Este ensayo clínico de Fase III, multicéntrico, va a evaluar el impacto del tratamiento de mantenimiento (para mantener la respuesta alcanzada durante el primer ciclo de tratamiento) con gilterinib, un inhibidor de la FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3), sobre la RFS (relapse free survival) de participantes con leucemia mieloide aguda con FLT3/ITD (FMS-like tyrosine kinase 3 / Internal tandem duplication) que han sido sometidos con éxito a un alotrasplante en este estudio.

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 III	1000
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética	NO

Información

Identificador
2016-001061-83

Cod. Protocolo
2215-CL-0304

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

Enfermedad investigada
AML es un cáncer mieloide de las cel sanguineas con un rápido crecimiento de leucocitos anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de células sanguineas normales

Título Científico

Ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego y controlado con placebo de gilteritinib, un inhibidor de FLT3, administrado como tratamiento de mantenimiento después de un alotrasplante, en pacientes con leucemia mieloide aguda con FLT3/ITD

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

El objetivo principal es comparar la supervivencia sin recidiva entre los participantes con leucemia mieloide aguda y FLT3/ITD en primera remisión morfológica completa sometidos a un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos y aleatorizados a recibir gilteritinib o placebo después del prendimiento del injerto durante un periodo de dos años.

Variables de Evaluación Primaria

El criterio principal de la valoración de este estudio es la RFS. La RFS se medirá desde el momento de la aleatorización hasta la recidiva morfológica o la muerte, lo que ocurra antes.

Momentos temporales de evaluación primaria

Tiempo desde la aleatorización hasta la recidiva morfológica o la muerte, lo que ocurra antes.

Objetivo Secundario

El objetivo secundario clave es comparar la supervivencia global (overall survival [OS]) en los participantes tratados con gilteritinib como tratamiento de mantenimiento tras el HCT, en comparación con los tratados con placebo.

Variables de Evaluación Secundaria

Seguridad y tolerabilidad
Supervivencia global (OS)
Mortalidad sin recidiva
Supervivencia sin acontecimientos (EFS)
Incidencia acumulada de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)
Incidencia acumulada de GVHD crónica
Incidencia y gravedad de la infección
Detención de enfermedad residual minima (MRD)
Incidencia y gravedad de la infección

Momentos temporales de evaluación secundaria

Seguridad y tolerabilidad - medida de aleatorización 30 días después del final del estudio.
OS - medida desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.
Mortalidad sin recidiva - medida de aleatorización a través de la muerte.
EFS - medido entre los 12 y 24 meses después de la aleatorización.
Incidencia acumulada de enfermedad aguda de GVHD-medida desde la aleatorización hasta 6 meses después de la aleatorización
Incidencia acumulada de enfermedad crónica de GVHD- medida de aleatorización de 12 y 24 meses después de la aleatorización.
Detención de MRD - medida de pre-HCT durante 24 meses después de la aleatorización
Evaluación de infección: medida desde la aleatorización desde el mes 12 al 24 después de la aleatorización

Criterios de Inclusión

1. El sujeto es un candidato adecuado para un HCT y posee una fuente aceptable de células de un donante alogénico, según su definición por el centro (se permite lo siguiente: HCT de cualquier tipo de donante [hermano/hermanastro compatible, donante no emparentado (unrelated donor, URD), URD no compatible, haploidéntico emparentado o sangre de cordón umbilical] y cualquier tipo de origen del trasplante [cordón umbilical, médula ósea, sangre periférica] y cualquier tipo de tratamiento acondicionante mieloablativo [(myeloablative conditioning, MAC), acondicionante de intensidad reducida (reduced intensity conditioning, RIC) o acondicionante no mieloablativo (non-myeloablative conditioning, NMA)]. 2. Obtención del DCI por escrito aprobado por el CEIm (y con un texto acerca de la privacidad), otorgado por el participante o su representante legalmente autorizado antes de la práctica de cualquier procedimiento del estudio 3. En el momento de la firma del DCI, el sujeto es mayor de edad de acuerdo a la legislación local 4. El sujeto otorga su consentimiento para permitir el acceso a su aspirado de médula ósea o muestra de sangre periférica y/o DNA procedente de dicha muestra mediante los que se formuló el diagnóstico (si se dispone de dicha muestra). 5. El sujeto presenta una leucemia mieloide aguda morfológicamente documentada y confirmada, en CR1. A fines del registro, la CR1 se define como <5% de blastos en médula ósea, sin características morfológicas de leucemia aguda (esto es, cuerpos de Auer) en médula ósea y sin signos de enfermedad extramedular, como afectación de sistema nervioso central o sarcoma granulocítico. a. El sujeto ha recibido un máximo de dos números ciclos de quimioterapia de inducción para alcanzar la CR1. b. Se permiten los sujetos en CR con recuperación incompleta de los recuentos hematológicos (CRp o CRi). La recuperación incompleta de las plaquetas (CRp) se define como una CR con una cifra de plaquetas < 100 x 109/L. La recuperación hematológica incompleta (CRi) se define como una CR con neutropenia residual < 1 x 109/L, con o sin recuperación completa de las plaquetas. No se precisa la independencia de transfusiones de hematíes y plaquetas. c. El plazo máximo de tiempo permitido desde el establecimiento de la CR1 al registro es de 12 meses. 6. El sujeto muestra la presencia de la mutación activadora FLT3/ITD en médula ósea o sangre periférica, de acuerdo al centro local en el momento del diagnóstico. 7. El sujeto debe cumplir los siguientes criterios en las determinaciones de laboratorio: a. Creatinina sérica dentro de la normalidad o, en caso contrario, una tasa de filtración glomerular (glomerular filtration rate, GFR) > 40 mL/min/1,73m2 según la ecuación de Cockcroft-Gault, con ajuste en caso de peso corporal >= 125% del peso ideal. b. Bilirrubina total <= 2,5 mg/dL, excepto en los participantes con síndrome de Gilbert. c. Valores séricos de AST y/o ALT < 3 x límite superior de la normalidad del centro (upper limit of normal, ULN). 8. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo en reposo >= 40%. 9. Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (corregida según la hemoglobina)=> 50% volumen espiratorio previsto y / o forzado en 1 segundo (FEV1), >= 50% previsto Para un listado completo de los criterios de inclusión para el Registro, véase el protocolo. Para un listado completo de los criterios de elegibilidad para la Aleatorización y de los criterios de inclusión para la Aleatorización, véase el protocolo.

Criterios de Exclusión

1. El participante ha recibido un alotrasplante previo. 2. El participante posee una puntuación del estado funcional de

Karnofsky < 70% (Apéndice F). 3. El participante precisa tratamiento concomitante con fármacos que son potentes inductores de la isoenzima CYP3A4.(APÉNDICE H) dentro de los 14 días posteriores al inicio del tratamiento del estudio. 4. El participante precisa tratamiento concomitante con fármacos cuyo objetivo es el receptor serotoninérgico 1 de la 5-hidroxitriptamina (5HT1R) o el receptor serotoninérgico 2B de la 5-hidroxotriptamina (5HT2BR) o el receptor sigma inespecífico, con la excepción de aquellos fármacos que se consideren absolutamente esenciales para la atención médica del paciente. 5. El participante tiene un intervalo QT con corrección de Fridericia (QTcF) > 450 mseg (como media de tres determinaciones) según la lectura central. 6. El participante muestra un síndrome de QT largo en la selección. 7. El participante presenta infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (VIH) 8. El participante presenta una hepatitis B activa, determinada por NAAT o por la prueba del antígeno de superficie. Podrán participar los sujetos con inmunidad adquirida como consecuencia de una exposición anterior (positividad de HBcAb / negatividad de HBsAb negatividad de HBsAg) . 9. El participante presenta una hepatitis C activa según la NAAT. NAAT debe realizarse si el participante tiene serología positivo para la hepatitis C.Podrán participar los participantes que hayan tenido la infección en el pasado pero que no presenten virus detectable, ya sea por eliminación espontánea o como consecuencias del tratamiento oportuno. 10. Podrán participar los sujetos con una infección no controladas. En caso de infección bacteriana o vírica presente, el participante deberá estar recibiendo un tratamiento resolutivo y no podrá haber presentado signos de progresión de la infección en el plazo de las 72 horas previas al registro. En caso de infección fúngica presente, el participante deberá estar recibiendo un tratamiento antifúngico resolutivo y no podrá haber presentado signos de progresión de la infección en el plazo de la 1 semana previa al registro. • La infección en progresión se define como la inestabilidad hemodinámica atribuible a sepsis o la presencia de nuevos síntomas, empeoramiento de los signos físicos o de los hallazgos radiológicos de forma atribuible a la infección. •La fiebre persistente sin otros signos o síntomas no se interpretará como infección en progresión 11. El participante ha sufrido un infarto en miocardio en los 6 meses previos al registro o presenta insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (Apéndice D), angina no controlada, arritmia ventricular severa no controlada o signos electrocardiográficos de isquemia aguda. Para un listado completo de los criterios de exclusión para el Registro, véase el protocolo. Para un listado completo de los criterios de exclusión para la Aleatorización, véase el protocolo.

Calendario

(Última actualización: 09/05/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
27/04/2017	25/07/2017	13/12/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
15/02/2020	No aportado	No aportado	17/04/2023	No aportado

Promotor

Astellas Pharma Global Development, Inc. Estados Unidos

1 Astellas Way IL 60062 Northbrook

Contact Person

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

+31 71 5455878

+31 71 5455224

contact@nl.astellas.com

Monetary support: Astellas Pharma Global Development, Inc.|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Fundacio de Gestio Sanitaria Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Quintí, 77-79. Planta 1a. Despacho 95 08041 Barcelona

ceimsantpau@santpau.cat

935537813

Centros

Cerrado (17/04/2023)

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (17/04/2023)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (03/04/2018)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Cerrado (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Cerrado (17/04/2023)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Cerrado (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Cerrado (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Medicamentos

gilteritinib
Comprimido recubierto con película

-

Principios Activos: gilteritinib|

Experimental

Tiene resultados

This multi center Phase III clinical trial will evaluate impact of maintenance therapy (maintain the response achieved during the first course of treatment) with the FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) inhibitor gilteritinib on the RFS (Relapse free survival) of participants with FLT3/ITD AML (FMS-like tyrosine kinase 3 / Internal tandem duplication Acute myeloid leukemia) who have successfully undergone allogeneic transplant.

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 III	1000
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics	NO

Information

Identifier
2016-001061-83

Protocol Code
2215-CL-0304

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

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

Scientific Title

A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of the FLT3 Inhibitor Gilteritinib Administered as Maintenance Therapy Following Allogeneic Transplant for Patients with FLT3/ITD AML

Rationale

Not provided

Main Objective

The primary objective is to compare relapse-free survival (RFS) between participants with FLT3/ITD AML in CR1 who undergo HCT and are randomized to receive gilteritinib or placebo beginning after the time of engraftment for a two year period

Primary Endpoints

The primary endpoint of this study is RFS. RFS will be measured from time of randomization to either morphological relapse or death, whichever comes first.

Temporary moments of secondary assessment

The time from randomization to either morphological relapse or death, whichever comes first.

Secondary Objective

The key secondary objective is to compare overall survival (OS) in participants treated with gilteritinib as maintenance therapy after HCT compared to those treated with placebo.

Secondary Endpoints

Safety and tolerability
Overall survival (OS)
Non-relapse mortality Event-free survival (EFS)
Cumulative incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD)
Cumulative incidence of chronic GVHD Detection of minimal residual disease (MRD)
Incidence and severity of Infection

Temporary moments of secondary assessment

Safety and tolerability - measured from randomization through 30 days after end of study drug.
OS - measured from randomization to date of death from any cause.
Non-relapse mortality - measured from randomization through death.
EFS - measured at 12 and 24 months after randomization. Cumulative incidence of acute GVHD - measured from randomization through 6 months after randomization
Cumulative incidence of chronic GVHD - measured from randomization through 12 and 24 months after randomization.
Detection of MRD - measured from pre-HCT through 24 months after randomization.
Infection assessment-measured from randomization through 12 and 24 months after randomization

Inclusion criteria

1.Subject is suitable candidate for HCT and has an acceptable source of allogeneic donor cells, as defined per institutional practice (allogeneic HCT for any donor source [matched sibling, unrelated donor (URD), mismatched URD, related haploidentical, or umbilical cord blood] and any graft source [umbilical cord, BM, peripheral blood (PB)], and any conditioning [myeloablative conditioning (MAC), reduced intensity conditioning (RIC), or non-myeloablative conditioning (NMA)] will be permitted). 2.IRB/IEC approved written ICF and privacy language obtained from the participant or legally authorized representative prior to any study-related procedures 3.Subject is legal adult by local regulation at the time of signing ICF 4.Subject consents to allow access to his or her diagnostic BM aspirate or PB sample and/or the DNA derived from that sample, if available. 5.Subject has confirmed, morphologically documented AML in CR1. For the purposes of registration, CR1 will be defined as < 5% blasts in the BM with no morphologic characteristics of acute leukemia (e.g., Auer Rods) in the BM with no evidence of extramedullary disease such as central nervous system involvement or granulocytic sarcoma. a.Subject has not received more than 2 cycles of induction chemotherapy to achieve CR1. b.Subjects with CR with incomplete count recovery (CRp or CRi) are allowed. Incomplete platelet recovery (CRp) is defined as CR with platelet count < 100 x 109/L. Incomplete blood count recovery (CRi) is defined as CR with residual neutropenia < 1 x 109/L with or without complete platelet recovery. Red blood cell count (RBC) and platelet transfusion independence is not required. c.The maximum time allowed from establishment of CR1 to registration is 12 months. 6.Subject has presence of the FLT3/ITD activating mutation in the BM or PB as determined by the local institution at diagnosis. 7.Subject must meet the following criteria as indicated on the clinical laboratory tests: a.Serum creatinine within normal range, or if serum creatinine outside normal range, then glomerular filtration rate (GFR) > 40 mL/min/1.73m2 as calculated with the Cockcroft-Gault equation with adjustment if total body weight is >= 125% of ideal body weight. b.Total bilirubin (TBL) <= 2.5 mg/dL, except for participants with Gilbert's syndrome. c.Serum AST and/or alanine aminotransferase (ALT) < 3 x institutional upper limit of normal (ULN). 8.Subject has left ventricular ejection fraction at rest >= 40%. 9.Subject has diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) (corrected for hemoglobin) => 50% predicted and/or forced expiratory volume in 1 second (FEV1), => 50% predicted. For all Registration Inclusion Criteria, see protocol. For a list of Randomization Eligibility Criteria and Randomization Inclusion Criteria, see protocol.

Exclusion criteria

1.Participant has had a prior allogeneic transplant. 2.Participant has Karnofsky performance status score < 70% (APPENDIX F). 3.Participant requires treatment with concomitant drugs that are strong inducers of CYP3A4 (APPENDIX H) within 14 days of start of study drug. 4.Participant requires treatment with concomitant drugs that target serotonin 5 hydroxytryptamine receptor 1 (5HT1R) or 5-hydroxytryptamine receptor 2B (5HT2BR) or sigma nonspecific receptor with the exception of drugs that are considered absolutely essential for the care of the participant. 5.Participant has a Fridericia-corrected QT interval (QTcF) > 450 msec (average of triplicate determinations) per central read. 6.Participant has long QT Syndrome at screening. 7.Participant has a known infection with human immunodeficiency virus (HIV) 8.Participant has active hepatitis B infection as determined by NAAT or surface antigen assay. Participants who have acquired immunity from past exposure (HBcAb positive / HBsAb positive / HBsAg negative) are eligible. 9.Participant has active hepatitis C infection as determined by NAAT. NAAT must be performed if the participant has positive serology for hepatitis C.Participants who have had past

exposure and have no detectable virus either through spontaneous clearance or treatment are eligible. 10.Participant has an uncontrolled infection. If a bacterial or viral infection is present, the participant must be receiving definitive therapy and have no signs of progressing infection for 72 hours prior to registration. If a fungal infection is present, the participant must be receiving definitive systemic anti-fungal therapy and have no signs of progressing infection for 1 week prior to registration. •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. 11.Participant has had a myocardial infarction within 6 months prior to registration or New York Heart Association (NYHA) Class III or IV heart failure (APPENDIX D), uncontrolled angina, severe uncontrolled ventricular arrhythmias, or electrocardiographic evidence of acute ischemia. For all Registration Exclusion Criteria, see protocol. For a list of Randomization Exclusion Criteria, see protocol

Calendar

(Last Update: 09/05/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
27/04/2017	25/07/2017	13/12/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
15/02/2020	Not aported	Not aported	17/04/2023	Not aported

Sponsor

Astellas Pharma Global Development, Inc. Estados Unidos

1 Astellas Way IL 60062 Northbrook

Contact Person

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

+31 71 5455878

+31 71 5455224

contact@nl.astellas.com

Monetary support: Astellas Pharma Global Development, Inc.|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Fundacio de Gestio Sanitaria Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Quintí, 77-79. Planta 1a. Despacho 95 08041 Barcelona

ceimsantpau@santpau.cat

935537813

Sites

Closed (17/04/2023)

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Closed (17/04/2023)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Closed (03/04/2018)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Closed (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Closed (17/04/2023)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Closed (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Closed (17/04/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Medication

gilteritinib
Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: gilteritinib|

Experimental

Has results