Ensayo Clínico para comparar nivel en sangre de Decitabine tras el tratamiento con ASTX727 en comprimidos con Decitabine IV en pacientes con MDS, CMML y AML.

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
202

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, bioequivalencia

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2018-003395-12

Cod. Protocolo
ASTX727-02

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

Enfermedad investigada
Leucemia mieloide (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) o tipo de cáncer con tumores sólidos.

Título Científico
Estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, cruzado de ASTX727 (asociación de dosis fijas de cedazuridina y decitabina) en comparación con decitabina i.v. en sujetos con síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia

mielomonocítica crónica (LMMC) y leucemia mieloide aguda (LMA)

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

• Establecer las exposiciones totales del ABC de decitabina durante cinco días de tratamiento con ASTX727 en comparación con decitabina i.v.

Variables de Evaluación Primaria

Comparación entre ASTX727 y decitabina i.v.:
• Exposiciones totales del ABC de decitabina durante 5 días después del tratamiento con ASTX727 en comparación con decitabina i.v.

Momentos temporales de evaluación primaria

Evaluación de las visitas del estudio ocurrirá en los días 1-5, semanalmente, en ciclos 1 y 2

Objetivo Secundario

Evaluar lo siguiente:
• Seguridad y eficacia a largo plazo (tasa de respuesta) de ASTX727.
• Desmetilación de elementos nucleotídicos dispersos largos 1 (LINE-1).
• Parámetros de farmacocinética (FC) adicionales.

Variables de Evaluación Secundaria

• Seguridad evaluada según los AA, medicamentos concomitantes, exploración física, análisis de laboratorio (hematología, bioquímica sérica y análisis de orina), constantes vitales, estado funcional del ECOG y electrocardiograma (ECG). • Porcentaje máximo de desmetilación de LINE-1. • Parámetros de farmacocinética (FC) secundarios adicionales. • Sujetos con SMD/LMMC: respuesta clínica (respuesta completa [RC], respuesta completa de la médula [RCm], respuesta parcial [RP] y mejora hematológica [MH]) según los criterios de respuesta del SMD del Grupo Internacional de Trabajo (IWG) de 2006. • Sujetos con LMA: RC, RC con recuperación de trombocitos incompleta (RCt) y RC con recuperación de hemograma incompleta (RCi) según los criterios de respuesta de la LMA del IWG 2003. • Independencia de transfusión (IT) de eritrocitos (ERI) o trombocitos. • Supervivencia sin leucemia (sujetos con SMD/LMMC), definida como el número de días transcurridos desde la aleatorización hasta la fecha en la que los blastocitos de la médula ósea o sangre periférica son >=20 %, o muerte por cualquier causa. • Supervivencia global (SG), definida como el número de días transcurridos desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa.

Momentos temporales de evaluación secundaria

• Para máximo % metilación de elementos nucleotídicos dispersos largos 1 (LINE-1), evaluación semanal en los 2 primeros ciclos.
• Para resto de criterios de valoración secundarios, 28 días de evaluación

Criterios de Inclusión

En este estudio, participarán aproximadamente 200 sujetos en total (al menos 118 deben ser evaluables para el análisis del criterio de valoración FC principal) en unos 70 centros del estudio de Norteamérica y Europa. Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes: 1. Capacidad para comprender y cumplir los procedimientos del estudio, comprender los riesgos que conlleva el estudio y otorgar un consentimiento informado legalmente válido por escrito antes del primer procedimiento del estudio; concretamente, capacidad para cumplir el calendario de evaluaciones FC durante los 2 primeros ciclos de tratamiento. 2. Hombres o mujeres de >=18 años que puedan recibir decitabina i.v. conforme a las indicaciones aprobadas por la FDA o la EMA: a) En Norteamérica: Sujetos con SMD tratado o no tratado previamente con SMD de nueva aparición o secundario, incluidos todos los subtipos del grupo francés-americano-británico (anemia resistente al tratamiento, anemia resistente al tratamiento con sideroblastos anillados, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica [LMMC]), así como sujetos con una puntuación int-1, int-2 o de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntuación del Pronóstico (IPSS) para el SMD. b) En Europa: Sujetos con LMA de nueva aparición o secundaria, según los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no pueden recibir quimioterapia de inducción estándar. c) En Canadá: sujetos con LMA de nueva aparición o secundaria, definido según los criterios de la OMS, que a juicio de su médico no sean candidatos para la quimioterapia de inducción estándar para LMA y sujetos para los que no haya un tratamiento de referencia aprobado disponible en Canadá. 3. Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) de 0 a 1. 4. Función adecuada de los órganos, que se define de la manera siguiente: a) Hepática: Bilirrubina total o directa <=2 × límite superior de la normalidad (LSN); ASAT/SGOT y ALAT/SGTP <=2,5 × LSN. b) Renal: creatinina sérica <=1,5 × LSN o aclaramiento de la creatinina calculado o tasa de filtración glomerular >50 ml/min/1,73 m2 para sujetos con niveles de creatinina por encima de la normalidad. 5. No haber estado sometidos a cirugía mayor en los 30 días anteriores al primer tratamiento del estudio. 6. Esperanza de vida de 3 meses como mínimo. 7.Las mujeres en edad fértil (según las recomendaciones del Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos) no deben estar embarazadas ni en período de lactancia y la prueba de embarazo en la selección debe ser negativa. Las mujeres en edad fértil deben comprometerse a usar 2 métodos anticonceptivos altamente eficaces (como se describe en el protocolo) y deben estar de acuerdo en no quedarse embarazadas durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento; los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben comprometerse a usar 2 métodos anticonceptivos altamente eficaces (como se describe en el protocolo) y deben estar de acuerdo en no engendrar un hijo mientras estén recibiendo el tratamiento con ASTX727 y durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento anterior con más de 1 ciclo de azacitidina o decitabina. Quimioterapia citotóxica anterior para la LMA, a excepción de hidroxiurea para controlar las cifras elevadas de leucocitos (LEU). 2. Hospitalización durante más de 2 días por neutrocitopenia febril, neumonía, sepsis o infección sistémica confirmadas en los 30 días anteriores a la selección. 3. Tratamiento con cualquier fármaco o terapia en investigación en las 2 semanas anteriores al tratamiento del estudio, o 5 semividas (lo que sea más largo) antes de la primera dosis del tratamiento del estudio, o acontecimientos adversos (AA) en curso clínicamente significativos de un tratamiento anterior. 4. Quimioterapia citotóxica o azacitidina o decitabina administradas anteriormente en las 4 semanas antes de la primera dosis del tratamiento del estudio. 5. Tratamientos concurrentes para el SMD, incluidos lenalidomida, eritropoyetina, ciclosporina/tacrolimús, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, etc. (Se permite un tratamiento anterior con estos agentes, siempre que haya finalizado

al menos 1 semana antes de la primera dosis del tratamiento del estudio). 6. Alto riesgo médico debido a otras afecciones, como enfermedades sistémicas no controladas, infecciones activas no controladas o comorbilidades que puedan hacer que el paciente corra el riesgo de no finalizar al menos 2 ciclos de tratamiento. 7. Enfermedad mental u otra afección importante conocida, como alcoholismo o adicción a otro tipo de sustancias, que, según la opinión del investigador, predisponga al sujeto a correr un alto riesgo de no cumplir el protocolo. 8. Enfermedad de rápida evolución o altamente proliferativa (cifra total de leucocitos >15 × 109/l) u otros criterios que hagan que el sujeto corra un alto riesgo de necesitar quimioterapia citotóxica intensiva en los 3 meses siguientes. 9. Enfermedad potencialmente mortal o disfunción grave de un órgano, aparato o sistema, como insuficiencia cardíaca congestiva no controlada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, u otros motivos, incluidas anomalías analíticas que, según la opinión del investigador, podrían hacer peligrar la seguridad del sujeto, interferir en la absorción o el metabolismo de ASTX727, o poner en peligro la finalización del estudio o la integridad de sus resultados. 10. Neoplasia anterior, excepto cáncer basocelular o espinocelular o cáncer de cuello uterino localizado tratados adecuadamente, cáncer de próstata o cáncer de mama bajo control con tratamiento hormonal, u otro cáncer del que el sujeto haya estado libre durante al menos 2 años. 11. Hipersensibilidad a la decitabina, la cedazuridina o a cualquiera de los excipientes en los comprimidos de ASTX729 o la decitabina i.v.

Calendario

(Última actualización: 06/05/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
14/11/2019	27/11/2019	07/01/2020	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
02/04/2021	No aportado	No aportado	06/03/2023	28/03/2023

Promotor

Astex Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

4420 Rosewood Drive, Suite 200 94588 Pleasanton, CA

Contact Person

Charlotte Gott

Charlotte.Gott@astx.com

Monetary support: Astex Pharmaceuticals, Inc.

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Centros

Cerrado (21/06/2023)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Cerrado (21/08/2023)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (04/06/2021)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCÁNTARA

Cáceres

CÁCERES

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (21/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Oviedo

ASTURIAS

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (26/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (16/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Cerrado (08/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Granada

GRANADA

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (28/08/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (08/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology and Hemotherapy

Cerrado (04/10/2023)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medicamentos

Cedazuridine and Decitabine
Comprimido

-

Principios Activos: DECITABINE|CEDAZURIDINE|

Experimental

Dacogen (Janssen-Cilag)
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: DECITABINE|

Comparador

Tiene resultados

A clinical trial to compare Decitabine blood level after treatment with ASTX727 tablet to IV Decitabine in patients with MDS, CMML and AML.

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	202
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, bioequivalence	NO

Information

Identifier
2018-003395-12

Protocol Code
ASTX727-02

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

Investigated Disease
Myeloid leukemia (AML), myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), or a type of cancer with solid tumors.

Scientific Title
A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) versus IV Decitabine in Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic

Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML)

Rationale

Not provided

Main Objective

• To establish decitabine AUC equivalence of 5-day dosing between ASTX727 and IV decitabine.

Primary Endpoints

Primary Endpoint
Comparison between ASTX727 and IV decitabine:
• Total 5-day AUC exposures of decitabine after treatment with ASTX727 versus IV decitabine.

Temporary moments of secondary assessment

Study evaluation visits will occur on Days 1-5, then weekly, in Cycles 1 and 2.

Secondary Objective

To assess the following:
• Long-term safety and efficacy (response rate) of ASTX727
• Long interspersed nucleotide elements-1 (LINE-1) demethylation
• Additional pharmacokinetics (PK) parameters.

Secondary Endpoints

Secondary Endpoints • Safety as assessed by AEs, concomitant medications, physical examination, clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, and urinalysis), vital signs, ECOG performance status, and electrocardiogram (ECG). • Maximum %LINE-1 demethylation. • Additional secondary PK parameters. • MDS/CMML subjects: Clinical response (complete response [CR], marrow complete response [mCR], partial response (PR), and hematologic improvement [HI]) based on International Working Group (IWG) 2006 MDS response criteria. • AML subjects: CR, CR with incomplete platelet recovery (CRp), and CR with incomplete blood count recovery (CRi) based on IWG 2003 AML response criteria. • Red blood cell (RBC) or platelet transfusion independence (TI). • Leukemia-free survival (MDS/CMML subjects), defined as the number of days from the date of randomization to the date when bone marrow or peripheral blood blasts reach >=20%, or death from any cause. • Overall survival (OS), defined as the number of days from the date of randomization to the date of death from any cause.

Temporary moments of secondary assessment

• For maximum %LINE-1 demethylation, weekly evaluation in the first 2 cycles
• For all other secondary endpoints, 28 days evaluation

Inclusion criteria

Approximately 200 total subjects (with at least 118 evaluable for the primary PK endpoint analysis) will be enrolled in this study at approximately 70 study centers in North America and Europe. Subjects must fulfill all of the following inclusion criteria: 1. Able to understand and comply with the study procedures, understand the risks involved in the study, and provide legally effective written informed consent before the first study-specific procedure; specifically able to comply with the PK assessment schedule during the first 2 treatment cycles. 2. Men or women >=18 years who are candidates to receive IV decitabine according to FDA or EMA approved indications: a) In North America: Subjects with MDS previously treated or untreated with de novo or secondary MDS, including all French-American-British subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia [CMML]), and subjects with MDS International Prognostic Scoring System (IPSS) int-1, -2, or high-risk MDS. b) In Europe: Subjects with de novo or secondary AML, as defined by World Health Organization (WHO) criteria, who are not candidates for standard induction chemotherapy. c) In Canada: Subjects with de novo or secondary AML, as defined by WHO criteria, who in the judgment of their physician are not deemed candidates for standard induction chemotherapy for AML and for whom there is no available approved standard therapy in Canada. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1. 4. Adequate organ function defined as follows: a) Hepatic: Total or direct bilirubin <=2 × upper limit of normal (ULN); AST/SGOT and ALT/SGPT <=2.5 × ULN. b) Renal: serum creatinine <=1.5 × ULN or calculated creatinine clearance or glomerular filtration rate >50 mL/min/1.73 m2 for subjects with creatinine levels above institutional normal. 5. No major surgery within 30 days of first study treatment. 6. Life expectancy of at least 3 months. 7. Women of child-bearing potential (according to recommendations of the Clinical Trial Facilitation Group) must not be pregnant or breastfeeding and must have a negative pregnancy test at screening. Women of childbearing potential must agree to practice 2 highly effective contraceptive measures of birth control (as described in the protocol) and must agree not to become pregnant for 6 months after completing treatment; men with female partners of child-bearing potential must agree to practice 2 highly effective contraceptive measures of birth control (as described in the protocol) and must agree not to father a child while receiving treatment with ASTX727 and for at least 3 months after completing treatment.

Exclusion criteria

Subjects meeting any of the following criteria will be excluded from the study: 1. Prior treatment with more than 1 cycle of azacitidine or decitabine. Prior cytotoxic chemotherapy for AML except for hydroxyurea to control high white blood cell (WBC) counts. 2. Hospitalization for more than 2 days for documented febrile neutropenia, pneumonia, sepsis, or systemic infection in the 30 days before screening. 3. Treatment with any investigational drug or therapy within 2 weeks of study treatment, or 5 half-lives, whichever is longer, before the first dose of study treatment, or ongoing clinically significant adverse events (AEs) from previous treatment. 4. Cytotoxic chemotherapy or prior azacitidine or decitabine within 4 weeks of first dose of study treatment. 5. Concurrent MDS therapies, including lenalidomide, erythropoietin, cyclosporine/tacrolimus, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, etc. (Prior treatment with these agents is permitted, provided that completion is at least 1 week before the first dose of study treatment.) 6. Poor medical risk because of other conditions such as uncontrolled systemic diseases, active uncontrolled infections, or comorbidities that may put the patient at risk of not being able to complete at least 2 cycles of treatment. 7. Known significant mental illness or other condition, such as active alcohol or other substance abuse or addiction, that in the opinion of the investigator predisposes the subject to high risk of noncompliance with the protocol. 8. Rapidly progressive or highly proliferative disease (total white blood cell count of >15 × 109/L) or other criteria that render the subject at high risk of requiring intensive cytotoxic chemotherapy within the next 3 months. 9. Life-threatening illness or severe organ system dysfunction, such as

uncontrolled congestive heart failure or chronic obstructive pulmonary disease, or other reasons including laboratory abnormalities, which, in the investigator's opinion, could compromise the subject's safety, interfere with the absorption or metabolism of ASTX727, or compromise completion of the study or integrity of the study outcomes. 10. Prior malignancy, except for adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, in situ cervical cancer, prostate cancer or breast cancer under control with hormone therapy, or other cancer from which the subject has been disease free for at least 2 years. 11.Hypersensitivity to decitabine, cedazuridine, or any of the excipients in ASTX727 tablets or IV decitabine.

Calendar

(Last Update: 06/05/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
14/11/2019	27/11/2019	07/01/2020	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
02/04/2021	Not aported	Not aported	06/03/2023	28/03/2023

Sponsor

Astex Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

4420 Rosewood Drive, Suite 200 94588 Pleasanton, CA

Contact Person

Charlotte Gott

Charlotte.Gott@astx.com

Monetary support: Astex Pharmaceuticals, Inc.

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Sites

Closed (21/06/2023)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Closed (21/08/2023)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Hematology and Hemotherapy

Closed (04/06/2021)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCÁNTARA

Cáceres

CÁCERES

Hematology and Hemotherapy

Closed (21/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Oviedo

ASTURIAS

Hematology and Hemotherapy

Closed (26/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematology and Hemotherapy

Closed (16/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Closed (08/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Granada

GRANADA

Hematology and Hemotherapy

Closed (28/08/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Hematology and Hemotherapy

Closed (08/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology and Hemotherapy

Closed (04/10/2023)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medication

Cedazuridine and Decitabine
Comprimido

-

Active Principles: DECITABINE|CEDAZURIDINE|

Experimental

Dacogen (Janssen-Cilag)
Polvo para concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: DECITABINE|

Comparator

Has results