

Condición: Leucemia Mieloide Aguda

Droga en estudio: Venetoclax

Comparador: Citarabina

Fase del estudio: Fase 3

Título resumido: Un estudio de Estudio de Venetoclax Coadministrado con Citarabina en Dosis Bajas Versus Citarabina en Dosis Bajas sola en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda No Tratados con Anterioridad que No Son Candidatos a la Quimioterapia Intensiva

Título completo: Estudio de Fase 3 Aleatorizado, Doble-ciego y Controlado con Placebo de Venetoclax Coadministrado con Citarabina en Dosis Bajas Versus Citarabina en Dosis Bajas en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda No Tratados con Anterioridad que No Son Candidatos a la Quimioterapia Intensiva (M16-043)

DISEÑO EXPERIMENTAL

Objetivo primario:

Evaluar si el venetoclax, cuando se lo coadministra con LDAC, mejora la supervivencia global (SG) versus LDAC y placebo en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no tratados con anterioridad.

Objetivos secundarios:

Evaluar si el venetoclax coadministrado con LDAC mejora el índice compuesto de remisión completa (remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo, RC + RCi).

Evaluar si el venetoclax coadministrado con LDAC mejora la proporción de pacientes que alcanzan RC compuesta (RC + RCi) para el inicio del Ciclo 2.

Evaluar si el venetoclax coadministrado con LDAC mejora el índice de remisión completa (RC).

Evaluar si el venetoclax coadministrado con LDAC reduce la fatiga basada en la evaluación de los resultados percibidos por el paciente (PRO) del Sistema de Medición de los Resultados Percibidos por el Paciente (PROMIS), Formulario Breve de Fatiga (SF) 7a.

Evaluar si el venetoclax coadministrado con LDAC mejora el Estado General de Salud/Calidad de Vida (GHS/QoL) en base al Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer Core 30 (EORTC QLQ-C30).

POBLACION

Criterios de inclusión:

1. El participante debe tener confirmación histológica de LMA según los criterios de la OMS, no ser apto para la quimioterapia de inducción intensiva y tener, ya sea:
 - ≥ 75 años de edad **O**
 - ≥ 18 a 74 años de edad y cumple con por lo menos un criterio asociado con la falta de aptitud para la quimioterapia de inducción intensiva:
 - Estado Funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 2 - 3
 - Antecedentes cardíacos de ICC que requiere tratamiento o Fracción de Eyección $\leq 50\%$ o angina crónica estable
 - Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) $\leq 65\%$ o Volumen Espiratorio Forzado en un 1 segundo (VEF1) $\leq 65\%$
 - Clearance de creatinina ≥ 30 ml/min a < 45 ml/min
 - Disfunción hepática moderada con bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3,0$ veces el LSN
 - Otra comorbilidad que el médico juzgue incompatible con la quimioterapia intensiva convencional, caso que debe ser analizado y aprobado por el monitor médico del estudio antes del enrolamiento.
 2. El participante debe tener un estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG):
 - de 0 a 2 para los pacientes ≥ 75 años de edad **O**
 - de 0 a 3 para los pacientes de entre 18 y 74 años de edad
 3. El participante tiene una expectativa de vida prevista de por lo menos 12 semanas.
 4. El participante debe presentar función renal adecuada, según demostración mediante un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min; calculado empleando la fórmula de Cockcroft Gault o determinada mediante recolección de orina de 24 hs.
 5. El paciente debe presentar función hepática adecuada, demostrada por:
 - aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 3,0 \times \text{LSN}^*$
 - alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3,0 \times \text{LSN}^*$
 - bilirrubina $\leq 1,5 \times \text{LSN}^*$
 - Los pacientes < 75 años de edad podrán tener un nivel de bilirrubina $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.
- *A menos que se considere que se deba a la afectación del órgano por la leucemia.
6. Las participantes mujeres deberán ser ya sea posmenopáusicas, definidas como:
Edad > 55 años sin menstruación durante 12 meses o más sin una causa médica alternativa.

Edad \leq 55 años sin menstruación durante 12 meses o más sin una causa médica alternativa Y un nivel de FSH $>$ 40UI/l.

○

Ser quirúrgica y permanentemente estériles (ooforectomía bilateral, salpingectomía bilateral o histerectomía).

○

Ser una mujer fértil que emplea por lo menos un método anticonceptivo especificado en el protocolo desde el Día 1 del Estudio hasta por lo menos 180 días después de la última dosis de la medicación del estudio.

7. Los participantes varones sexualmente activos deberán aceptar, desde el Día 1 hasta por lo menos 180 días después de la última dosis de la medicación del estudio, emplear los métodos de anticoncepción especificados en el protocolo (Sección 5.2.4). Los pacientes varones deberán aceptar abstenerse de donar esperma desde la primera administración de la medicación del estudio hasta por lo menos 180 días después de la última dosis de medicación.
8. Las mujeres fértiles deberán exhibir resultados negativos en las pruebas de embarazo practicadas:
 - En la Selección en una muestra de sangre obtenida dentro de los 14 días anteriores a la primera administración de la medicación del estudio, y
 - Antes de la administración en una muestra de orina obtenida el Día 1 de la Semana 1 si hubieran transcurrido $>$ 7 días desde la obtención del resultado de la prueba de embarazo en sangre.
9. El paciente deberá firmar y fechar voluntariamente un formulario de consentimiento informado, aprobado por un Comité Independiente de Ética (CIE)/Comité de Revisión Institucional (IRB) antes del inicio de cualquier procedimiento de selección o específico del estudio.

Criterios de exclusión:

1. El participante recibió un tratamiento anterior para la LMA, a excepción de hidroxiurea, permitida hasta el primer ciclo de tratamiento del estudio. **Nota:** se permitirá el tratamiento anterior para el Síndrome Mielodisplásico, salvo el empleo de citarabina.
2. El participante tiene un antecedente de neoplasia mieloproliferativa (NMP), incluida mielofibrosis, trombocitosis esencial, policitemia vera o leucemia mielógena crónica (LMC) con o sin translocación de BCR-ABL1 y LMA con translocación de BCR-ABL1.
3. Los participantes tiene leucemia promielocítica aguda (LPA).
4. El participante tiene compromiso conocido del SNC con LMA.

5. El participante tiene infección conocida por VIH (debido a la posible interacción farmacológica entre los medicamentos antirretrovirales y venetoclax). Se practicará una prueba de VIH en la Selección, si lo exigiera la normativa local o las normas institucionales.
6. El participante presenta positividad conocida para la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC). El estado de portador inactivo de hepatitis o bajo título viral bajo tratamiento con antivirales (medicamentos no excluidos) no está excluido.
7. El participante ha recibido inductores potentes o moderados de CYP3A 7 días antes del inicio del tratamiento del estudio..
8. El participante ha consumido pomelo, productos que contienen pomelo, naranjas amargas (incluida mermelada que contenga naranjas amargas) o carambola o fruta estrella dentro de los 3 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio..
9. El participante tiene un estado de discapacidad cardiovascular Clase > 2 según la Asociación de Cardiología de Nueva York.

La clase 2 se define como la enfermedad cardíaca en la que los pacientes están bien en reposo pero la actividad física normal les provoca fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

La clase 3 se define como la enfermedad cardíaca en la que los pacientes están bien en reposo pero cualquier actividad inferior a la normal les provoca fatiga, palpitaciones o disnea.

La clase 4 se define como la enfermedad cardíaca en la que los pacientes son incapaces de llevar a cabo una actividad física sin molestias, síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, y si se realiza una actividad física, la molestia aumenta.
10. El participante tiene una enfermedad respiratoria crónica que requiere oxígeno continuo, o antecedentes significativos de enfermedad renal, neurológica, psiquiátrica, endocrina, metabólica, inmunológica, hepática, cardiovascular, cualquier otra afección médica o hipersensibilidad conocida a alguna de las medicaciones del estudio, incluidos los excipientes de LDAC que, en opinión del Investigador, pudiera afectar en forma adversa la participación del paciente en este estudio.
11. El participante tiene un síndrome de malabsorción u otra afección que impida la vía enteral de administración.
12. El participante exhibe signos de otra infección sistémica clínicamente significativa no controlada que requiere tratamiento (viral, bacteriana o micótica).

13. El participante tiene antecedentes de otros tumores malignos anteriores al ingreso al estudio, a excepción de:
- carcinoma de cuello de útero in situ o carcinoma de mama in situ adecuadamente tratados;
 - carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular localizado;
 - cáncer anterior localizado y quirúrgicamente extirpado (o tratado empleando otras modalidades) con intención curativa
14. El participante presenta un recuento de glóbulos blancos $> 25 \times 10^9/l$. (Nota: se permitirá la administración de hidroxiurea o la leukaféresis para lograr este criterio).
15. Tratamiento anterior con venetoclax y/o participación actual en otro estudio de investigación con productos experimentales.

CENTROS Y CONTACTOS:

Centro de Investigación	Investigador Principal
CEMIC	Juan Carlos Dupont
Sanatorio Allende	Gustavo Jarchum

DATOS ADMINISTRATIVOS

Disposición de ANMAT N° 11306/17

Número RENIS: IS00001891

Patrocinador principal: AbbVie

Patrocinador secundario: No corresponde

Persona de Contacto:

Nombre: Valeria Pace

Entidad: AbbVie S.A

Domicilio: Ing. Butty 240 Piso 13 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: (011) 2528-7200

Países en los cuales se está llevando a cabo el estudio: Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, República Checa, Alemania, España, Francia, Reino Unido, Grecia, Hungría, Irlanda, Japón, Corea del Sur, México, Noruega, Nueva Zelanda, Puerto Rico, Estados Unidos, Sudáfrica

Número esperado de participantes de Argentina: 4

Número esperado de participantes mundialmente: 175

Fecha de comienzo de reclutamiento en Argentina: Mar2018

Fecha de fin de reclutamiento esperada: May2018