis $> 10 \times 10^9/L$) comparing standard AIDA-based treatment with ATO/ATRA combination including low-doses idarubicin during induction. We propose a modified ATO/ATRA protocol with the addition of two doses of IDA (50% compared to standard AIDA induction) for induction because of the anticipated need of adding anthracyclines to control hyperleukocytosis and to achieve long-term disease control in this high-risk APL population. This is followed by 4 cycles of ATO/ATRA consolidation therapy. As in the APL0406 study for low/intermediate-risk patients we expect less severe hematologic toxicity and treatment-related mortality resulting in an improved outcome for patients in the experimental arm. Furthermore, from the start of consolidation, these patients (in contrast to the standard arm) can be treated on an outpatient basis, which is also considered to be associated with an improved quality of life.

Main Objective

To compare event-free survival (EFS) of the experimental treatment arm including ATO/ATRA and idarubicin with standard treatment based on ATRA plus chemotherapy (AIDA regimen) in newly diagnosed high-risk APL

Primary Endpoints

The primary endpoint of the study is event-free survival.

Temporary moments of secondary assessment

The primary endpoint of the study is event-free survival. This is a time to event endpoint. This cumulative endpoint includes the following events: no achievement of hematological complete remission after induction therapy; no achievement of molecular remission after the last consolidation course (molecular resistance); relapse (hematological/molecular); death including early death (within 30 days after randomization) or development of secondary myelodysplasia or leukemia.

Secondary Objective

- complete remission (CR) , overall survival (OS) and cumulative incidence of relapse (CIR) rates
 - cumulative incidence of secondary myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia
 - early death during induction
 - quality of life
 - toxicity profile
 - kinetics of MRD
 - duration of in-patient treatment
 - health economics
-

Secondary Endpoints

- complete remission (CR), overall survival (OS) and cumulative incidence of relapse (CIR) rates
- cumulative incidence of secondary myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia
- early death during induction
- quality of life
- toxicity profile
- kinetics of MRD
- duration of in-patient treatment
- health economics

Temporary moments of secondary assessment

- whole study

Inclusion criteria

- Informed consent - women or man with a newly diagnosed APL by cytomorphology, confirmed by molecular analysis - Age ≥ 18 and ≤ 65 years - ECOG performance status 0-3 - WBC at diagnosis > 10 GPT/l - serum total bilirubin ≤ 3.0 mg/dl (≤ 51 $\mu\text{mol/l}$) - serum creatinine ≤ 3.0 mg/dl (≤ 260 $\mu\text{mol/l}$) - women must fulfill at least one of the following criteria in order to be eligible for trial inclusion: o Post-menopausal (12 months of natural amenorrhea or 6 months of amenorrhea with Serum FSH > 40 U/ml) o Postoperative (i.e. 6 weeks) after bilateral ovariectomy with or without hysterectomy o Continuous and correct application of a contraception method with a Pearl Index of $<1\%$ (e.g. implants, depots, oral contraceptives, intrauterine device – IUD). o Sexual abstinence o Vasectomy of the sexual partner

Exclusion criteria

- patients who are not eligible for chemotherapy as per discretion of the treating physician - APL secondary to previous radio- or chemotherapy for non-APL disease - other active malignancy at time of study entry (exception: Basal-Cell Carcinoma) - lack of diagnostic confirmation of APL at genetic level - Significant arrhythmias, ECG abnormalities - other cardiac contraindications for intensive chemotherapy (L-VEF $<50\%$) - uncontrolled, life-threatening infections - severe non controlled pulmonary or cardiac disease - severe hepatic or renal dysfunction - HIV and/or active hepatitis C infection - pregnant or breast-feeding patients - allergy to trial medication or excipients in study medication - substance abuse; medical, psychological or social conditions that may interfere with the patients participation in the study or evaluation of the study results - use of other investigational drugs at the time of enrolment or within 30 days before study entry

Calendar

(Last Update: 14/04/2026)

Authorization 09/05/2018	Start of Trial 18/06/2018	First patient inclusion 18/07/2018	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) 21/01/2025	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

FUNDACION PETHEMA España
C/ Profesor Martín Lagos s/n 28040 MADRID

Contact Person

START FROM SCRATCH S.L. - ELENA
0034 627524002
eniembro@sfcro.com

Monetary support: Bundesministerium fr Bildung und Forschung|Teva Pharmaceuticals Europe B.V.|FUNDACION PETHEMA|
Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm del Hospital Universitario y Politécnico la Fe

Avda de Fernando Abril Martorell, n.106, Hospital U. i P. La Fe, Torre A, Planta 7, despacho 7.12, 46026 Valencia

ceic@iislafe.es

961246605

Sites

Closed (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
REINA SOFÍA**

Córdoba

CÓRDOBA

Closed (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
VIRGEN DEL ROCÍO**

Sevilla

SEVILLA

Closed (21/01/2025)

**COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA
DR. NEGRÍN**

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Closed (21/01/2025)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

Closed (21/01/2025)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ALBACETE**

Albacete

ALBACETE

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ALICANTE**

Alicante/Alacant

ALICANTE

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
J.M. MORALES MESEGUER**

Murcia

MURCIA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL SAN PEDRO DE
ALCÁNTARA**

Cáceres

CÁCERES

Closed (21/01/2025)

**Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol de Badalona**

Badalona

BARCELONA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARI I
POLITÈCNIC LA FE**

Valencia

VALENCIA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA**

Salamanca

SALAMANCA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS
DE VALDECILLA**

Santander

CANTABRIA

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA
DE HIERRO MAJADAHONDA**

Majadahonda

MADRID

Closed (21/01/2025)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE
OCTUBRE**

Madrid

MADRID

Medication

Trisenox (R)

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Arsenic trioxid|

Experimental

Has results