Estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación comprimidos de AG-120 o AG-221 con azacitidina inyectada, en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada , que tienen mutaciones en las enzimas isocitrato deshidrogenasa 1 o2 (IDH1 o IDH2) y que no sean candidatos a recibir quimioterapia de inducción intensiva.

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 I , Fase II	138
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, dosis, farmacogenética, farmacogenómica	NO

Información

Identificador
2015-003951-23

Cod. Protocolo
AG-221-AML-005

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
tratamientpo sujetos con LMA recién diagnosticada que tienen mutaciones en enzimas isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 y que no sean candidatos a recibir quimioterapia de inducción intensiva

Título Científico

ESTUDIO DE FASE IB/II, ABIERTO Y ALEATORIZADO, DE DOS FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA LA ISOCITRATO DESHIDROGENASA (IDH) MUTADA COMBINADOS CON AZACITIDINA: AG 120 ORAL MÁS AZACITIDINA SUBCUTÁNEA Y AG 221 ORAL MÁS AZACITIDINA SUBCUTÁNEA, EN SUJETOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECIÉN DIAGNOSTICADA PORTADORES DE UNA MUTACIÓN IDH1 O IDH2 RESPECTIVAMENTE, QUE NO SEAN CANDIDATOS A RECIBIR QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN INTENSIVA

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Etapa búsqueda dosis faseIb Evaluar seguridad y tolerabilidad de los ttos combinados de AG120 oral junto con azacitidina subcutánea (s.c.) y de AG221 oral junto con azacitidina s.c. en sujetos con LMA recién diagnosticada con una mutación IDH1 o IDH2, respectivamente, que no sean candidatos a recibir quimioterapia(QT) de inducción intensiva.Establecer dosis recomendada para la combinación (DRC) de AG120 y AG221 orales cuando se dan junto con azacitidina s.c.Etapa de ampliación de AG120 de fase Ib Evaluar la seguridad y la tolerabilidad el tto combinado de AG120 oral junto con azacitidina s.c. en sujetos con LMA recién diagnosticada con una mutación IDH1, que no sean candidatos de QTde inducción intensiva.Etapa de tto aleatorizado con AG221 fase II Evaluar la eficacia de AG221 oral junto con azacitidina, en comparación con la azacitidina s.c. en monoterapia, en sujetos con LMA recién diagnosticada con una mutación IDH2, que no sean candidatos a recibir QT de inducción intensiva.

Variables de Evaluación Primaria

Fase Ib Determinación de la dosis y fase de ampliación de AG-120
1. Dosis recomendada para la combinación-Revisión, por parte del ERD, de los datos sobre toxicidad limitante de la dosis (TLD), seguridad y, FC/farmacodinamia, biomarcadores y eficacia preliminar.2.Seguridad y tolerabilidad Tipo, frecuencia, gravedad e intensidad de los AA y su relación con el tratamiento del estudio.3. Tasa de respuesta global (según la evaluación del investigador)Tasa de ALM + RC + RCi + RCp + ALM + RP conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F).

Momentos temporales de evaluación primaria

Fase Ib Determinación de la dosis y fase de ampliación de AG-120
1.Dosis recomendada para la combinación Aproximadamente 8 meses
2.Seguridad y tolerabilidad Aproximadamente 13 meses
FaseII
3.Tasa de respuesta global (según la evaluación del investigador) Aproximadamente 30 meses

Objetivo Secundario

Etapa de búsqueda dosis de fase Ib Evaluar la eficacia preliminar de tto combinados de AG120 oral junto con azacitidina s.c. y de AG221 oral junto con azacitidina s.c. en sujetos con LMA recién diagnosticada con una mutación IDH1 o IDH2, respectivamente, que no sean candidatos a recibir quimioterapia (QT) de inducción intensiva.Etapa de ampliación de AG120 de fase Ib-Evaluar la eficacia preliminar del tto combinado de AG120 oral

junto con azacitidina s.c. en sujetos con LMA recién diagnosticada con una mutación IDH1, que no sean candidatos a recibir QT de inducción intensiva.Etapa de tto aleatorizado con AG221 de fase II-Evaluar la seguridad del AG221 oral cuando se dajunto con azacitidina s.c. Determinar la FC del AG221 oral cuando se dajunto con azacitidina s.c.Evaluar el efecto del AG221 oral cuando se da junto con azacitidina s.c., en comparación con la azacitidina s.c. en monoterapia, sobre los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Variables de Evaluación Secundaria

Fase Ib Determinación de la dosis y fase de ampliación de AG-120
1.Tasa de respuesta global (según la evaluación del investigador)- Tasa de ALM + RC + RCi + RCp + ALM + RP conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F).
2. RC y RCh determinadas por el promotor Tasa de RC/RCh y RC + RCh basada en datos analíticos
3. Farmacodinámica Evaluar la farmacodinamica del AG-120 oral + azacitidina s.c. y del AG-221 oral + azacitidina s.c. cuando se administran en combinación en esta población.
FaseII
4. Supervivencia sin acontecimientos: Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recidiva morfológica documentada, la progresión conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes.
5. Seguridad y tolerabilidad: Tipo, frecuencia, gravedad e intensidad de los AA y su relación con el tratamiento del estudio.
6. Tasa de remisión completa: Tasa de RC conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F).
7. RC determinada por el promotor: Tasa de RC basada en datos analíticos
8. RC y RCh determinadas por el promotor:Tasa de RC + RCh basada en datos de laboratorio
9. Tasa de mejoría hematológica:Tasa de MH N + MH P + MH E conforme a los criterios de MH del IWG para el SMD (Apéndice G)
10. Duración de la respuesta:Tiempo transcurrido desde la primera ALM/RC/RCi/RCp/RP documentada hasta la recidiva morfológica documentada, la progresión conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes.
11. Tiempo hasta la respuestaTiempo transcurrido desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera ALM/RC/RCi/RCp/RP documentada conforme a los criterios de respuesta modificados del IWG para la LMA (Apéndice F)
12. Tiempo hasta la RC y la RCh determinadas por el promotor.Tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera RC/RCh documentada.
13. Duración de la RC y la RCh determinadas por el promotor.Tiempo desde la primera RC/RCh documentada hasta la recidiva morfológica o progresión documentada.
14 Supervivencia global:Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa.
15.Supervivencia a un año:Probabilidad de seguir con vida un año después de la aleatorización
16.Parámetros de FC: Concentración plasmática y parámetros farmacocinéticos de AG-120 o AG-221.
17.Resultados de CVRS:Cuestionario sobre calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ C30) (Apéndice N) e instrumento EQ 5D 5L del Grupo EuroQoL (Apéndice O)
18.Utilización de recursos sanitarios: Información sobre toda la utilización de recursos (p. ej., hospitalización)
19. Días de vida sin hospitalización:Determinación de los días sin hospitalización
20. Farmacodinámica: Evaluación de la concentración de 2-HG y -KG en plasma y médula ósea.
Evaluar la metilación en SP y/o la transcripción en MO.
21. Pruebas relacionadas: Evaluación de los marcadores moleculares, celulares y metabólicos que puedan ser predictivos de la actividad antitumoral o la resistencia. Evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) mediante citometría de flujo y mediante la frecuencia de variantes alélicas (FVA) del IDH2 en células sanguíneas y de médula ósea. Evaluación de las variaciones de la diferenciación celular y las variaciones de los perfiles de metilación de histonas y ADN en las células leucémicas con mutación

Momentos temporales de evaluación secundaria

FASE Ib: todos Los objetivos secundarios y exploración - aproximadamente 13 meses FASE II: todos los objetivos secundarios y exploración - aproximadamente 30 meses
Se prevé que la duración total del estudio sea de unos 96 meses, tiempo que incluye el reclutamiento, la selección, el tratamiento, el seguimiento de las fases Ib y II y la fase de extensión. En un sujeto concreto, la duración prevista es de unos 30 meses, lo que incluye un período de selección de 28 días, incluida la supervivencia global.

Criterios de Inclusión

1.Edad mínima de 18 años en el momento de firmar el documento de consentimiento informado (DCI). 2.Comprender y firmar voluntariamente el DCI antes de realizar las evaluaciones y procedimientos relacionados con el estudio. 3.Estar dispuesto y tener capacidad de cumplir el calendario de visitas del estudio y los demás requisitos del protocolo. 4.Presentar una LMA de nuevo diagnóstico primaria (es decir, de novo) o secundaria (progresión de un SMD o una neoplasia mieloproliferativa [NMP], o debida a un tratamiento previo) conforme a la clasificación de la OMS de la LMA (apéndice B) con al menos un 20% de blastos leucémicos en la médula ósea: a.Tener una mutación del gen IDH1 o IDH2 (R132, R140 o R172)El estado de mutación del gen IDH se evaluará en un laboratorio local; cuando los centros carezcan de capacidades para realizar análisis locales, se designará a un laboratorio de referencia b.No ser candidato a recibir quimioterapia de inducción según lo determinado por el investigador 5.Estado funcional de 0, 1 o 2 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (apéndice D). 6.Tener una función orgánica adecuada, definida como: •Aspartato aminotransferasa /transaminasa glutámico oxalacética sérica (AST/SGOT) y alanina aminotransferasa sérica (ALT/SGPT) <= 3 veces el LSN, a menos que se atribuya a una afectación orgánica de la leucemia. •Bilirrubina total sérica < 1,5 veces el LSN. Son aceptables valores más altos si se atribuyen a eritropoyesis, <= 3 veces por encima del límite superior de normalidad para el síndrome de Gilbert (por ejemplo, mutación del gen UGT1A1) o a una afectación orgánica de la leucemia. •Creatinina sérica < 2 veces el LSN o aclaramiento de creatinina 30 ml/min calculado a partir de la fórmula de filtración glomerular (FG) de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) FG (ml/min/1,73 m2= 175 x (× (Scr)-1,154 × (Edad)-0,203 x (0,742 en las mujeres) x (1,212 en los afroamericanos). 7.Aceptar someterse a aspirados o biopsias seriadas de médula ósea. 8.Podrán participar mujeres en edad fértil (MEF)*, siempre que cumplan las siguientes condiciones: •Comprometerse a practicar una abstinencia real ** de relaciones sexuales o a utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces (p. ej., combinados [con estrógeno y progesterona] o con solo progesterona para la inhibición de la ovulación, anticonceptivos hormonales orales, inyectables, intravaginales, transdérmicos o implantables, ligadura de trompas bilateral, dispositivo intrauterino, sistema intrauterino de liberación de hormonas, o esterilización de la pareja masculina[se considerará la vasectomía de la pareja como un método anticonceptivo muy eficaz siempre que esa pareja sea el único compañero sexual de la participante MEF en el ensayo y que la pareja vasectomizada haya recibido confirmación médica del éxito de la intervención quirúrgica]) durante la selección, a lo largo de todo el estudio y hasta 4 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio; y •Tener un resultado negativo en la prueba de embarazo (subunidad de la gonadotropina coriónica humana [ß hCG]; sensibilidad de al menos 25 mUI/ml) en suero en el período de selección; y •Tener un resultado negativo en la prueba de embarazo (hCG; sensibilidad de al menos 25 mUI/ml) en suero o en orina (a criterio del investigador, de conformidad con las normas locales) en las 72 horas previas al comienzo del tratamiento del estudio en el período de tratamiento (la prueba de embarazo en suero que se efectúe durante la selección servirá como 9. Los varones practicar una abstinencia real de relaciones sexuales o aceptar el uso de métodos anticonceptivos muy eficaces (según lo descrito antes) con parejas en edad fértil que no estén embarazadas durante la selección y a lo largo de todo el estudio , y no deberán engendrar un hijo con sus parejas durante el estudio y hasta 4 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio (6 meses después de la última dosis de azacitidina en Canadá).Además, los varones deberán acceder a utilizar preservativo durante el tratamiento con azacitidina y hasta por lo menos 4 meses después de la última dosis de azacitidina.

Criterios de Exclusión

1Presentar una leucemia promeliocítica aguda presunta o confirmada por la morfología, el inmunofenotipo, el análisis molecular o el cariotipo 2Presentar una LMA secundaria a una leucemia mielógena crónica (LMC).3Haber recibido un fármaco dirigido contra la IDH1 o la IDH2 mutada.4Haber recibido con anterioridad un tratamiento antineoplásico sistémico, TCMH o radioterapia para la LMA.Se permite la administración de hidroxiurea antes del reclutamiento los blastos leucémicos periféricos en pacientes con leucocitosis (sin embargo, no debe administrarse en las 72 h previas y posteriores a la administración de azacitidina) En los sujetos con LMA secundaria el tto recibido para el cáncer previo no es excluyente; se recogerá toda la información relativa al tratamiento en el CRD. El uso de ácido transretinoico total (ATRA) ante la sospecha de LPA no es un criterio excluyente siempre que se suspenda antes del inicio del tratamiento en el protocolo.5El paciente ha recibido más de 1 ciclo de tto previo con azacitidina, o el paciente ha recibido cualquier tratamiento previo con decitabina para un SMD.6Leucemia del sistema nervioso central (SNC) presunta o confirmada. Durante la selección se hará un análisis del líquido cefalorraquídeo únicamente si se sospecha afectación del SNC por leucemia. 7Complicaciones graves y potencialmente mortales de la leucemia, como hemorragia no controlada, neumonía con hipoxia o shock, y/o coagulación intravascular diseminada.8Cardiopatía activa significativa en los 6 meses anteriores al comienzo del tratamiento del estudio, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA); síndrome coronario agudo (SCA); y/o accidente cerebrovascular; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% por ecocardiograma (Eco) o ventriculografía isotópica (MUGA) obtenidos en los 28 días anteriores al comienzo del tratamiento del estudio.9Antecedentes de neoplasia maligna distinta de SMD, NMP o LMA, a menos que el paciente se haya mantenido sin enfermedad durante al menos 1 año antes del comienzo del tratamiento del estudio. Sin embargo, podrán participar los pacientes con los siguientes antecedentes o enfermedades concomitantes:Carcinoma basocelular o espinocelular de piel,Carcinoma cervicouterino in situ,Carcinoma in situ de mama,dentificación histológica fortuita de un cáncer de próstata (T1a o T1b según el sistema de estadificación clínica TNM [tumor, ganglios, metástasis])10Seropositividad o infección activa por el virus de la inmunodeficiencia humana o infección activa por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C .11Disfagia, síndrome de intestino corto, gastroparesia u otras enfermedades que limiten la ingestión o la absorción en el tubo digestivo de los fármacos administrados por vía oral.12Hipertensión arterial no controlada (PAS > 180 mmHg o PAD> 100 mmHg).13Los pacientes en tto con sustratos sensibles del CYP que tienen un índice terapéutico estrecho quedarán excluidos del estudio salvo que se les pueda cambiar la medicación al menos 5 semividas antes del comienzo del tto del estudio: fenitoína (CYP2C9), S mefenitoína (CYP2C19), tioridazina (CYP2D6), teofilina y tizanidina (CYP1A2.14Los pacientes en tratamiento con rosuvastatina, un sustrato sensible del transportador proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), quedarán excluidos del estudio salvo que se les pueda cambiar la medicación al menos 5 semividas antes del comienzo del tratamiento del.15.Infección micótica, bacteriana, o viral sistémica, activa y no controlada (definida como la presencia de signos y síntomas persistentes relacionados con la infección que no mejoran a pesar del tto apropiado).16.Hipersensibilidad presunta o confirmada a cualquier componente del tto del estudio.17 Tto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (Apéndice M) salvo que se les pueda cambiar la medicación al menos 5 semividas antes del comienzo del tratamiento del estudio. (En el caso de que no haya un medicamento equivalente, se hará una vigilancia estrecha del intervalo QTc conforme lo definido en el apartado 8.1).18Intervalo QTc (con corrección según la fórmula de Fridericia [QTcF]) >= 450 ms u otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT, o episodios arrítmicos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT prolongado) en el período de selección.19Mujeres embarazadas o lactantes.20Cualquier enfermedad, anomalía analítica o trastorno psiquiátrico importante que impida al sujeto participar en el estudio.21Toda situación, incluida la presencia de anomalías analíticas, que entrañe un riesgo inaceptable para el sujeto en caso de participar en el estudio.22Presencia de cualquier situación que altere la capacidad de interpretar los datos del estudio.

Calendario

(Última actualización: 13/03/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
08/07/2016	07/09/2016	23/09/2016	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
02/08/2018	No aportado	No aportado	10/05/2023	No aportado

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 NJ

Contact Person

GSM-CT

+34 900 834 223

+1 908 8974074

Clinical.trials@bms.com

Monetary support: Celgene Corporation

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari de Bellvitge

Feixa Llarga, s/n - Antiguo Módulo Banco de Santander 08907 Hospitalet de Llobregat

mcruz@idibell.cat

Centros

Cerrado (09/10/2019)

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA

Madrid

MADRID

Cerrado (27/09/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

Hematología

Cerrado (23/11/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (29/01/2021)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Hematología

Cerrado (25/09/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

Cáceres

CÁCERES

Hematología

Cerrado (05/10/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Cerrado (29/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

Cerrado (20/11/2018)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (10/05/2021)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medicamentos

AG-221
Comprimido

-
Principios Activos: AG-221 mesylate|

Experimental

AG-221
Comprimido

-
Principios Activos: AG-221 mesylate|

Experimental

AG-120
Comprimido*

-
Principios Activos: AG-120|

Experimental

AG-120
Comprimido*

-
Principios Activos: AG-120|

Experimental

AG-221
Comprimido

-
Principios Activos: AG-221 mesylate|

Experimental

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

-
Principios Activos: AZACITIDINE|

Huérfano **Comparador**

Sin resultados

A clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of a combination of either AG-120 or AG-221 tablets with azacitidine injections in patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) and who have mutations in enzymes isocitrate dehydrogenase 1 or 2 (IDH 1 or IDH2) and are not candidates to receive intensive induction chemotherapy.

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 I , Phase II	138
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose, pharmacogenetics, pharmacogenomics	NO

Information

Identifier
2015-003951-23

Protocol Code
AG-221-AML-005

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Treatment of subjects with newly diagnosed AML that have mutations in enzymes isocitrate dehydrogenase 1 or 2 (IDH1 or IDH2) and who are not candidates to receive intensive induction chemotherapy

Scientific Title

A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy

Rationale

Not provided

Main Objective

Ph Ib Dose Finding Stage: - To assess the safety and tolerability of the combination treatments of oral AG-120 when administered with subcutaneous (SC) azacitidine and oral AG-221 when administered with SC azacitidine in subjects with newly diagnosed AML with an IDH1 or an IDH2 mutation, respectively, who are not candidates to receive intensive IC.
- To establish the recommended combination dose (RCD) of oral AG-120 and oral AG-221 when administered with SC azacitidine.
Ph Ib AG-120 Expansion Stage:- To assess the safety and tolerability of the combination treatments of oral AG-120 when administered with SC azacitidine in subjects with newly diagnosed AML with an IDH1 mutation who are not candidates to receive intensive IC.
Ph II AG-221 Randomized Stage: - To assess the efficacy of oral AG-221 when administered with SC azacitidine versus SC azacitidine alone in subjects with newly diagnosed AML with an IDH2 mutation, who are not candidates to receive intensive IC.

Primary Endpoints

Ph Ib Dose Finding and AG-120 Expansion:
1. Recommended Combination Dose - Review of dose-limiting toxicities (DLTs), safety, PK / pharmacodynamic, biomarker, and preliminary efficacy data by DRT.
2. Safety / tolerability - Type, frequency, seriousness and severity of
AEs, and relationship of AEs to study treatment. Ph II:
3. Overall Response Rate (as assessed by the investigator)- Rate of CR + CRi + CRp + MLFS + PR according to modified IWG AML response criteria (Appendix F).

Temporary moments of secondary assessment

Ph Ib Dose Finding and AG-120 Expansion:
1. Recommended Combination Dose - Approximately 8 months
2. Safety / tolerability - Approximately 13 months
Ph II:
3. Overall Response Rate (as assessed by the investigator- Approximately 30 months

Secondary Objective

Ph Ib Dose Finding Stage: - To assess the preliminary efficacy of the combination treatments of oral AG-120 when

administered with SC azacitidine and oral AG-221 when administered with SC azacitidine in subjects with newly diagnosed AML with an IDH1 or an IDH2 mutation, respectively, who are not candidates to receive intensive IC.
Ph Ib AG-120 Expansion Stage: - To assess the preliminary efficacy of the combination treatments of oral AG-120 when administered with SC azacitidine in subjects with newly diagnosed AML with an IDH1 mutation, who are not candidates to receive intensive IC.
Ph II AG-221 Randomized Stage: - To evaluate the safety of oral AG-221 when administered with SC azacitidine.
- To characterize the PK of oral AG-221 when administered with SC
azacitidine.
- To evaluate the effect of oral AG-221 when administered with SC azacitidine versus SC azacitidine alone on health-related quality-of-life (HRQoL) outcomes.

Secondary Endpoints

Ph Ib Dose Finding and AG-120 Expansion:
1. Overall Response Rate (as assessed by the investigator) - Rate of CR
+ CRi + CRp + MLFS + PR according to modified IWG AML response criteria (Appendix F).
2. Sponsor Derived CR and CRh - Rate of CR/ CRh and CR + CRh based on laboratory data
3. Pharmacodynamics (Exploratory) - To evaluate the
pharmacodynamics of oral AG-120 + SC azacitidine and oral AG-221 + SC
azacitidine when administered in combination in this population. Ph II:
4. Event-Free Survival - Time from randomization to documented morphologic relapse, progression according to modified IWG AML response criteria (Appendix F), or death from any cause, whichever occurs first.
5. Safety / tolerability - Type, frequency, seriousness and severity of
AEs, and relationship of AEs to study treatment.
6. Complete remission rate - Rate of CR according to modified IWG AML
response criteria (Appendix F).
7. Sponsor Derived CR - Rate of CR based on laboratory data
8. Sponsor Derived CR and CRh - Rate of CR +CRh based on laboratory data
9. Hematologic improvement rate - Rate of HI-N + HI-P + HI-E according to IWG MDS HI criteria (Appendix G).
10. Duration of Response - Time from the first documented MLFS/CR/CRi/CRp/PR to documented morphologic relapse, progression according to modified IWG AML response criteria (Appendix F), or death due to any cause, whichever occurs first
11. Time to response - Time from first dose of study drug to first documented CR/CRi/CRp/MLFS/PR according to modified IWG AML response criteria (Appendix F)
12. Time to sponsored assessed CR and CRh - Time from first dose of study drug to first documented CR / CRh
13. Duration of sponsor assessed CR and CRh - Time from the first documented CR/CRh to documented morphologic relapse, progression
14. Overall Survival - Time from randomization to death due to any cause.
15. One-year survival - The probability of survival at 1 year from randomization
16. PK parameters - Plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of AG-120 or AG-221.
17. HRQoL outcomes - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life questionnaire (EORTC QLQ-C30) (Appendix N) and EuroQoL Group EQ-5D-5L instrument (Appendix O)
18. Healthcare resource utilization (Exploratory) - Information about all resource use
(eg, hospitalization)
19. Days alive and out of hospital (Exploratory)- Measurement of days without hospitalization
20. Pharmacodynamics (Exploratory) - Evaluation of 2-HG and -KG
levels in plasma and/or bone marrow.
Evaluate methylation in PB and/or transcription in BM.
21. Correlative studies (Exploratory) - Evaluation of molecular, cellular and metabolic markers which may be predictive of antitumor activity and/or resistance.
Evaluation of minimal residual disease (MRD) by flow cytometry and by IDH2 variant allele fraction (VAF) in blood and bone marrow cells. Evaluation of changes in cellular differentiation and changes in histone and deoxyribonucleic acid (DNA) methylation profiles of IDH2 mutated leukemic cells.

Temporary moments of secondary assessment

Ph Ib: All secondary and Exploratory objectives - Approximately 13 months
Ph II: All secondary and Exploratory objectives - Approximately 30 months
The full length of the study is expected to be approximately 96 months including recruitment, screening, treatment, and follow up for Phase 1b Phase 2 and the Extension Phase. For a single subject, the expected duration of the study is approximately 30 months, including a screening period for up to 28 days, inclusive of overall survival.

Inclusion criteria

1. Subject is >= 18 years of age at the time of signing the informed consent form (ICF). 2. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted. 3. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements. 4. Subject has newly diagnosed, primary (ie, de novo) or secondary (progression of MDS or myeloproliferative neoplasms [MPN], or therapy- related) AML according to the WHO classification (Appendix B) with >= 20% leukemic blasts in the bone marrow: a. Have an IDH1 or IDH2 gene mutation (R132, R140, or R172) - IDH mutational status will be assessed locally; for sites without local testing capabilities, a referral lab will be identified. b. By the investigator's assessment who are not candidates to receive intensive IC. 5. Subject has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1 or 2 (Appendix D). 6. Subject has adequate organ function defined as: - Serum aspartate aminotransferase/serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST/SGOT) and alanine aminotransferase (ALT/SGPT) <= 3 x ULN, unless considered due to leukemic organ involvement. - Serum total bilirubin < 1.5 x ULN. Higher levels are acceptable if these can be attributed to ineffective erythropoiesis, <=3 times the upper limit of normal for Gilbert's syndrome (eg, a gene mutation in UGT1A1), or leukemic organ involvement. - Serum creatinine < 2 x ULN or creatinine clearance > 30 mL/min based on the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) glomerular filtration rate (GFR): GFR (mL/min/1.73 m2) = 175 × (Scr)-1.154 × (Age)-0.203 × (0.742 if female) × (1.212 if African American) 7. Agree to serial bone marrow aspirate/biopsies. 8. Females of childbearing potential (FCBP)* may participate, providing they meet the following conditions: - Agree to practice true abstinence ** from sexual intercourse or to use highly effective contraceptive methods (eg, combined [containing estrogen and progestogen] or progestogen only associated with inhibition of ovulation, oral, injectable, intravaginal, patch, or implantable hormonal contraceptive; bilateral tubal occlusion; intra- uterine device; intrauterine hormone-releasing system; or male partner sterilization [note that a vasectomized partner is a highly effective birth control method provided that partner is the sole sexual partner of the FCBP trial participant and that a vasectomized partner has received medical assessment of the surgical success]) at screening and throughout the study, and for at least 4 months following the last study treatment; and - Have a negative serum -subunit of human chorionic gonadotropin (- hCG) pregnancy test (sensitivity of at least 25 mIU/mL) at screening; and - Have a negative serum or urine (investigator's discretion under local regulations) -hCG pregnancy test (sensitivity of at least 25 mIU/mL) within 72 hours prior to the start of study treatment in the Treatment Period (note that the screening serum pregnancy test can be used as the test prior to the start of study treatment in the Treatment Period if it is performed within the 72-hour timeframe). 9. Male subjects must agree to practice true abstinence from sexual intercourse or agree to the use of highly effective contraceptive methods (as described above) with non-pregnant female partners of child bearing potential at screening and throughout the course of the study and should avoid conception with their partners during the course of the study and for at least 4 months following the last study treatment (6 months following last dose of azacitidine in Canada). Furthermore, the male subject must agree to use a condom while treated with azacitidine and for at least 4 months following the last azacitidine dose.

Exclusion criteria

1. Subject is suspected or proven to have acute promyelocytic leukemia based on morphology, immunophenotype, molecular assay, or karyotype (Appendix B). 2. Subject has AML secondary to chronic myelogenous leukemia (CML; Appendix C). 3. Subject has received a targeted agent against an IDH1 or IDH2 mutation. 4. Subject has received prior systemic anticancer therapy, HSCT, or radiotherapy for AML. Note: Hydroxyurea is allowed prior to enrollment

for the control of peripheral leukemic blasts in subjects with leukocytosis. (however, hydroxyurea should not be given within 72 hours prior to and after administration of azacitidine). For subjects with secondary AML (eg, MDS or MPN) treatment for prior cancer is not exclusionary; full treatment information will be collected within the CRF. The use of all trans retinoic acid (ATRA) for suspected APL is not exclusionary provided it is discontinued prior to initiation of treatment in the protocol. 5. Subject has received more than 1 cycle of prior treatment with azacitidine, or subject has received any prior treatment with decitabine for MDS. 6. Subject has or is suspected of having central nervous system (CNS) leukemia. Evaluation of cerebrospinal fluid is only required if CNS involvement by leukemia is suspected during screening. 7. Subject has immediate life-threatening, severe complications of leukemia such as uncontrolled bleeding, pneumonia with hypoxia or shock, and/or disseminated intravascular coagulation. 8. Subject has significant active cardiac disease within 6 months prior to the start of study treatment, including New York Heart Association (NYHA) class III or IV congestive heart failure (Appendix E); acute coronary syndrome (ACS); and/or stroke; or left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% by echocardiogram (ECHO) or multi-gated acquisition (MUGA) scan obtained within 28 days prior to the start of study treatment. 9. Subject has prior history of malignancy, other than MDS, MPN, or AML, unless the subject has been free of the disease for >= 1 year prior to the start of study treatment. 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 (T1a or T1b using the tumor, node, metastasis clinical staging system) 10. Subject is known seropositive for or has active viral infection with human immunodeficiency virus (HIV), or active infection with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) 11. Subject is known to have dysphagia, short-gut syndrome, gastroparesis, or other conditions that limit the ingestion or gastrointestinal absorption of drugs administered orally 12. Subject has uncontrolled hypertension (systolic blood pressure [BP] > 180 mmHg or diastolic BP > 100 mmHg) 13. Subject is taking the following sensitive CYP substrate medications that have a narrow therapeutic range are excluded from the study unless the subject can be transferred to other medications at least 5 half-lives prior to the start of study treatment: phenytoin (CYP2C9), S-mephenytoin (CYP2C19), thioridazine (CYP2D6), theophylline, and tizanidine (CYP1A2) (Appendix K). 14. Subject is taking the breast cancer resistance protein (BCRP) transporter-sensitive substrate rosuvastatin; subject should be excluded from the study unless he/she can be transferred to other medications at least 5 half-lives prior to the start of study treatment (Appendix L). 15. Subject has active uncontrolled systemic fungal, bacterial, or viral infection (defined as ongoing signs/symptoms related to the infection without improvement despite appropriate antibiotics, antiviral therapy, and/or other treatment). 16. Subject has known or suspected hypersensitivity to any of the components of study therapy. 17. Subject is taking medications that are known to prolong the QT interval (Appendix M) unless he/she can be transferred to other medications within >= 5 half- lives prior to the start of study treatment. (If equivalent medication is not available, QTc will be closely monitored as defined in Section 8.1.) 18. Subject has QTc interval (ie, Fridericia's correction [QTcF]) >= 450 ms or other factors that increase the risk of QT prolongation or arrhythmic events (eg, heart failure, hypokalemia, family history of long QT interval syndrome) at screening. 19. Female subject who is pregnant or lactating. 20. Subject has any significant medical condition, laboratory abnormality, or psychiatric illness that would prevent the subject from participating in the study. 21. Subject has any condition, including the presence of laboratory abnormalities, that places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study. 22. Subject has any condition that confounds the ability to interpret data from the study.

Calendar

(Last Update: 13/03/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
08/07/2016	07/09/2016	23/09/2016	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
02/08/2018	Not aported	Not aported	10/05/2023	Not aported

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 NJ

Contact Person

GSM-CT

+34 900 834 223

+1 908 8974074

Clinical.trials@bms.com

Monetary support: Celgene Corporation

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari de Bellvitge

Feixa Llarga, s/n - Antiguo Módulo Banco de Santander 08907 Hospitalet de Llobregat

mcruz@idibell.cat

Sites

Closed (09/10/2019)

CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA

Madrid

MADRID

Closed (27/09/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

Hematología

Closed (23/11/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Closed (29/01/2021)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Hematología

Closed (25/09/2019)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

Cáceres

CÁCERES

Hematología

Closed (05/10/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Closed (29/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

Closed (20/11/2018)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Closed (10/05/2021)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medication

AG-221
Comprimido

-
Active Principles: AG-221 mesylate|

Experimental

AG-221
Comprimido

-
Active Principles: AG-221 mesylate|

Experimental

AG-120
Comprimido*

-
Active Principles: AG-120|

Experimental

AG-120
Comprimido*

-
Active Principles: AG-120|

Experimental

AG-221
Comprimido

-
Active Principles: AG-221 mesylate|

Experimental

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

-
Active Principles: AZACITIDINE|

Orphan Comparator

No results