

Estudio piloto para evaluar la seguridad, tolerabilidad, respuesta de dosis y eficacia de ORY-1001 en combinación con azacitidina en pacientes mayores con ALM en primera línea terapéutica.

Estado Reclutando	Tipo de Participantes Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase II	Participantes esperados Sin determinar
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara No

Información

Identificador

2018-000482-36

Enfermedad investigada

Pacientes con leucemia mieloide aguda

Título Científico

Estudio piloto para evaluar la seguridad, tolerabilidad, búsqueda de dosis y eficacia de ORY-1001 en combinación con azacitidina en pacientes mayores con Leucemia Mieloide Aguda (AML) en primera línea terapéutica.

Justificación

El tratamiento óptimo de la LMA requiere el control de la enfermedad sistémica y de la médula ósea y el tto específico de la enfermedad del SNC. La piedra angular del tratamiento es la quimioterapia combinada administrada sistémicamente. La terapia se divide en dos fases: inducción de remisión (para lograr la remisión) y posremisión (para mantener la remisión). El objetivo del tratamiento de la AML debe ser lograr la RC porque la remisión parcial no ofrece ningún beneficio sustancial de supervivencia. Los avances en el tratamiento han resultado en tasas de RC sustancialmente mejoradas, pero, en personas mayores, las tasas de remisión y la duración de la remisión están inversamente relacionadas con la edad. El tratamiento de adultos de avanzada edad con AML es un reto debido a la dificultad de predecir con precisión los riesgos y beneficios de las terapias disponibles. Los cambios fisiológicos del envejecimiento que disminuyen la tolerancia al tratamiento también influyen en los resultados y varían entre pacientes de la misma edad cronológica. De modo que, aunque los pacientes de más edad representan la mayoría de los casos recientemente diagnosticados, no existe consenso sobre el tratamiento óptimo para ellos. Sin embargo, en la práctica clínica, las decisiones de tratamiento se basan en una cuidadosa consideración de factores

relacionados con la enfermedad y el paciente y puede ocurrir que para un paciente anciano considerado apto para tolerar un tratamiento intensivo, la opción preferida sea una terapia alternativa no intensiva un bajo beneficio duradero. El propósito de este estudio es evaluar la dosis máxima tolerada, el perfil de seguridad y tolerabilidad de la combinación de ORY-1001 con azacitidina en pacientes con LMA que no son elegibles para ser tratados con quimioterapia intensiva.

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la búsqueda de dosis de ORY-1001 en combinación con azacitidina.

Variables de Evaluación Primaria

Determinación de la dosis, seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado.

Momentos temporales de evaluación primaria

hasta progresión o toxicidades inaceptables

Objetivo Secundario

- Tiempo de respuesta (tiempo desde inicio del tto con ORY-1001 hasta la 1ª respuesta tumoral objetiva observada en nº de ciclos admtrados)
- Duración de respuesta (tiempo desde la 1ª aparición de una respuesta objetiva docum al momento de progresión o muerte, lo que ocurra primero)
- Respuesta objetiva (nº de sujetos que logran remisión completa, RC con recuperación incompleta, remisión parcial, confirmada por evaluaciones repetidas ¿ 4 semanas después de la docum inicial)
- Mejora hematológica (de alguna línea celular que permiten al paciente mejorar su calidad de vida)
- Supervivencia Libre de Eventos (tiempo desde el primer tto del estudio hasta la progresión de la enfermedad o la muerte)
- Supervivencia global (tiempo desde el 1º tto del estudio hasta la muerte)
- Controlar la exposición y acumulación de ORY-1001 en estado estacionario (FC)
- Controlar la farmacodinámica de ORY-1001 respecto a la activación de la diana LSD1 en las cél. mononucleares de sangre periférica

Variables de Evaluación Secundaria

1. Tiempo hasta la respuesta (THR) del tratamiento combinado
 2. Duración de la respuesta (DR) del tratamiento combinado
 3. Respuesta objetiva (RO) del tratamiento combinado
 4. Mejora hematológica (MH) del tratamiento combinado
 5. Supervivencia libre de eventos (SLE) del tratamiento combinado
 6. Supervivencia global (SG) del tratamiento combinado
 7. Determinación de los niveles plasmáticos mínimos de ORY-1001 (FC)
 8. Determinación de los niveles de activación de la diana LSD1 en las CMSP (FD)
- Criterios de valoración exploratorios
1. Determinación de cambios en la expresión génica en respuesta a ORY-1001 en biomarcadores específicos
 2. Diferenciación morfológica observada en blastos en la SP y la MO.

Momentos temporales de evaluación secundaria

hasta progresión o toxicidades inaceptables

Criterios de Inclusión

1. Sujetos ≥ 60 años de edad con LMA según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que el investigador considera que no son aptos para la pauta de quimioterapia intensiva en ese momento o que han rechazado la quimioterapia estándar.
2. Blastos: al menos un 20 % en la médula ósea o ≥ 20 % en la sangre periférica.
3. Los sujetos no pueden haber recibido tratamiento previo para la LMA aparte de hidroxiurea.
4. Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0-2.
5. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ sin transfusión (bajo criterio médico).
6. Valores analíticos bioquímicos dentro del siguiente rango:
 - a. Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
 - b. Bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN; los pacientes con síndrome de Gilbert pueden inscribirse si la bilirrubina conjugada se encuentra dentro de los límites normales.
7. Creatinina sérica $\leq 1,5$ veces el LSN.
8. Los pacientes deben ser capaces de comprender y cumplir los requisitos del protocolo, además de poder y estar dispuestos a firmar un consentimiento informado por escrito, así como estar dispuestos a realizar todas las visitas y evaluaciones programadas en la institución que las administra.
9. Esperanza de vida de al menos 3 meses según la opinión del investigador.

Criterios de Exclusión

1. Neoplasias malignas distintas de la LMA durante 1 año antes del inicio del tratamiento, excepto los que tienen remisión completa, no requieren tratamiento y con un riesgo mínimo de metástasis o muerte, como carcinoma localizado del cuello uterino tratado adecuadamente, cáncer de piel basocelular o espinocelular, cáncer de próstata localizado, carcinoma ductal localizado tratado quirúrgicamente con intención curativa.
2. Pacientes con hipertensión no controlada (en opinión del investigador).
3. Pacientes con diabetes no controlada (en opinión del investigador).
4. Virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la hepatitis B (VHB) activos. Los pacientes que son positivos para el anticuerpo de núcleo de la hepatitis B, el antígeno de superficie de la hepatitis B o el anticuerpo de la hepatitis C deben tener un resultado negativo en la reacción en cadena de polimerasa (RCP) antes de inscribirse. Se excluirá a los que tengan una RCP positiva.
5. Resultado positivo conocido de la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
6. Enfermedad concomitante o situación social que limitará el cumplimiento de los requisitos del estudio. Cualquier enfermedad o trastorno psiquiátrico (por ejemplo, dependencia de alcohol o drogas) subyacente grave, demencia o alteración del estado mental o cualquier problema que pueda afectar a la capacidad del paciente para comprender el consentimiento informado o que, en opinión del investigador, contraindique la participación del paciente en el estudio o que pueda confundir los resultados del estudio.
7. Exploración física o resultado analítico que contraindique el uso del tratamiento en investigación o ponga al paciente en un riesgo excesivamente alto para el tratamiento, según lo determine el investigador.
8. Pacientes con medicamentos antidepresivos que tienen actividad inhibitoria frente a KDM1A/LSD1: tranilcipromina o fenelzina.
9. Antecedentes de afectación de la enfermedad al sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de toxicidad farmacológica del SNC de grado ≥ 3 según NCI CTCAE.
10. Evidencia de infección vírica, bacteriana o fúngica sistémica activa no controlada. Se acepta el tratamiento profiláctico de acuerdo con los protocolos del centro.
11. Recuento de leucocitos (LEU) periféricos $\geq 20 \times 10^9/l$ el día 1 antes del tratamiento. Se permite hidroxiurea o 6-mercaptopurina hasta 24 horas antes de iniciar el tratamiento del estudio.
12. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
13. Mujeres en edad fértil (MEF) que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos de doble barrera (abstinencia, anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino o método anticonceptivo de barrera junto con gelatina espermicida, o quirúrgicamente estériles) durante el ensayo y 90 días después de finalizar el tratamiento. Pacientes masculinos cuyas parejas no estén dispuestas a usar métodos anticonceptivos de doble barrera.

Calendario

(Última actualización: 14/12/2018)

Autorización 07/09/2018	Inicio de Ensayo 29/10/2018	Inclusión Primer Paciente 08/11/2018	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	---	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

Oryzon Genomics S. A. España
Sant Ferran 74 08940 Cornellá de Llobregat

Contact Person

Oryzon Genomics S. A. - Roger Bullock

+34 93 515 13 13

+34 93 377 40 28

rbullock@oryzon.com

Monetary support: Oryzon Genomics S. A.]

Centros

Activo (09/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona
BARCELONA

Activo (09/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia
VALENCIA

Medicamentos

ORY-1001.2HCI
Solución oral

Principios Activos: ORY-1001|

Huérfano **Experimental**

Azacidine
Powder for solution for injection/infusion

Principios Activos: AZACITIDINE|

Experimental

Sin resultados

A pilot study to assess the safety, tolerability, dose finding and efficacy of ORY-1001 in combination with azacitidine in older patients with AML in first line therapy.

State Recruiting	Type of participants Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants Undetermined
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2018-000482-36

Investigated Disease

Patients with acute myeloid leukemia

Scientific Title

A pilot study to assess the safety, tolerability, dose finding and efficacy of ORY-1001 in combination with azacitidine in older patients with AML in first line therapy.

Rationale

Successful treatment of AML requires the control of bone marrow and systemic disease and specific treatment of CNS disease, if present. The cornerstone of the treatment is systemically administered combination chemotherapy. The therapy is divided into two phases: remission induction (to attain remission) and postremission (to maintain remission). Actually, maintenance therapy for AML is not included in most current treatment clinical trials in the United States, but, other studies use intensive postremission therapy administered for a short duration of time and it appears to be effective when given immediately after remission is achieved.

The objective of treatment of AML should be to achieve CR because partial remission offers no substantial survival benefit. Advances in the treatment have resulted in substantially improved complete remission (CR) rates, but, in older, the remission rates and duration of remission are inversely related to age. Treatment of older adults with AML is challenging due to the difficulty of accurately predicting risks and benefits of available therapies. Physiologic changes of aging that decrease treatment tolerance also influence outcomes and vary among patients of the same chronologic age. So that, although older patients represent the majority of newly diagnosed cases, there remains no

consensus regarding optimal therapy for them. However, In clinical practice, treatment decisions are based on careful consideration of disease- and patient-related factors and may happen that for an elderly patient deemed fit to tolerate intensive treatment, the preferred option is a non-intensive alternative therapy because disease features determine a low durable benefit. The purpose of this study is to evaluate the maximum tolerated dose, the safety and tolerability profile of the combination of ORY-1001 with azacitidine in patients with acute myeloid leukemia (AML) who are not eligible to be treated with intensive chemotherapy.

Main Objective

To assess safety, tolerability and dose finding of ORY-1001 in combination with azacitidine.

Primary Endpoints

Dose finding, safety and tolerability of combo therapy.

Temporary moments of secondary assessment

until disease progression or unacceptable toxicities

Secondary Objective

- Time to response (time from the start of treatment with ORY-1001 to the first objective tumor response observed in terms of number of cycles administered)
- Duration of response d(the time from the first occurrence of a documented objective response to the time of progression or death from any cause, whichever occurs first)
- Objective response (number of subjects achieving complete remission, CR with incomplete recovery, partial remission, confirmed by repeat assessments \geq 4 weeks after initial documentation)
- Hematologic improvement (hematologic improvements of some cellular line that allow patient improve their quality of life)
- Event \geq Free Survival (time from first study treatment to disease progression or death)
- Overall Survival (the time from first study treatment to death from any cause)
- To monitor ORY-1001 exposure and accumulation at steady state
- To monitor ORY-1001 pharmacodynamics in terms of LSD1 target engagement in peripheral blood mononuclear cells

Secondary Endpoints

1. Time to first response (TTR) of combo therapy.
 2. Duration of response (DOR) of combo therapy.
 3. Objective response (OR) of combo therapy.
 4. Hematologic improvement (HI) of combo therapy.
 5. Event \geq Free Survival (EFS) of combo therapy.
 6. Overall Survival (OS) of combo therapy.
 7. To monitor ORY-1001 pharmacokinetics (PK).
 8. To monitor ORY-1001 pharmacodynamics (PD) in terms of LSD1 target engagement in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).
- Exploratory endpoints
1. Determination of gene expression changes in response to ORY-1001 for specific biomarkers.
 2. Morphological differentiation observed in blasts in PB and BM.
-

Temporary moments of secondary assessment

until disease progression or unacceptable toxicities

Inclusion criteria

1. Subjects \geq 60 years of age with AML according to World Health Organization (WHO) classification, who are considered by the investigator ineligible for intensive chemotherapy regimen at that time or have refused standard chemotherapy.
2. Blasts at least 20% of bone marrow and/or \geq 20 % in peripheral blood.
3. Subjects may not have received prior treatment for AML other than Hydroxyurea.
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2.
5. Platelets \geq 100 x10e9/ L without transfusion (in the opinion of the investigator).
6. Chemical laboratory parameters within the following range:
 - a. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) \leq 3x the upper limit of normal (ULN).
 - b. Total bilirubin \leq 1.5 x the ULN; patients with Gilbert's syndrome can enroll if conjugated bilirubin is within normal limits.
7. Patients with preserved renal function: serum creatinine \leq 1.5 mg /dl.
8. Patients must be capable of understanding and complying with protocol requirements, and they must be able and willing to sign a written informed consent, and willing to complete all scheduled visits and assessments at the institution administering.
9. Life expectancy of at least 3 months in the opinion of the investigator.

Exclusion criteria

1. Malignancies other than AML within 1 year prior to start treatment, except for those that are in complete remission, no treatment is required and with a minimal risk of metastasis or death, such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, basal or squamous cell skin cancer, localized prostate cancer, ductal carcinoma in situ treated surgically with curative intent.
2. Patients with uncontrolled hypertension (in the opinion of the investigator).
3. Patients with uncontrolled diabetes (in the opinion of the investigator).
4. Active hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV). Patients who are positive for hepatitis B core antibody, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody must have a negative polymerase chain reaction (PCR) result before enrollment. Those who are PCR positive will be excluded.
5. Known positive test result for human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
6. Inter-current illness or social situation that will limit compliance with study requirements. Any serious underlying medical or psychiatric condition (e.g. alcohol or drug abuse), dementia or altered mental status or any issue that would impair the ability of the patient to understand informed consent or that in the opinion of the investigator would contraindicate the patient's participation in the study or confound the results of the study.
7. A physical exam or laboratory finding that contraindicates the use of investigational therapy or otherwise places the patient at excessively high risk for treatment, as determined by the Investigator.
8. Patients medicated with anti-depressants reported to have KDM1A/LSD1 inhibitory activity: tranylcypromine or phenelzine.
9. History of central nervous system (CNS) disease involvement or prior history of NCI CTCAE Grade \geq 3 drug-related CNS toxicity.
10. Evidence of active uncontrolled viral, bacterial, or systemic fungal infection. Prophylactic therapy according to institutional protocols is acceptable.
11. Peripheral white blood cell (WBC) count \geq 20 x 10e9/L on Day 1 prior to treatment. Hydroxyurea or 6-mercaptopurine are allowed until 24 hours prior study treatment start.
12. Pregnant or lactating / breastfeeding women.
13. Fertile women of childbearing potential (WCBP) not willing to use double barrier methods of contraception (abstinence, oral contraceptives, intrauterine device or barrier method of contraception in conjunction with spermicidal jelly, or surgically sterile) during the trial and 90 days after the end of treatment. Male patients whose partners are not willing to use double-barrier methods of contraception.

Calendar

(Last Update: 14/12/2018)

Authorization 07/09/2018	Start of Trial 29/10/2018	First patient inclusion 08/11/2018	Halted Not aported	Restarted Not aported
---	--	---	-------------------------------------	--

End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported
---	--	---	--	---

Sponsor

Oryzon Genomics S. A. España
Sant Ferran 74 08940 Cornellá de Llobregat

Contact Person

Oryzon Genomics S. A. - Roger Bullock

+34 93 515 13 13

+34 93 377 40 28

rbullock@oryzon.com

Monetary support: Oryzon Genomics S. A. |

Sites

Active (09/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona
BARCELONA

Active (09/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia
VALENCIA

Medication

ORY-1001.2HCI
Solución oral

Active Principles: ORY-1001|

Orphan **Experimental**

Azacitidine
Powder for solution for injection/infusion

Active Principles: AZACITIDINE|

Experimental

No results