

A Phase 2 Dose-Finding Study of Pacritinib in Myelofibrosis Patients

State Not Initialize	Type participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases Phase II	Participants 105

Information

Identifier

2017-001772-28

Investigated Disease

Primary or Secondary Myelofibrosis (MF)

Scientific Title

An Open-Label, Randomized, Phase 2 Dose-Finding Study of Pacritinib in Patients with Thrombocytopenia and Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib

Summary

Not provided

Main Objective

¿ To determine a recommended dosage of pacritinib for further clinical studies

Primary Endpoints

The primary efficacy variable for dosage selection is the percent reduction in spleen volume from baseline. The primary safety measure for dosage selection is the percentage of patients with CTCAE grade ¿3 cardiac AEs (Standardized MedDRA Query [SMQ]), CTCAE grade ¿3 hemorrhage AEs (SMQ), CTCAE grade ¿4 thrombocytopenia toxicity (central laboratory based), or CTCAE grade ¿4 anemia toxicity (central laboratory based).

Temporary moments of secondary assessment

The primary endpoint is measured at Weeks 12 and 24.

Secondary Objective

¿ To examine the dose¿response relationship for efficacy, as measured by spleen volume reduction (SVR) using MRI or CT and TSS using the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score version 2.0 (MPN-SAF TSS 2.0)

¿ To examine the dose¿response relationship for safety with a focus on AEs of interest

¿ To further characterize the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of pacritinib

Secondary Endpoints

Other supportive measures for evaluation as part of the dose¿response relationship include: the percentage of patients who achieve at least 35% reduction in spleen volume; % TSS reduction from baseline; and the percentage of patients with at least 50% reduction in TSS.

All other safety data including AEs, death, and clinical laboratory measures will be used as supportive measures for evaluation of pacritinib dose-safety relationship.

Temporary moments of secondary assessment

The secondary endpoint is measured at Weeks 12 and 24.

Criteria of inclusion

1. PMF, PPV-MF, or PET-MF (as defined by Tefferi and Vardiman 2008)
2. DIPSS Intermediate-1, Intermediate -2, or High risk (Passamonti et al 2010)
3. Prior ruxolitinib treatment failure or intolerance as defined by:
 - a. Treatment for ¿6 months with inadequate efficacy response (any measure) in the judgement of the investigator
 - b. Treatment for ¿28 days complicated by either:
 - i. RBC transfusion
 - ii. NCI CTCAE grade ¿3 AEs of thrombocytopenia, anemia, hematoma, and/or hemorrhage while being treated with a dosage of <20 mg BID
4. Palpable splenomegaly ¿5 cm below the lower costal margin (LCM) in the midclavicular line as assessed by physical examination
5. Platelet count of ¿100,000/¿L at any time during the screening period and prior to first dose of pacritinib, including patients who are platelet transfusion-dependent
6. TSS of ¿10 on the MPN-SAF TSS 2.0
7. Age ¿18 years old
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 to 2
9. Peripheral blast count of <10%
10. Absolute neutrophil count of >500/¿L
11. Adequate liver and renal function, defined by liver transaminases (aspartate aminotransferase [AST]/serum glutamic oxaloacetic transaminase [SGOT] and alanine aminotransferase [ALT]/serum glutamic pyruvic transaminase [SGPT]), ¿3 x the upper limit of normal (ULN) (AST/ALT ¿5 x ULN if transaminase elevation is related to MF), direct bilirubin ¿4x ULN, and creatinine ¿2.5 mg/dL
12. Adequate coagulation function, defined by prothrombin time (PT)/international normalized ratio (INR), partial thromboplastin time (PTT), or thrombin time (TT) of ¿1.5 x ULN
13. Left ventricular cardiac ejection fraction of ¿45% by echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan
14. QTc interval of <450 ms as assessed by ECG and corrected by the Fredericia method
15. If fertile, willing to use effective birth control methods during the study
16. Willing to undergo and able to tolerate frequent MRI or CT assessments during the study
17. Able to understand and willing to complete symptom assessments using a patient-reported outcomes instrument
18. Provision of informed consent

Criteria of exclusion

1. Life expectancy <6 months
2. Completed ASCT or are eligible for and willing to complete ASCT
3. History of splenectomy or planning to undergo splenectomy
4. Splenic irradiation within the last 6 months
5. Previously treated with pacritinib
6. Treatment with anticoagulation or antiplatelet agents, except for aspirin dosages of ≥ 100 mg per day, within the last 2 weeks
7. Treatment with a potent cytochrome P450 (CYP450) inducer within the last 2 weeks
8. Treatment with medications that can prolong the QTc interval within the last 2 weeks
9. Significant recent bleeding history defined as NCI CTCAE grade ≥ 2 within the last 3 months, unless precipitated by an inciting event (e.g., surgery, trauma, injury)
10. Any history of CTCAE grade ≥ 2 non-dysrhythmia cardiac conditions within the last 6 months. Patients with asymptomatic grade 2 non-dysrhythmia cardiac conditions may be considered for inclusion, with the approval of the medical monitor, if stable and unlikely to affect patient safety.
11. New York Heart Association Class II, III, or IV congestive heart failure
12. Any history of CTCAE grade ≥ 2 cardiac dysrhythmias within the last 6 months. Patients with non-QTc CTCAE grade 2 cardiac dysrhythmias may be considered for inclusion, with the approval of the medical monitor, if the dysrhythmias are stable, asymptomatic, and unlikely to affect patient safety.
13. QTc prolongation >450 ms or other factors that increase the risk for QT interval prolongation (e.g., heart failure, hypokalemia [defined as serum potassium <3.0 mEq/L that is persistent and refractory to correction], family history of long QT interval syndrome, or concomitant use of medications that may prolong QT interval)
14. Any gastrointestinal or metabolic condition that could interfere with absorption of oral medication
15. Inflammatory or chronic functional bowel disorder such as Crohn's Disease, inflammatory bowel disease, chronic diarrhea, or constipation
16. Other malignancy within the last 3 years, other than curatively treated basal cell or squamous cell skin cancer, carcinoma in situ of the cervix, organ-confined or treated nonmetastatic prostate cancer with negative prostate-specific antigen, in situ breast carcinoma after complete surgical resection, or superficial transitional cell bladder carcinoma
17. Uncontrolled intercurrent illness, including, but not limited to, ongoing active infection or psychiatric illness or social situation that, in the judgment of the treating physician, would limit compliance with study requirements
18. Known seropositivity for human immunodeficiency virus
19. Known active hepatitis A, B, or C virus infection
20. Women who are pregnant or lactating

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
11/09/2017	No aportado	No aportado	13/09/2017

Sponsor

CTI BioPharma Corp. Estados Unidos
3101 Western Avenue, Suite 600 WA 98121 Seattle

Contact Person

CTI BioPharma Corp. - Regulatory Affairs-Sarah H. Telzrow

+1 206 284 6206

stelzrow@ctibiopharma.com

Monetary support: CTI BioPharma Corp.]

Centers

Inactive

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Pamplona/Iruña
NAVARRA

Inactive

Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona
BARCELONA

Inactive

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL
Madrid
MADRID

Medication

Pacritinib
Cápsula dura

Active Principles: Pacritinib|

Orphan

Experimental

Estudio de fase II de búsqueda de la dosis de pacritinib en pacientes con mielofibrosis

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
No iniciado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase II	105

Información

Identificador

2017-001772-28

Enfermedad investigada

Mielofibrosis (MF) primaria o secundaris

Título Científico

Estudio de fase II abierto, aleatorizado, de búsqueda de la dosis de pacritinib en pacientes con trombocitopenia y mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia idiopática tratados previamente con ruxolitinib

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

¿ Determinar una posología recomendada de pacritinib para futuros estudios clínicos.

Variables de Evaluación Primaria

La variable principal de la eficacia para la elección de la posología es la reducción porcentual en el volumen esplénico desde el inicio

La medida principal de la seguridad para la elección de la posología es el porcentaje de pacientes con AA cardíacos de grado ¿ 3 según los CTCAE (Consulta normalizada de MedDRA [SMQ]), AA hemorrágicos de grado ¿ 3 según los CTCAE (SMQ), toxicidad de trombocitopenia de grado ¿ 4 según los CTCAE (basada en la evaluación del laboratorio central) o toxicidad de anemia de grado ¿ 4 según los CTCAE (basada en la evaluación del laboratorio central).

Momentos temporales de evaluación primaria

La variable principal se medirá en la semana 12 y 24.

Objetivo Secundario

¿ Examinar la relación entre la dosis y la respuesta en cuanto a la eficacia, determinada mediante la reducción del volumen esplénico (RVE) a través de resonancia magnética (RM) o tomografía axial computarizada (TAC) y la puntuación de los síntomas totales (PST) mediante el instrumento MPN-SAF TSS 2.0

¿ Examinar la relación entre la dosis y la respuesta en cuanto a la seguridad, centrandó la atención en los acontecimientos adversos (AA) de interés

¿ Describir mejor la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) de pacritinib

Variabes de Evaluación Secundaria

Otras medidas de apoyo para la evaluación como parte de la relación entre la dosis y la respuesta son: el porcentaje de pacientes que logran una reducción de, al menos, el 35 % en el volumen esplénico; la disminución porcentual en la PST con respecto al inicio y el porcentaje de pacientes con una reducción de, al menos, el 50 % en la PST.

El resto de datos de la seguridad, incluidos los AA, los fallecimientos y las medidas del laboratorio clínico se usarán como medidas de apoyo para evaluar la relación entre la dosis de pacritinib y la seguridad.

Momentos temporales de evaluación secundaria

La variable secundaria se medirá en la semana 12 y 24.

Criterios de Inclusión

1. MFP, MF-PPV, o MF-PTI (según la definición de Tefferi y Vardiman 2008)
2. Riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el DIPSS (Passamonti et al 2010)
3. Fracaso de un tratamiento anterior con ruxolitinib o intolerancia a dicho tratamiento, según se define por:
 - a. Tratamiento durante ¿ 6 meses con respuesta de la eficacia inadecuada (cualquier medida) a criterio del investigador
 - b. Tratamiento durante ¿ 28 días complicado por
 - i. Transfusión de eritrocitos
 - ii. AA de grado ¿ 3 según los criterios CTCAE del Instituto nacional contra el cáncer de los EE. UU. (National Cancer Institute) (NCI) de trombocitopenia, anemia, hematoma, o hemorragia durante el tratamiento con una dosis < 20 mg 2 v/d.
4. Esplenomegalia palpable ¿ 5 cm por debajo del reborde costal inferior en la línea media claviclar según la evaluación mediante exploración física
5. Cifra de plaquetas ¿ 100 000/¿l en cualquier momento durante el período de selección y antes de la primera dosis de pacritinib, incluidos los pacientes que dependen de transfusiones de plaquetas
6. PST ¿ 10 en el MPN-SAF TSS 2.0
7. Edad ¿ 18 años
8. Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) de 0 a 2.
9. Recuento de hemoblastos periféricos < 10 %
10. Cifra absoluta de neutrófilos > 500/¿l
11. Función hepática y renal adecuada, definida por un nivel de transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [ASAT]/transaminasa glutámico-oxalacética en suero [SGOT] y alanina aminotransferasa [ALAT]/transaminasa glutámico-pirúvica en suero [SGPT]) ¿ 3 × límite superior de la normalidad (LSN) (ASAT/ALAT ¿ 5 × LSN si la elevación de las transaminasas está relacionada con la MF), bilirrubina directa ¿ 4× LSN y creatinina ¿ 2,5 mg/dl

12. Función de coagulación adecuada, definida por un tiempo de protrombina (TP)/índice internacional normalizado (IIN), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) o tiempo de trombina (TT) de $\leq 1,5 \times$ LSN
13. Fracción de eyección ventricular izquierda ≥ 45 % mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA)
14. Intervalo QTc de < 450 ms según la evaluación mediante ECG y corregido con el método de Fredericia
15. Si el paciente es fértil, voluntad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el estudio
16. Voluntad de someterse a evaluaciones mediante RM o TAC con frecuencia durante el estudio y ser capaz de tolerarlas
17. Capacidad de entender y voluntad de completar las evaluaciones de síntomas mediante un instrumento de resultados percibidos por el paciente
18. Concesión del consentimiento informado

Criterios de Exclusión

1. Esperanza de vida < 6 meses
2. Alotrasplante de hemocitoblastos (ATHB) o ser elegible para someterse a un ATHB y estar dispuesto a ello
3. Antecedentes de esplenectomía o que prevé someterse a una esplenectomía
4. Irradiación esplénica en los últimos 6 meses
5. Tratado anteriormente con pacritinib
6. Tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, a excepción de ácido acetilsalicílico a dosis ≤ 100 mg al día, en las últimas 2 semanas
7. Tratamiento con un inductor potente del citocromo P450 (CYP450) en las últimas 2 semanas
8. Tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QTc en las últimas 2 semanas
9. Antecedentes de hemorragias recientes significativas, definidas como de grado ≥ 2 según los criterios CTCAE del NCI en los últimos 3 meses, a menos que se vean precipitadas por un acontecimiento causal (como cirugía, traumatismo o lesión)
10. Antecedentes de afecciones cardíacas distintas de la arritmia de grado ≥ 2 según los CTCAE en los últimos 6 meses. Los pacientes con afecciones cardíacas asintomáticas distintas de la arritmia de grado 2 pueden ser considerados para su inclusión, con la aprobación del supervisor médico, si están estables y es improbable que afecten a la seguridad del paciente.
11. Insuficiencia cardíaca congestiva de clase II, III o IV según la Asociación cardíaca de Nueva York (New York Heart Association)
12. Antecedentes de arritmias cardíacas de grado ≥ 2 según los CTCAE en los últimos 6 meses. Los pacientes con arritmias cardíacas distintas de QTc de grado 2 según los CTCAE pueden ser considerados para su inclusión, con la aprobación del supervisor médico, si las arritmias están estables y asintomáticas y es improbable que afecten a la seguridad del paciente.
13. La prolongación de QTc > 450 ms u otros factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT (como insuficiencia cardíaca, hipopotasiemia [definida como potasio sérico $< 3,0$ mEq/l que es persistente y resistente a la corrección], antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT largo o uso concomitante de medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT)
14. Cualquier afección gastrointestinal o metabólica que pudiera interferir con la absorción del medicamento oral
15. Trastorno de la función intestinal inflamatorio o crónico, como la enfermedad de Crohn, la enteropatía inflamatoria, la diarrea crónica o el estreñimiento
16. Otra neoplasia maligna en los últimos 3 años, distinta del carcinoma basocelular o epidermoide cutáneo tratado con intención curativa, el carcinoma localizado de cuello de útero, el cáncer de próstata no metastásico tratado o confinado en un órgano con antígeno prostático negativo, el carcinoma de mama localizado después de resección quirúrgica completa o el carcinoma urotelial superficial
17. Enfermedad intercurrente no controlada, incluidas, entre otras, infección activa o enfermedad psiquiátrica o situación social en curso que, a juicio del médico responsable del tratamiento, limitaría el cumplimiento de los requisitos del estudio
18. Seropositividad conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana
19. Infección activa conocida por el virus de la hepatitis A, B o C
20. Mujeres embarazadas o lactantes

Calendario

Autorización

11/09/2017

Inicio de Ensayo

No aportado

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

13/09/2017

Promotor

CTI BioPharma Corp. Estados Unidos

3101 Western Avenue, Suite 600 WA 98121 Seattle

Contact Person

CTI BioPharma Corp. - Regulatory Affairs-Sarah H. Telzrow

+1 206 284 6206

stelzrow@ctibiopharma.com

Monetary support: CTI BioPharma Corp.]

Centros

Inactivo

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Inactivo

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Inactivo

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Medicamentos

Pacritinib

Cápsula dura

Principios Activos: Pacritinib|

Huérfano

Experimental