

Evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del tratamiento de combinación de BL-8040 y G-CSF en comparación con placebo y G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas para el trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple. Estudio GENESIS

Estado

No iniciado

Tipo de Participantes

Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)

Género

Ambos

Fases

Fase III

Participantes esperados

207

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

Si

Información

Identificador

2018-001715-79

Enfermedad investigada

Recolección de células madre para trasplante de médula ósea en sujetos con cáncer de células sanguíneas

Título Científico

Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del tratamiento de combinación de BL-8040 y G-CSF en comparación con placebo y G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas para el trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple. Estudio GENESIS

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Demostrar la superioridad de una dosis de BL-8040 + G-CSF sobre el placebo + G-CSF para movilizar $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg en hasta 2 sesiones de aféresis en preparación para trasplante de células hematopoyéticas autólogas (auto-HCT) en pacientes con MM.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

La proporción de pacientes que movilizan $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg con hasta 2 sesiones de aféresis en preparación para el auto-HCT después de la administración única de BL-8040 + G-CSF o placebo + G-CSF.

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Junio 2020

OBJETIVO SECUNDARIO

¿La superioridad de una dosis de BL-8040+G-CSF sobre el placebo + G-CSF para movilizar $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg en 1 sesión de aféresis en preparación para trasplante de células hematopoyéticas autólogas en pacientes con MM

¿La superioridad de una dosis de BL-8040+G-CSF sobre el placebo+ G-CSF para movilizar $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg en 1 sesión de aféresis en preparación para trasplante de células hematopoyéticas autólogas en pacientes con MM

¿Evaluar de manera descriptiva la comparabilidad entre los efectos de BL-8040 + G-CSF y el placebo + G-CSF sobre el tiempo al prendimiento de neutrófilos, prendimiento de plaquetas y al último de los dos

¿Evaluar de manera descriptiva la comparabilidad entre los efectos de BL-8040 + G-CSF y el placebo + G-CSF sobre la durabilidad del injerto a los 60 días, 100 días, 6y12 meses posteriores al trasplante

¿Que el uso de BL-8040+G-CSF sobre el placebo+G-CSF tiene como resultado una reducción del uso de recursos y un ahorro de costes

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

- Proporción de pacientes que movilizan $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg con 1 sesiones de aféresis

- Proporción de pacientes que movilizan $\geq 6 \times 10^6$ células CD34+/kg con 1 sesiones de aféresis

Criterios Económicos: La utilización de recursos hasta el prendimiento y 100 días después del trasplante.

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Junio 2020

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Los pacientes deben tener entre 18 y 78 años.

2. Los pacientes deben haber firmado un consentimiento informado antes de participar en el estudio. 3. Mieloma múltiple histológicamente confirmado antes de la inclusión y aleatorización.

4. Al menos una semana (7 días) a partir de último ciclo de inducción de quimioterapia de combinación/múltiples agentes (por ejemplo, KRd [carfilzomib, lenalidomida, dexametasona] o VRd [bortezomib, lenalidomida, dexametasona]) o a partir de la última quimioterapia de agente único (por ejemplo, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, dexametasona, etc.) antes de la primera dosis de G-CSF para movilización.

5. Elegible para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HCT) según el criterio del investigador.

6. Los pacientes deben estar en la primera o segunda CR (incluyendo CR y SCR) o PR (incluyendo PR y VGPR).

7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 o 1.

8. Función adecuada de los órganos como se define a continuación:

a. Hematología:

¿ Recuento de glóbulos blancos de más de $2,5 \times 10^9/l$, ¿ Recuento absoluto de neutrófilos de más de $1,5 \times 10^9/l$

¿ Recuento de plaquetas de más de $100 \times 10^9/l$

b. Función renal:

¿ Creatinina en suero $\leq 2,2$ mg/dl o valor de depuración de creatinina (CrCl) de ≥ 50 ml/min mediante ecuación

MDRD, lo que sea más estricto. c. Función hepática:

¿ ALT y/o AST ¿ 2,5 x ULN ¿ Bilirrubina total ¿ 2 x ULN a menos que el paciente tenga la enfermedad de Gilbert d. Prueba de coagulación:

¿ INR o PT: ¿ 1,5 x ULN a menos que el paciente esté recibiendo terapia anticoagulante, siempre que PT o PTT esté dentro del rango terapéutico del uso previsto de anticoagulantes.

¿ aPTT: ¿ 1,5 x ULN a menos que el paciente esté recibiendo terapia anticoagulante, siempre que PT o PTT esté dentro del rango terapéutico del uso previsto de anticoagulantes.

9. Los pacientes deben usar anticoncepción efectiva:

a. Los pacientes femeninos no deben tener posibilidades de procrear o, si tienen posibilidades de procrear, deben tener una prueba de embarazo en orina o suero negativa dentro de las 72 horas previas a la toma del medicamento del estudio. Si la prueba de embarazo en orina es positiva o no se puede confirmar como negativa, se requerirá una prueba de embarazo en suero. La prueba de embarazo en suero debe ser negativa para que el paciente sea elegible. Sin posibilidad de procrear se define como (por motivos que no sean médicos):

¿ ¿ 45 años de edad y no ha tenido menstruaciones durante más de 2 años.

¿ Amenorreica durante > 2 años sin una histerectomía y ooforectomía y un valor de hormona foliculoestimulante (FSH) en el rango posmenopáusico luego de evaluación previa al ensayo (chequeo).

¿ Posthisterectomía, ooforectomía bilateral, salpingectomía bilateral o ligadura bilateral de trompas al menos 6 semanas antes de la selección. La histerectomía u ooforectomía documentada debe ser confirmada con la historia clínica o confirmado mediante ultrasonido. La ligadura de trompas debe ser confirmada con la historia clínica, de lo contrario el paciente debe estar dispuesto a usar dos métodos de barrera adecuados durante todo el estudio, comenzando con la visita de selección 120 días después de la última dosis de la terapia de estudio. La información se debe registrar apropiadamente dentro de los documentos fuente del centro.

b. Los pacientes masculinos deben estar de acuerdo en usar un método adecuado de anticoncepción comenzando con la primera dosis de la terapia de estudio hasta 30 días después de la última dosis del fármaco de estudio.

Criterios de Exclusión

1. Historial previo de HCT autólogo o alogénico.
2. Obtenciones anteriores fallidas de HSC o intentos de obtención.
3. Pacientes cuyo producto de aféresis tendrá que ser aún más seleccionado y purificado.
4. Si ha tomado alguno de los medicamentos concomitantes enumerados a continuación, factores de crecimiento o agentes estimulantes dentro del periodo de lavado designado: a. Dexametasona: 7 días
- b. Talidomida: 7 días
- c. Lenalidomida: 7 días
- d. Pomalidomida: 7 días
- e. Bortezomib: 7 días
- f. Carfilzomib: 7 días
- g. G-CSF: 14 días
- h. GM-CSF o Neulasta®: 21 días
- i. Agentes estimulantes de la eritropoyetina o eritrocitos: 30 días
- j. Eltrombopag, romiplostim o agentes estimulantes de plaquetas: 30 días
- k. Carmustina (BCNU): 42 días/6 semanas
- l. Daratumumab: 28 días 5. Recibido >6 ciclos de exposición a lenalidomida durante toda la vida. 6. Recibido >8 ciclos de combinaciones de agente alquilante.
7. Recibido > 6 ciclos de melfalán.
8. Recibido tratamiento previo con radioinmunoterapia (por ejemplo, radionúclidos, holmio).
9. Planes para recibir tratamiento de mantenimiento dentro de los 60 días posteriores al trasplante (por ejemplo, Lenalidomida, Bortezomib, Pomalidomida, Talidomida, Carfilzomib, etc.).
10. Ha recibido una vacuna viva en los 30 días previos al inicio planeado de la terapia de estudio. Están permitidas las vacunas contra la gripe estacional que no contengan virus vivos.
11. Metástasis del SNC o meningitis carcinomatosa activa conocida.
12. Un historial de reacciones alérgicas atribuidas a compuestos de composición química o biológica similar al BL-8040, G-CSF u otros agentes utilizados en el estudio.
13. Tiene una infección activa o no controlada que requiere terapia sistémica.
14. Tiene una neoplasia adicional que está progresando o requiere tratamiento activo. 15. Presenta una enfermedad

preexistente que imposibilita la participación en el estudio.

16. Participa actualmente en un estudio y recibe un tratamiento de estudio, o bien ha participado en el estudio de un fármaco en fase de investigación y ha recibido un tratamiento del estudio o usado un producto en fase de investigación en las 4 semanas anteriores a la primera administración del tratamiento.

17. Saturación de O₂ < 92 % (en aire ambiental).

18. Historial personal o familiar de síndrome del QT largo o taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (Torsade de Pointes).

19. Historial de síncope sin explicación, síncope de una etiología cardíaca no corregida o historial familiar de muerte cardíaca súbita.

20. Infarto de miocardio, CABG, stent arterial coronario o cerebral y/o angioplastia, derrame cerebral, cirugía cardíaca, u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en los 3 meses previos, angina de pecho clase >2 o insuficiencia cardíaca de la NYHA clase >2.

21. ECG en la selección que muestre QTcF > 470 ms y/o PR > 280 ms.

22. Obstrucción AV Mobitz II de 2.º grado, obstrucción AV 2:1, obstrucción AV de alto grado u obstrucción completa del corazón, a menos que el paciente tenga un marcapasos implantado o desfibrilador cardíaco implantable (ICD) con capacidades de recuperación del ritmo.

23. Tiene antecedentes o signos actuales de cualquier enfermedad, tratamiento o anomalía en los análisis que pudiese confundir los resultados del ensayo, interferir en la participación del paciente en la totalidad del ensayo o provocar que la participación del paciente no sea beneficiosa para este, según la opinión del investigador responsable.

24. Tiene trastornos psiquiátricos conocidos o abuso de sustancias que interferirían en el cumplimiento de los requisitos del ensayo.

25. Está embarazada o amamantando, o espera concebir o procrear hijos dentro de la duración proyectada del ensayo, comenzando con la visita de selección hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del ensayo. Las mujeres con una prueba de embarazo positiva dentro de las 72 horas previas a la selección.

26. Tiene un historial conocido de VIH (anticuerpos de VIH 1/2).

27. Tiene hepatitis B activa conocida (por ejemplo, antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] reactivo) o hepatitis C (por ejemplo, se detecta virus de la hepatitis C [HCV] RNA [cualitativo]).

28. Hepatitis B o C no tratada o tratada sin éxito.

Calendario

(Última actualización: No aportado)

Autorización 31/07/2019	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	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

BioLineRx Ltd. Israel

Modi'in Technology Park, 2 HaMa'ayan Street 7177871 Modi'in

Contact Person

BioLineRx Ltd. - Clinical Trial Manager

+972 8 642-9100

+972 8 642-9117

inbalg@biolinerx.com

Monetary support: BioLineRx Ltd.]

Centros

No iniciado (31/07/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Hematology

No iniciado (31/07/2019)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Hematology Department

No iniciado (31/07/2019)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematology

No iniciado (31/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology

Medicamentos

BL-8040

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: motixafortide (pINN)

Experimental

Sin resultados

Safety and effect of BL-8040 with G-CSF on collection of blood stem cells for transplant in patients with multiple myeloma

State Not initiated	Type of participants Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 207
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2018-001715-79

Investigated Disease

Stem-cell collection for bone marrow transplant in subjects with cancer of blood cells

Scientific Title

A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Combination Treatment of BL-8040 and G-CSF as compared to Placebo and G-CSF for the Mobilization of Hematopoietic Stem Cells for Autologous Transplantation in Subjects with Multiple Myeloma ¿ The GENESIS Study

Rationale

Not provided

Main Objective

To demonstrate the superiority of one dose of BL-8040 + G-CSF over placebo + G-CSF to mobilize $\geq 6.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in up to 2 apheresis sessions in preparation for autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) in MM subjects.

Primary Endpoints

Proportion of subjects mobilizing $\geq 6.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg with up to 2 apheresis sessions in preparation for auto-HCT after G-CSF + single administration of BL-8040 or Placebo + G-CSF.

Temporary moments of secondary assessment

June 2020

Secondary Objective

- To demonstrate the superiority of one dose of BL-8040 + G-CSF over placebo + G-CSF to mobilize $\geq 2.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in 1 apheresis session in preparation for autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) in MM subjects.
- To demonstrate the superiority of one dose of BL-8040 + G-CSF over placebo + G-CSF to mobilize $\geq 6.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in 1 apheresis session in preparation for autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) in MM subjects.
- To descriptively assess the comparability between the effects of BL-8040 + G-CSF and placebo + G-CSF in time to neutrophil engraftment, platelet engraftment and the later of the two.
- To descriptively assess the comparability between the effects of BL-8040 + G-CSF and placebo + G-CSF on graft durability at 100 days, 6 and 12 months post-engraftment.
- To demonstrate that the use of (one or two doses) BL-8040 + G-CSF over placebo + G-CSF results in a reduction in resource use and cost savings.

Secondary Endpoints

- Proportion of subjects who collect $\geq 2.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in 1 apheresis session
- Proportion of subjects who collect $\geq 6.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg in 1 apheresis session
- Economic endpoints: resource utilization until engraftment and 100 days post engraftment

Temporary moments of secondary assessment

June 2020

Inclusion criteria

1. Patients must be between the ages of 18 and 78 years.
2. Patients must have a signed study informed consent prior to entering the study.
3. Histologically confirmed Multiple Myeloma prior to enrollment and randomization.
4. At least 1 week (7 days) from last induction cycle of combination/multi-agent chemotherapy (e.g. KRd [carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone] or VRd [bortezomib, lenalidomide, dexamethasone]) or last single agent chemotherapy (e.g. lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, dexamethasone, etc) prior to the first dose of G-CSF for mobilization.
5. Eligible for Autologous Hematopoietic stem cell transplantation according to the investigator's discretion.
6. The subjects should be in first or second CR (including CR and SCR) or PR (including PR and VGPR).
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1.
8. Adequate organ function at baseline as defined below:
 - a. Hematology:
 - \geq White blood cell count more than $2.5 \times 10^9/L$,
 - \geq Absolute neutrophil count more than $1.5 \times 10^9/L$
 - \geq Platelet count more than $100 \times 10^9/L$
 - b. Renal Function:

¿ Serum creatinine ¿2.2 mg/dL or creatinine clearance (CrCl) value of ¿ 50 ml/min by MDRD equation, whichever is more stringent.

c. Hepatic function:

¿ ALT and/or AST ¿ 2.5 x ULN

¿ Total Bilirubin ¿ 2.0 x ULN unless the subject has Gilbert disease

d. Coagulation test:

¿ INR or PT: ¿1.5xULN unless subject is receiving anticoagulant therapy, as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants

¿ aPTT: ¿1.5xULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants

9. Subjects must use effective contraception:

a. Female subjects must be of non-childbearing potential or, if of childbearing potential, must have a negative urine or serum pregnancy test within 72 hours prior to taking study medication. If the urine test is positive or cannot be confirmed as negative, a serum pregnancy test will be required. The serum pregnancy test must be negative for the subject to be eligible. Non-childbearing potential is defined as (by other than medical reasons):

¿ ¿45 years of age and has not had menses for over 2 years.

¿ Amenorrhic for > 2 years without a hysterectomy and oophorectomy and a Follicle Stimulating Hormone (FSH) value in the postmenopausal range upon pre-trial (screening) evaluation.

¿ Post hysterectomy, bilateral oophorectomy, bilateral salpingectomy or bilateral tubal ligation at least 6 weeks prior to screening. Documented hysterectomy or oophorectomy must be confirmed with medical records of the actual procedure or confirmed by ultrasound. Tubal ligation must be confirmed with medical records of the actual procedure otherwise the subject must be willing to use two adequate barrier methods throughout the study, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of study therapy. Information must be captured appropriately within the site's source documents.

b. Male subjects must agree to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study therapy through 30 days after the last dose of study drug.

Exclusion criteria

1. Previous history of autologous or allogeneic-HCT.
2. Failed previous HSC collections or collection attempts.
3. Patients whose apheresis product will have to be further selected and purified.
4. Taken any of the listed below concomitant medications, growth factors or stimulating agents within the designated washout period:
 - a. Dexamethasone: 7 days
 - b. Thalidomide: 7 days
 - c. Lenalidomide: 7 days
 - d. Pamalidomide: 7 days
 - e. Bortezomib: 7 days
 - f. Carfilzomib: 7 days
 - g. G-CSF: 14 days
 - h. GM-CSF or Neulasta®: 21 days
 - i. Erythropoietin or erythrocyte stimulating agents: 30 days
 - j. Eltrombopag, romiplostim or platelet stimulating agents: 30 days
 - k. Carmustine (BCNU): 42 days/6 weeks
 - l. Daratumumab-28 days
5. Received >6 cycles lifetime exposure to Lenalidomide.
6. Received >8 cycles of alkylating agent combinations
7. Received > 6 cycles of melphalan.
8. Received prior treatment with radioimmunotherapy, (e.g. radionuclides, holmium).
9. Plans to receive maintenance treatment within 60 days post-engraftment (e.g. Lenalidomide, Bortezomib, Pomalidomide, Thalidomide, Carfilzomib, etc.).
10. Has received a live vaccine within 30 days of the planned start of study therapy. Seasonal flu vaccines that do not contain live virus are permitted.
11. Known active CNS metastases or carcinomatous meningitis.

12. A history of allergic reactions attributed to compounds of similar chemical or biologic composition to BL-8040, G-CSF, or other agents used in the study.
13. Has an active or uncontrolled infection requiring systemic therapy.
14. Has a known additional malignancy that is progressing or requires active treatment.
15. Has an underlying medical condition that would preclude study participation.
16. Is currently participating and receiving study therapy or has participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigational device within 4 weeks of the first dose of treatment.
17. O2 saturation < 92% (on room air).
18. Personal history or family history of Long QT Syndrome or Torsade de Pointes
19. History of unexplained syncope, syncope from an uncorrected cardiac etiology, or family history of sudden cardiac death.
20. Myocardial infarction, CABG, coronary or cerebral artery stenting and /or angioplasty, stroke, cardiac surgery, or hospitalization for congestive heart failure within 3 months, Angina Pectoris Class >2 or NYHA Heart Failure Class >2.
21. ECG at screening or baseline showing QTcF > 470 msec and/or PR > 280 msec.
22. Mobitz II 2nd degree AV Block, 2:1 AV Block, High Grade AV Block, or Complete Heart Block, unless the patient has an implanted pacemaker or implantable cardiac defibrillator (ICD) with backup pacing capabilities.
23. Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the subject's participation for the full duration of the trial, or is not in the best interest of the subject to participate, in the opinion of the treating Investigator.
24. Has known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the trial.
25. Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 30 days after the last dose of trial treatment. Women with a positive pregnancy test within 72 hours from baseline.
26. Has a known history of HIV (HIV 1/2 antibodies).
27. Has known active Hepatitis B (e.g., Hepatitis B Surface Antigen [HBsAg] reactive) or Hepatitis C (e.g., Hepatitis C Virus [HCV] RNA [qualitative] is detected).
28. Untreated or unsuccessfully treated Hepatitis B or C.

Calendar

(Last Update: Not aported)

Authorization 31/07/2019	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	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

BioLineRx Ltd. Israel

Modi'in Technology Park, 2 HaMa'ayan Street 7177871 Modi'in

Contact Person

BioLineRx Ltd. - Clinical Trial Manager

+972 8 642-9100

+972 8 642-9117

inbalg@biolinerx.com

Monetary support: BioLineRx Ltd.]

Sites

not initialized (31/07/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Hematology

not initialized (31/07/2019)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Hematology Department

not initialized (31/07/2019)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematology

not initialized (31/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology

Medication

BL-8040

Polvo para solución inyectable

Active Principles: motixafortide (pINN)

Experimental

No results