Un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de durvalumab con azacitidina para tratar cáncer de médula ósea causante de proliferación de células cancerosas y producción inadecuada de células sanguíneas normales.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	182
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, farmacoeconómica	NO

Información

Identificador
2015-003596-30

Cod. Protocolo
MEDI4736-MDS-001

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
SMD: transtornos en los que la médula ósea produce células sanguíneas en menor cantidad / inmaduras
LMA: cáncer de glóbulos blancos (células mieloides)

Título Científico
ESTUDIO ALEATORIZADO, MULTICÉNTRICO, ABIERTO, DE FASE II PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA

SEGURIDAD DE AZACITIDINA SUBCUTÁNEA EN COMBINACIÓN CON DURVALUMAB (MEDI4736) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO NO TRATADOS PREVIAMENTE O EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA (>= 65 AÑOS) CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) QUE NO SON APTOS PARA UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (TCMH)

Justificación

El estudio MEDI4736-MDS-001 es un estudio de fase II, abierto y multicéntrico, que se está llevando a cabo con pacientes sin tratamiento previo con síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo y con pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda (LMA) que no reúnen las condiciones para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de azacitidina y durvalumab (brazo A) en comparación con el tratamiento con azacitidina en monoterapia (brazo B). También se recopilarán datos farmacocinéticos sobre el brazo A de combinación a fin de verificar la tolerabilidad de dichos fármacos en el organismo y de qué manera afecta éste al fármaco.

Objetivo Principal

Comparar la eficacia de azacitidina subcutánea (SC) en combinación con durvalumab con la de azacitidina subcutánea en monoterapia en la población del estudio definida

Variables de Evaluación Primaria

Cohorte de SMD: Tasa de respuesta global (TRG), (es decir, RC, RCm, RP, MH) según los criterios de respuesta del IWG 2006 Cohorte de LMA: Proporción de pacientes con LMA que alcanzan una respuesta global (RC o RCi) según los criterios de respuesta modificados del IWG 2003

Momentos temporales de evaluación primaria

Evaluación de la respuesta IWG según los criterios IWG para SMD y de los criterios IWG modificados para LMA cada vez que se completen tres ciclos de tratamiento durante los 6 primeros ciclos de tratamiento. Los pacientes que sigan más allá del ciclo 6 tendrán una evaluación de la respuesta IWG cada tres ciclos de tratamiento. La evaluación se deberá realizar antes de los procedimientos del día 1 para los ciclos de tratamiento subsecuentes (ciclos 4, 7, 10, etc.).

Objetivo Secundario

Seguridad: Comparar la seguridad y la tolerabilidad de azacitidina subcutánea (SC) en combinación con durvalumab con la de azacitidina subcutánea en monoterapia en la población del estudio definida.
Farmacocinética: Evaluar la farmacocinética (FC) de durvalumab al administrarlo en combinación con azacitidina subcutánea en la población del estudio definida.

Variables de Evaluación Secundaria

Cohorte de SMD:
1- Tiempo hasta la respuesta 2- Supervivencia sin recidiva
3- Respuesta citogenética
4- Supervivencia sin progresión (SSP)
5- Duración de la respuesta
6- Tiempo hasta la evolución a LMA
7- Evolución a LMA
Cohorte de LMA:
1- Tiempo hasta la respuesta 2- Supervivencia sin recidiva
3- Respuesta citogenética completa (RCiC):
4- Tasa de mejoría hematológica
5- Duración de la respuesta
Fase 2: Ambas cohortes:
1- Seguridad
2- Supervivenci general
3- Tasa de supervivencia al cabo de 1 año
4- Parámetros FC

Momentos temporales de evaluación secundaria

SMD:1-D1C1 a RC,RP o RCm; 2-RC,RP o RCm a recidiva ,muerte o perdida de seguimiento;3-D1C1 a RCiC o respuesta citogenética parcial;4-D1C1 a progresión o muerte;5- RC, RP o RCm a recidiva o EP;6-D1C1 a transformación a LMA;7- Progresivamente. LMA:1-D1C1 a respuesta;2-RC o RCi a recidiva,muerte o perdida de seguimiento;3-D1C1 a RCiC;4-D1C1 a respuestas neutrófila+eritroide+plaquetaria;5-Tiempo de primera RC CR/RCi a recidiva,EP o muerte.Ambos:1-progresivamente incluyendo seguimiento;2-D1C1 a muerte;3-Probabilidad de supervivencia al año de la aleatorización;4-D1C1 final de la infusión;D1C2 preinfusión(90-5 min pre dosis);D1 C4 preinfusión(90-5 min pre dosis)y final de infusión;D1C6 preinfusión(90-5 min pre dosis);Visita Seguimiento Seguridad(90 días post última dosis MEDI4736)

Criterios de Inclusión

Ambas cohortes: 1.El paciente debe comprender y firmar de forma voluntaria un FCI antes de que se realice cualquier evaluación o procedimiento relacionado con el estudio. 2.Estado general segúnescala ECOG de 0, 1 o 2. 3.mujeres con capacidad de concebir pueden participar si cumplen los siguientes criterios: a.Haber tenido resultados negativos,verificados por Investigador,para 2 pruebas de embarazo antes de comenzar la terapia con cualquier PEI:prueba de embarazo en suero en selección y prueba de embarazo en suero o en orina(conforme al criterio del Investigador)negativa realizada en las 72 horas anteriores al inicio del tratamiento(tto.)con PEI(día 1 ciclo 1).Deben aceptar someterse a pruebas de embarazo de forma regular durante transcurso del estudio (antes de iniciar cada ciclo de tto.) y después de la última dosis de PEI. Esto será así incluso si la paciente practica abstinencia total de contacto heterosexual. b.Aceptar practicar abstinencia total(que debe ser revisada una vez al mes e incluida en documentación original)o aceptar el uso de un método anticonceptivo altamente efectivo durante los 28 días anteriores al inicio del tto. con durvalumab o azacitidina, y aceptar seguir tomando dichas precauciones mientras toma durvalumab o azacitidina (incluidas las interrupciones de dosis)y durante hasta 90 días tras la última dosis de durvalumab o azacitidina. Después de ese momento,deberá informarse a un médico responsable del cese de la toma de medidas anticonceptivas. c.Aceptar abstenerse de amamantar durante participación en estudio y durante al menos 90 días tras la última dosis de PEI. d.Abstenerse de donar óvulos mientras toma durvalumab y como mínimo durante los 90 días posteriores a la última dosis de durvalumab. 4.Los pacientes varones deben: a.Ya sea practicar abstinencia total de contacto heterosexual(lo cual se revisará de forma mensual)o bien aceptar no engendrar ningún hijo, la utilización de métodos de contracepción altamente efectivos, el uso de condón masculino más espermicida durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con capacidad de concebir(aunque se hayan sometido con éxito a una vasectomía)desde la 1a dosis de PEI(día 1 del ciclo 1),incluyendo las interrupciones de dosis, hasta 90

días después de haber recibido la última dosis de durvalumab o azacitidina. b.Abstenerse de donar esperma mientras toma PEI y como mín. durante los 90 días posteriores a la última dosis de PEI. 5.Comprender y firmar de forma voluntaria una sección del FCI específica para biomarcadores antes de que se realice ningún procedimiento relacionado con estudio. 6.Ser capaces y mostrar voluntad de cumplir con el calendario de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo. Cohorte de SMD: 7. Edad>=18 años en el momento de la firma del FCI. 8.Confirmación central de diagnóstico de SMD primario o secundario según la clasificación de la OMS no tratado previamente(Apéndice B).Los resultados de la revisión central de la patología son imprescindibles para recibir la primera dosis de fármaco. 9.Confirmación central de la categoría de riesgo del SMD como riesgo intermedio según el IPSS-R con> 10% de blastos o citogenética mala o muy mala, o confirmación de riesgo alto o muy alto según el IPSS-R(Apéndice H)(Los resultados de la revisión central de la patología son imprescindibles para recibir la primera dosis de fármaco). Cohorte de LMA: 10. Edad>=65 años en el momento de la firma del formulario de consentimiento informado (FCI). 11.Confirmación central del diagnóstico de una de las siguientes LMA según la clasificación de la OMS(Apéndice I): ·LMA de novo recientemente diagnosticada, confirmada histológicamente (blastos medulares>=20 %),o ·LMA secundaria a una SMD anterior, o ·LMA secundaria a la exposición a ttos. o agentes que puedan causar leucemia(p.ej.,radioterapia,agentes alquilantes,inhibidores de la topoisomerasa II) con la neoplasia maligna primaria en remisión durante al menos 2 años. 12.Confirmación central de estado de riesgo intermedio o bajo según la Citogenética para la leucemia mieloide aguda (Apéndice J). Para la fase de extensión opcional: A discreción del investigador, los pacientes que cumplan todos los criterios de continuación que se indican a continuación podrán entrar en la fase de extensión opcional: 1.Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado anexo para la fase de extensión del estudio. 2.Pacientes que no cumplan ninguno de los criterios de suspensión del tto. siguientes: • Acontecimiento adverso • Progresión de la enfermedad • Abandono por parte del sujeto • Pérdida de contacto durante el seguimiento • Embarazo 3. Pacientes que sigan obteniendo algún beneficio clínico del tto. del estudio de acuerdo con la valoración del investigador Los pacientes comenzarán la fase de extensión en el momento del siguiente ciclo regular de administración programada para el fármaco del estudio azacitidina o azacitidina y durvalumab.

Criterios de Exclusión

Ambas cohortes: 1.Trasplante previo de células madre hematopoyéticas. 2.Ser considerado apto para un trasplante de células madre hematopoyéticas (alogénico o autólogo) en el momento de la firma del FCI. 3. Exposición anterior a azacitidina, decitabina, a la formulación oral en investigación de decitabina o a un derivado oral de azacitidina. 4. Médula ósea no aspirable.5. Uso de cualquiera de los siguientes fármacos durante los 28 días anteriores a la primera dosis de PEI: ·Agentes estimulantes de la trombopoyesis (p. ej., romiplostim, eltrombopag, interleuquina 11). ·Cualquier factor de crecimiento hematopoyético (AEE y otros factores de crecimiento hematopoyético eritroides, p. ej., interleuquina 3).· Cualquier producto en investigación durante los 28 días o 5 semividas (el que sea más largo) anteriores al inicio del tratamiento del estudio. 6. Antecedentes previos de neoplasias malignas (excepto SMD para pacientes con LMA), a menos que el paciente haya estado libre de enfermedad durante ? 2 años. No obstante, se permitirá la inclusión de pacientes con los siguientes antecedentes/enfermedades actuales: ·Carcinoma basal o escamocelular de la piel.· Carcinoma in situ de cuello uterino. ·Carcinoma mamario in situ.· Hallazgo histológico casual de cáncer de próstata (estadio T1a o T1b según el sistema de estadíos clínicos TNM [Tumor/Ganglios/Metástasis]). 7. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o mujeres que planean quedarse embarazadas durante el estudio. 8. Paciente con trastornos autoinmunes o inflamatorios documentados (incluidos síndrome inflamatorio del intestino irritable [p. ej., colitis, enfermedad de Crohn], diverticulitis excepto si un episodio previo evolucionó a diverticulosis, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable [excluir al paciente solo si el síndrome ha estado activo en los 6 meses previos a la firma del FCI] u otras afecciones gastrointestinales crónicas graves asociadas a diarrea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Wegener [granulomatosis con poliangitis], miastenia gravis, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, hipofisitis, uveítis, etc.) en la actualidad o en los 3 años previos al inicio del tratamiento. Se aplicarán las siguientes excepciones a estos criterios: · pacientes con vitiligo o alopecia,· pacientes con hipotiroidismo (p. ej., tras sufrir el síndrome de Hashimoto) estable a tratamiento de reemplazo hormonal durante ? 3 meses antes de la firma del FCI, o ·pacientes con psoriasis que no necesitan tratamiento sistémico. 9. Cardiopatía activa significativa en los 6 meses previos a la firma del FCI, incluidas: · insuficiencia cardíaca congestiva de clase 3 o 4 según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (véase el Apéndice F), · angina no estable o angina que requiere intervención médica o quirúrgica, y/o· cualquier arritmia cardíaca significativa,· infarto de miocardio. 10. Enfermedad intercurrente no controlada, incluidas, entre otras,

infecciones fúngicas, bacterianas o víricas en curso o activas (definidas como presencia de signos/síntomas en curso relacionados con la infección sin que haya mejoría a pesar de la administración de antibióticos u otro tratamiento apropiados), hipertensión no controlada, arritmia cardíaca, neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar, úlcera péptica activa o gastritis que limitaría el cumplimiento de los requisitos del estudio. 11. Paciente con infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por el virus de la hepatitis C (VHC), o con evidencia de infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). 12. Hipersensibilidad conocida o sospechada a azacitidina, manitol o durvalumab o sus componentes, o a cualquier anticuerpo monoclonal humanizado. 13. Cualquier afección médica importante, anomalía en los análisis de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que podría impedir que el paciente participara en el estudio. 14. Cualquier afección, incluida la presencia de anomalías en los análisis de laboratorio, que expondría al paciente a un riesgo inaceptable si participase en el estudio. 15. Exposición anterior a anti-CTLA-4, PD-1, PD-L1 o a otro Acm de puntos de control inmunológico. 16. Otros Acm en investigación en los 6 meses anteriores a la primera dosis de PEI. 17. Uso de medicación inmunosupresora, en ese momento o durante los 14 días anteriores a la primera dosis de PEI. Se aplicarán las siguientes excepciones a estos criterios: · Esteroides intranasales, tópicos, inhalados, e inyecciones locales de esteroides (p. ej., inyección intraarticular). · Corticosteroides sistémicos en dosis fisiológicas no superiores a 10 mg/día de prednisona o equivalente.· Esteroides como medicación previa para reacciones de hipersensibilidad (p. ej., medicación previa a tomografía computarizada [TAC]). 18. Antecedentes de inmunodeficiencia primaria. Para el resto de criterios de exclusión por favor consulten protocolo del estudio.

Calendario

(Última actualización: 30/10/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
20/04/2016	20/06/2016	No aportado	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
30/10/2017	No aportado	No aportado	27/12/2021	No aportado

Promotor

Celgene International II Sàrl Suiza

Route de Perreux 1 2017 Boudry, Canton of Neuchatel

Contact Person

ClinicalTrialDisclosure

+34 91 4229000

+1 908 897 4074

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene International II Sàrl

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46 28007 Madrid

ceim.hgugm@salud.madrid.org

915867007

Centros

Cerrado (24/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Cerrado (25/09/2018)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Cerrado (27/09/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

Cerrado (23/05/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Cerrado (26/02/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

CÁCERES

CÁCERES

Cerrado (25/04/2019)

HOSPITAL SON LLATZER (*)

PALMA DE MALLORCA

Cerrado (01/04/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

Cerrado (17/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Cerrado (18/09/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Cerrado (17/09/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Cerrado (06/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

Medicamentos

Vidaza
Polvo para suspensión inyectable

Código ATC: L01BC07 - AZACITIDINA
Principios Activos: AZACITIDINE|
Huérfano **Experimental**

Durvalumab
Solución para perfusión

-
Principios Activos: DURVALUMAB|
Experimental

Vidaza
Polvo para suspensión inyectable

Código ATC: L01BC07 - AZACITIDINA
Principios Activos: AZACITIDINE|
Huérfano **Comparador**

Tiene resultados

A study to evaluate the safety and efficacy of the combination of durvalumab with azacitidine to treat a cancer of the bone marrow, causing cancer cell proliferation and improper normal blood cell production.

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	182
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacoeconomic	NO

Information

Identifier
2015-003596-30

Protocol Code
MEDI4736-MDS-001

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
MDS: disorders
where bone marrow produces fewer/immature blood cells
AML: cancer of the white blood cells (myeloid cells)

Scientific Title

A Randomized Multicenter, Open-label, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azacitidine Subcutaneous in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Previously Untreated Subjects with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or in Elderly (>= 65 years) Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Not Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Rationale

The MEDI4736-MDS-001 is a Phase 2 multicenter, open-label study being conducted with previously untreated patients with high-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) and elderly patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) not eligible for hematopoietic stem cell transplant. The purpose of the study is to assess how safe and effective the combination of azacitidine and durvalumab (Arm A) is in comparison to azacitidine treatment alone (Arm B). Pharmacokinetic data will also be collected on the combination arm A to verify how well the body tolerates these drugs, and what the body does to the drug.

Main Objective

Evaluate the efficacy of subcutaneous (sc) azacitidine in combination with durvalumab as compared with subcutaneous azacitidine alone in the defined study population.

Primary Endpoints

MDS Cohort:
- Overall response rate (defined as CR, PR, mCR and/or HI) using the IWG 2006 response criteria for MDS

AML Cohort:
- Overall response rate (CR or CRi) based on modified IWG 2003 response criteria for AML

Temporary moments of secondary assessment

IWG Response Assessment based on IWG criteria for MDS and modified IWG criteria for AML is to be performed every 3 cycles of treatment during the first 6 treatment cycles. Subjects who continue beyond Cycle 6 will have IWG response assessment following every 3 treatment cycles. The assessment must be performed prior to beginning Day 1 procedures for the subsequent treatment cycle (Cycle 4, 7, 10, etc).

Secondary Objective

Safety: Assess the safety and tolerability of subcutaneous (sc) azacitidine in combination with durvalumab compared with subcutaneous azacitidine alone in the defined study population.
Pharmacokinetics: To assess the pharmacokinetics (PK) of durvalumab when given in combination with subcutaneous azacitidine in the defined study population.

Secondary Endpoints

MDS Cohort:

1- Time to response
2- Relapse-free survival
3- Cytogenetic response
4- Progression-free survival (PFS)
5- Duration of response
6- Time to AML transformation
7- Transformation to AML
AML Cohort:
1- Time to response
2- Relapse-free survival
3- Complete cytogenetic response (CyCR)
4- Hematologic Improvement Rate
5- Duration of response
Phase 2: Both Cohorts:
1- Safety
2- Overall survival
3- One-year survival
4- PK parameters

Temporary moments of secondary assessment

MDS 1-C1D1 to CR,PR or mCR
2-CR,PR or mCR until relapse,death or loss to FU
3-C1D1 to documentation of CyCR or partial cytogenetic response
4-C1D1 to progression or death
5-CR,PR or mCR until relapse or PD
6-C1D1 until date of transformation to AML
7-Ongoing
AML
1-C1D1 to response
2-CR or CRi until relapse,death or loss to FU
3-C1D1 until CyCR
4-C1D1 to rate of Neutrophil response+Eythroid response+Platelet response
5-Time from first CR/CRi until relapse, PD or death
Both
1-Ongoing incl FU
2-C1D1 to death
3-Prob of survival at 1 year from randomisation
4-C1D1 end of infusion;C2D1 preinfusion(-90m to -5m prior to dose);C4D1 preinfusion(-90m to -5m prior to dose) and end of infusion;C6D1 preinfusion(-90m to -5m prior to dose);Safety FU (90d after last dose of MEDI4736)

Inclusion criteria

For both cohorts: 1. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted. 2. Have an ECOG performance status of 0, 1, or 2. 3. Female subjects of childbearing potential may participate, providing they meet the following conditions: a. Have 2 negative pregnancy tests as verified by the Investigator prior to starting any IP therapy: serum pregnancy test at screening and negative serum or urine pregnancy test (Investigator's discretion) within 72 hours prior to starting treatment with IP (Cycle 1, Day 1). They must agree to ongoing pregnancy testing during the course of the study (before beginning each subsequent cycle of treatment), and after the last dose of any IP. This applies even if the subject practices complete abstinence from heterosexual contact. b. Agree to practice true abstinence (which must be reviewed on a monthly

basis and source documented) or agree to the use of a highly effective method of contraception from 28 days prior to starting durvalumab or azacitidine, and must agree to continue using such precautions while taking durvalumab or azacitidine (including dose interruptions) and for up to 90 days after the last dose of durvalumab or azacitidine. Cessation of contraception after this point should be discussed with a responsible physician. c. Agree to abstain from breastfeeding during study participation and for at least 90 days after the last dose of IP. d. Refrain from egg cell donation while taking durvalumab and for at least 90 days after the last dose of durvalumab. 4. Male subject must: a. Either practice true abstinence from heterosexual contact (which must be reviewed on a monthly basis) or agree to avoid fathering a child, to use highly effective methods of contraception,male condom plus spermicide during sexual contact with a pregnant female or a female of childbearing potential (even if he has undergone a successful vasectomy) from starting dose of IP (Cycle 1 Day 1), including dose interruptions through 90 days after receipt of the last dose of durvalumab or azacitidine. b. Refrain from semen or sperm donation while taking IP and for at least 90 days after the last dose of IP. 5. Understand and voluntarily sign a biomarker-specific component of the informed consent form prior to any study-related procedures conducted. 6. Willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements. MDS Cohort: 7. Age >= 18 years at the time of signing the informed consent form. 8. Central confirmation of diagnosis of previously untreated primary or secondary MDS as per WHO classification. Results of central pathology review are required prior to receiving the first dose of IP. 9. Central confirmation of the categorization of the MDS risk classification, as per the IPSS-R Intermediate risk with >10% blasts or poor or very poor cytogenetics, or IPSS-R High or Very High risk (Results of central pathology review required prior to receiving the first dose of IP). AML Cohort: 10. Age >= 65 years at the time of signing the informed consent form (ICF). 11. Central confirmation of diagnosis of one of the following untreated AML as per WHO classification: · Newly diagnosed, histologically confirmed de novo AML (bone marrow blasts >= 20%), or · AML secondary to prior MDS, or · AML secondary to exposure to potentially leukemogenic therapies or agents (eg, radiation therapy, alkylating agents, topoisomerase II inhibitors) with the primary malignancy in remission for at least 2 years. 12. Central confirmation of intermediate or poor risk status, based on Cytogenetics for Acute Myeloid Leukemia. For Optional Extension Phase: At the Investigator's discretion, subjects meeting all the following continuation criteria are eligible to enter the optional extension phase: 1. Subjects who have signed the addendum informed consent for the extension phase of the study. 2. Subjects who do not meet any of the following treatment discontinuation criteria: • Adverse Event • Progressive disease • Withdrawal by subject • Lost to follow-up • Pregnancy 3. Subjects who continue to show clinical benefit from study treatment as per the Investigator's assessment Subjects will start the extension phase at the time of the next regularly scheduled dosing cycle for study drug azacitidine or azacitidine and durvalumab.

Exclusion criteria

For both cohorts: 1. Prior hematopoietic stem cell transplant. 2. Considered eligible for hematopoietic stem cell transplant (allogeneic or autologous). 3. Prior exposure to azacitidine, decitabine or prior exposure to the investigational oral formulation of decitabine, or other oral azacitidine derivative. 4. Inaspirable bone marrow. 5. Use of any of the following within 28 days prior to the first dose of IP: · Thrombopoiesis-stimulating agents · Any hematopoietic growth factors · Any investigational agents within 28 days or 5 half-lives (whichever is longer) of initiating study treatment 6. Prior history of malignancies, (except MDS for AML subjects), unless the subject has been free of the disease for >= 2 years. However, subjects with the following history/concurrent conditions are allowed: · Basal or squamous cell carcinoma of the skin · Carcinoma in situ of the cervix · Carcinoma in situ of the breast · Incidental histologic finding of prostate cancer. 7. Pregnant or breast-feeding females or females who intend to become pregnant during study participation. 8. Subject has active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders within the past 3 years prior to the start of treatment. The following are exceptions to this criterion: · Subjects with vitiligo or alopecia; · Subjects with hypothyroidism stable on hormone replacement for >= 3 months prior to signing the ICF; or · Subjects with psoriasis not requiring systemic treatment 9. Significant active cardiac disease within the previous 6 months prior to signing the ICF 10. Uncontrolled intercurrent illness. 11. Known HIV or HCV infection, or evidence of active HBV infection. 12.Known or suspected hypersensitivity to azacitidine, mannitol, or durvalumab, its constituents, or to any other humanized mAb. 13. Any significant medical condition, laboratory abnormality, or psychiatric illness that would prevent the subject from participating in the study. 14. Any condition including the presence of laboratory abnormalities, which places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study. 15. Prior anti-CTLA-4, PD-1, or PD-L1 or other immune checkpoint mAb exposure. 16. Other investigational mAbs within 6 months prior to first dose of IP. 17. Current or prior use of

immunosuppressive medication within 14 days prior to the first dose of IP. The following are exceptions: · Intranasal, inhaled, topical, or local steroid injections · Systemic corticosteroids at physiologic doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or equivalent · Steroids as premedication for hypersensitivity reactions 18. History of primary immunodeficiency. For the rest of the exclusion criteria, please check the study protocol.

Calendar

(Last Update: 30/10/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
20/04/2016	20/06/2016	Not aported	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
30/10/2017	Not aported	Not aported	27/12/2021	Not aported

Sponsor

Celgene International II Sàrl Suiza

Route de Perreux 1 2017 Boudry, Canton of Neuchatel

Contact Person

ClinicalTrialDisclosure

+34 91 4229000

+1 908 897 4074

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene International II Sàrl

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46 28007 Madrid

ceim.hgugm@salud.madrid.org

915867007

Sites

Closed (24/07/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Closed (25/09/2018)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Closed (27/09/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

Closed (23/05/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Closed (26/02/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

CÁCERES

CÁCERES

Closed (25/04/2019)

HOSPITAL SON LLATZER (*)

PALMA DE MALLORCA

Closed (01/04/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

VALENCIA

Closed (17/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Closed (18/09/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Closed (17/09/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Closed (06/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

MÁLAGA

Medication

Vidaza
Polvo para suspensión inyectable

ATC code: L01BC07 - AZACITIDINA
Active Principles: AZACITIDINE|
Orphan **Experimental**

Durvalumab
Solución para perfusión

-
Active Principles: DURVALUMAB|
Experimental

Vidaza
Polvo para suspensión inyectable

ATC code: L01BC07 - AZACITIDINA
Active Principles: AZACITIDINE|
Orphan **Comparator**

Has results