

## Estudio con ponatinib en pacientes con Leucemia

<b>Estado</b> No iniciado	<b>Tipo de Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase II	<b>Participantes esperados</b> 80
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> No

## Información

### Identificador

2018-003281-14

### Enfermedad investigada

Leucemia

### Título Científico

Estudio fase II, exploratorio, multicéntrico, abierto, no controlado, para evaluar la reinducción y la segunda parada a un TKI como ponatinib en pacientes con LMC en respuesta molecular (ResToP).

### Justificación

No aportado

### Objetivo Principal

Evaluar la proporción de pacientes que mantienen RMM

### Variables de Evaluación Primaria

Proporción de pacientes con una RMM mantenida en las 52 semanas siguientes al periodo sin tratamiento con ponatinib.

## Momentos temporales de evaluación primaria

RMM mantenida en las primeras 52 semanas después de comenzar la fase sin tratamiento con ponatinib

## Objetivo Secundario

- Evaluar toxicidad y perfil de seguridad de la dosis de tto 15mg/24h de ponatinib combinado con AAS
- Evaluar acontecimientos tromboembólicos, hemorrágicos, hemolíticos y gastrointestinales durante el periodo del estudio
- Evaluar proporción de pacientes que siguen en RM4
- Evaluar proporción de pacientes que mantienen RMM.
- Evaluar efectos de la actividad física en la respuesta al tratamiento
- Supervivencia Libre de Progresión (SLP)
- Supervivencia Libre de Tratamiento (SLT)

## Variables de Evaluación Secundaria

- Incidencia de acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento - Incidencia de acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos, acontecimientos hematológicos y gastrointestinales.
- Proporción de pacientes aún en RM 4 en las 52 semanas posteriores al periodo sin tratamiento con ponatinib.
- Proporción de pacientes que mantienen una RMM en las 24 semanas posteriores al periodo sin tratamiento con ponatinib.
- Relacionar la respuesta clínica obtenida después de finalizar el tratamiento con ponatinib con la actividad física del sujeto durante 52 semanas.
- Supervivencia Libre de Progresión (SLP)
- Supervivencia libre de tratamiento (SLT)

## Momentos temporales de evaluación secundaria

- Desde visita basal durante el estudio hasta la finalización
- Desde visita basal durante el estudio hasta la finalización
- Número de pacientes con una RM4 mantenida y que no han sido retratados con un ITK en las primeras 52 semanas después de comenzar la fase sin tratamiento con ponatinib.
- Número de pacientes que mantienen RMM y no han sido retratados con un ITK en las primeras 24 semanas posteriores al comienzo del periodo sin tratamiento con ponatinib.
- Desde basal durante 52 semanas.
- Desde inicio de tratamiento con ponatinib hasta progresión a fase acelerada / crisis blástica (FA/CB), pérdida de RMM o muerte por cualquier causa.
- Tiempo desde la finalización de ponatinib hasta la pérdida de RMM, retratamiento con un ITK, progresión a FA/CB, o muerte por cualquier causa.

## Criterios de Inclusión

1. Hombres o mujeres  $\geq$  18 años. 2. Estado funcional ECOG de 0, 1 o 2. 3. Pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica BCR-ABL positivo y Ph+. 4. Pacientes que hayan alcanzado RM4 durante un año con tratamiento ITK, posterior a una interrupción de tratamiento con ITK, confirmado por evaluación de laboratorio RT-qPCR al reclutamiento. 5. Pacientes que sean capaces de tomar medicamentos por vía oral. 6. Función orgánica adecuada definida por: a. Bilirrubina directa  $\leq$  1,5 x LSN b. SGOT(AST) y SGPT(ALT)  $\leq$  2,5 x LSN, c. Lipasa y amilasa séricas  $\leq$  1,5 x LSN, d. Fosfatasa alcalina  $\leq$  2,5 x LSN, e. Creatinina sérica  $\leq$  1,5 x LSN. 7. Los pacientes deben tener los siguientes valores electrolíticos  $\leq$  LIN o corregidos a valores normales con suplementos antes de la primera dosis de la medicación del estudio: a. Potasio, b. Magnesio, c. Calcio total (corregido por albúmina sérica) 8. Los pacientes deben de tener una función medular normal, definida como: a. Recuento de Neutrófilos Totales (RAN)  $\leq$  1,5 x 10<sup>9</sup>/L, b. Plaquetas  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/L. c. Hemoglobina > 9 g/dL. 9. Los pacientes con diabetes preexistente y bien controlada pueden ser incluidos. 10. Tener un intervalo QTcF normal en la evaluación del ECG al reclutamiento, definido como QTcF de  $\leq$  450 ms en hombres o  $\leq$  470 ms en mujeres. 11. Tener un resultado negativo de test de embarazo antes

QTcF de  $\geq$  450 ms en hombres o  $\geq$  470 ms en mujeres. 11. Tener un resultado negativo de test de embarazo antes del reclutamiento (para mujeres fértiles). 12. Ser capaz y comprometerse a cumplir con las visitas calendarizadas y procedimientos del estudio. 13. Los pacientes deben ser capaces de comprender y firmar el consentimiento informado. 14. El consentimiento informado debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento del estudio.

## Criterios de Exclusión

1. Haber tenido previamente una fase acelerada, crisis blástica o trasplante alogénico. 2. Pacientes con transcrito atípico conocido. Un transcrito atípico es definido por la presencia de cualquier transcrito que no sea uno de los transcritos mayores: b3a2 (e14a2) y b2a2 (e13a2) o proteína p210. 3. Mutación(es) de resistencia al tratamiento para la LMC (T315I, E255K/V, Y253H, F359C/V) detectada(s) si un test se realizó en el pasado (No se requiere realizar un test mutacional a la entrada en el estudio si no fue realizado en el pasado). 4. Estar tomando medicación con un conocido riesgo de torsades de pointes (ver anexo 5 del protocolo). 5. Pacientes a los que se les haya indicado una discontinuación permanente del tratamiento con ITK. 6. Enfermedad médica grave y/o no controlada y concurrente que, en opinión del investigador, podría causar riesgos en la seguridad inaceptables o comprometer el cumplimiento del protocolo (p.ej. diabetes no controlada (definida como HbA1c > 9%, infección no controlada). 7. Tener una enfermedad vascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluyendo específicamente pero no limitado a: a. Historial de IM, angina inestable, accidente cerebrovascular o AIT. b. Historial de infarto vascular periférico, incluyendo infarto visceral. c. Cualquier procedimiento de revascularización, incluyendo la implementación de un stent. d. Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase III o IV) en los 6 meses previos al reclutamiento, o FEVI menor que el límite inferior de normalidad, por los estándares institucionales locales, en los 6 meses previos al reclutamiento. e. Historial de arritmia atrial clínicamente significativa (determinado por un médico especialista) o historial de arritmia ventricular. f. Tromboembolismo venoso, incluyendo trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, en los 6 meses previos al reclutamiento. 8. Padeecer hipertensión no controlada (presión arterial diastólica > 90 mmHg; sistólica > 150 mmHg). Los pacientes con hipertensión deben estar bajo tratamiento antihipertensivo a la entrada del estudio. 9. Historial de alcoholismo. 10. Historial de pancreatitis aguda en el año previo a la entrada del estudio o anteriormente pancreatitis crónica. 11. Padeecer síndrome de malabsorción u otra enfermedad gastrointestinal que pudiera afectar a la absorción oral del fármaco. 12. Presencia conocida de un desorden del sangrado significativo, adquirido o congénito no relacionado con el cáncer. 13. Historial de otro cáncer, distinto de cáncer de cérvix local o cáncer de piel de células escamosas o basales no metastásico; se hará una excepción en el caso de que el paciente haya estado libre de enfermedad durante los últimos 5 años, y el investigador considera que hay un riesgo bajo de recurrencia. 14. Haberse sometido a una cirugía mayor (con la excepción de procedimientos de cirugía menor, como sustitución de un catéter) en los 14 días previos a la primera dosis de ponatinib. 15. Tratamiento con otro fármaco en investigación (que se esté utilizando fuera de su indicación aprobada) en las 4 semanas previas al Día 1. 16. Los pacientes recibiendo activamente tratamientos con inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inductores, y el tratamiento no puede interrumpirse o sustituirse antes de la entrada en el estudio. Ver el anexo 6 para el listado de estos medicamentos. Esta lista podría no estar completa. 17. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con plantas medicinales que son inhibidores y/o inductores fuertes de CYP3A4, y el tratamiento no puede ser interrumpido o sustituido por otra medicación antes de la entrada en el estudio. Puede incluir Equinácea (incluyendo E. purpurea, E. angustifolia y E. pallida), piperina, artemisina, hipérico y Ginkgo. 18. Los pacientes que están actualmente recibiendo tratamiento con medicación que puede prolongar el intervalo QT y que el tratamiento no puede ser interrumpido o sustituido, antes de la entrada del estudio, sin comprometer la seguridad del paciente. 19. Historial de infección activa o en curso, incluye, pero no se limita a, aquellas que requieran tratamiento antibiótico intravenoso. 20. Historial de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; no es necesario una prueba en el caso de ausencia de documentación o historial conocido. 21. Tener hipersensibilidad a la sustancia activa ponatinib o cualquiera de sus componentes inactivos. 22. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, se define embarazo como el estado de una mujer después de la concepción y hasta la finalización de la gestación, confirmado por un test de laboratorio de hCG positivo. 23. Los pacientes no deben tener contraindicado o hipersensibilidad al AAS.

## Calendario

(Última actualización: No aportado)

<b>Autorización</b> <b>11/12/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>No aportado</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
--	---	--	---	---

<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>
---	---	---	---	--

## Promotor

### Fundación CRIS contra el Cáncer España

Princesa de Eboli 9 28050 Madrid

#### Contact Person

APICES SOLUCIONES S.L. - Clinical Operations Department

34 91 8166804 100

34 91 8169172

ana.moreno@apices.es

Monetary support: Incyte Biosciences International Sarl|

## Centros

No iniciado (11/12/2019)

**COMPLEJO ASISTENCIAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Salamanca

SALAMANCA

No iniciado (11/12/2019)

**COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA  
DR. NEGRÍN**

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

No iniciado (11/12/2019)

**COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ**

Madrid

MADRID

No iniciado (11/12/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
DE VALENCIA**

Valencia

VALENCIA

No iniciado (11/12/2019)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
J.M. MORALES MESEGUER**

Murcia

MURCIA

No iniciado (11/12/2019)

**HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL**

Madrid

MADRID

No iniciado (11/12/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL  
DE MÁLAGA**

Málaga

MÁLAGA

No iniciado (11/12/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE  
LA VICTORIA**

Málaga

MÁLAGA

No iniciado (11/12/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

No iniciado (11/12/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

No iniciado (11/12/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

## Medicamentos

**ICLUSIG**

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: PONATINIB|

Experimental

Sin resultados

## Study with ponatinib in patients with leukemia

<b>State</b> Not initiated	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase II	<b>Expected Participants</b> 80
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> No

## Information

### Identifier

2018-003281-14

### Investigated Disease

Leukemia

### Scientific Title

Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase II Exploratory Study to Evaluate the Reinduction and second stop of TKI with Ponatinib in CML in Molecular Response (ResToP)

### Rationale

Not provided

### Main Objective

Evaluate the proportion of patients still in MMR

### Primary Endpoints

Proportion of patients with a maintained MMR within 52 weeks following ponatinib TFR.

## Temporary moments of secondary assessment

Maintained MMR in the first 52 weeks after starting ponatinib TFR

## Secondary Objective

- Evaluate the toxicity and safety profile of 15 mg/24h dose treatment of ponatinib combined with ASA.
- Evaluate thromboembolic, hemorrhagic, hemolytic and gastrointestinal events for study period
- Evaluate the proportion of patients still in MR4
- Evaluate the proportion of patients still in MMR
- Evaluate the effects of physical activity on treatment response.
- Progression-free survival (PFS).
- Treatment-free survival (TFS).

## Secondary Endpoints

- Incidence of treatment-emergent adverse events (new or worsening from baseline).
- Incidence of thromboembolic and hemorrhagic events, hematologic events and gastrointestinal events.
- Proportion of patients still in MR4 within 52 weeks following ponatinib TFR. - Proportion of patients who still have a MMR within 24 weeks following ponatinib TFR. - Relate clinical response obtained after stop Ponatinib treatment with subject's physical activity during 52 weeks
- Progression free survival (PFS)
- Treatment-free survival (TFS)

## Temporary moments of secondary assessment

- From Baseline until the end of the study in an ongoing basis.
- From Baseline until the end of the study in an ongoing basis.
- Number of patients with a maintained MR4 and have not restarted TKI therapy in the first 52 weeks after starting ponatinib TFR phase.
- Number of patients who still have a MMR and have not restarted TKI therapy in the first 24 weeks after starting ponatinib TFR phase.
- During 52 weeks
- From the start ponatinib treatment to the occurrence of progression to AP/BC, loss of MMR or death from any cause. - Time from ponatinib cessation to the occurrence of loss of MMR, restart of TKI treatment, progression of AP/BC, or death from any cause.

## Inclusion criteria

1. Male or female patients  $\geq$  18 years of age. 2. ECOG Performance Status of 0, 1, or 2. 3. Patient with diagnosis of BCR-ABL positive and Ph+ CML-Chronic Phase. 4. Patient has achieved MR4 for one year with TKI treatment confirmed by RT-qPCR lab assessment at screening after a previous TKI treatment's discontinuation. 5. Patients who are able to take oral therapy 6. Adequate end organ function as defined by: a. Direct bilirubin  $\leq$  1.5 x ULN b. SGOT(AST) and SGPT(ALT)  $\leq$  2.5 x ULN, c. Serum lipase and amylase  $\leq$  1.5 x ULN, d. Alkaline phosphatase  $\leq$  2.5 x ULN, e. Serum creatinine  $\leq$  1.5 x ULN. 7. Patients must have the following electrolyte values  $\leq$  LLN limits or corrected to within normal limits with supplements prior to the first dose of study medication: a. Potassium, b. Magnesium, c. Total calcium (corrected for serum albumin) 8. Patients must have normal marrow function as defined below: a. Absolute Neutrophil Count (ANC)  $\geq$  1.5 x 10<sup>9</sup>/L, b. Platelets  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/L. c. Hemoglobin > 9 g/dL. 9. Patients with preexisting, well-controlled diabetes can be included. 10. Have normal QTcF interval on screening ECG evaluation, defined as QTcF of  $\leq$  450 ms in males or  $\leq$  470 ms in females. 11. Have a negative pregnancy test documented prior to enrollment (for females of childbearing potential). 12. Be willing and able to comply with scheduled visits and study procedures. 13. Patients with the ability to comprehend and sign the informed consent 14. Written informed consent obtained prior to any screening procedures.



## Exclusion criteria

1. Prior accelerate phase, blast crisis or autologous or allogenic transplant 2. Patients with known atypical transcript. An atypical transcript is defined by the presence of any transcript in the absence of the major transcripts b3a2 (e14a2) and b2a2 (e13a2) or p210 protein. 3. CML treatment resistant mutation(s) (T315I, E255K/V, Y253H, F359C/V) detected if a testing was done in the past (there is no requirement to perform mutation testing at study entry if it was not done in the past). 4. Are taking medications with a known risk of torsades de pointes (Annex 5). 5. Patient ever attempted to permanently discontinue TKI treatment. 6. Severe and/or uncontrolled concurrent medical disease that in the opinion of the investigator could cause unacceptable safety risks or compromise compliance with the protocol (e.g., uncontrolled diabetes (defined as HbA1c > 9%), uncontrolled infection). 7. Have clinically significant, uncontrolled, or active cardiovascular disease, specifically including, but not restricted to: a. Any history of MI, unstable angina, cerebrovascular accident, or TIA. b. Any history of peripheral vascular infarction, including visceral infarction. c. Any revascularization procedure, including the placement of a stent. d. Congestive heart failure (NYHA class III or IV) within 6 months prior to enrollment, or LVEF less than lower limit of normal, per local institutional standards, within 6 months prior to enrollment. e. History of clinically significant (as determined by the treating physician) atrial arrhythmia or any history of ventricular arrhythmia. f. Venous thromboembolism, including deep venous thrombosis or pulmonary embolism, within 6 months prior to enrollment. 8. Have uncontrolled hypertension (diastolic blood pressure > 90 mmHg; systolic > 150 mmHg). Patients with hypertension should be under treatment on study entry to effect blood pressure control. 9. Have a history of alcohol abuse. 10. History of acute pancreatitis within 1 year prior to study entry or past medical history of chronic pancreatitis. 11. Have malabsorption syndrome or other gastrointestinal illness that could affect oral absorption of study drug. 12. Known presence of a significant congenital or acquired bleeding disorder unrelated to cancer. 13. Have a history of another malignancy, other than cervical cancer in situ or no metastatic basal cell or squamous cell carcinoma of the skin; the exception is if patients have been disease-free for at least 5 years, and are deemed by the investigator to be at low risk for recurrence of that malignancy. 14. Have undergone major surgery (with the exception of minor surgical procedures, such as catheter placement) within 14 days prior to first dose of ponatinib. 15. Treatment with other investigational agents (defined as not used in accordance with the approved indication) within 4 weeks of Day 1. 16. Patients actively receiving therapy with strong CYP3A4 inhibitors and/or inducers, and the treatment cannot be either discontinued or switched to a different medication prior to study entry. See Annex 6 for a list of these medications. This list may not be comprehensive. 17. Patients actively receiving therapy with herbal medicines that are strong CYP3A4 inhibitors and/or inducers, and the treatment cannot be either discontinued or switched to a different medication prior to study entry. These herbal medicines may include Echinacea (including *E. purpurea*, *E. angustifolia* and *E. pallida*), Piperine, Artemisinin, Hyperico, and Ginkgo. 18. Patients who are currently receiving treatment with any medications that have the potential to prolong the QT interval and the treatment cannot be either safely discontinued or switched to a different medication prior to study entry. 19. Have an ongoing or active infection; this includes, but is not limited to, the requirement for intravenous antibiotics. 20. Have a known history of human immunodeficiency virus infection; testing is not required in the absence of prior documentation or known history. 21. Have hypersensitivity to the ponatinib active substance or to any of its inactive ingredients. 22. Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation, confirmed by a positive hCG laboratory test. 23. Patients must not have a contraindication or a known hypersensitivity to ASA.

## Calendar

(Last Update: Not aported)

<b>Authorization</b> 11/12/2019	<b>Start of Trial</b> Not aported	<b>First patient inclusion</b> Not aported	<b>Halted</b> Not aported	<b>Restarted</b> Not aported
------------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------	---------------------------------

<b>End of recruitment</b> Not aported	<b>Premature end (Spain)</b> Not aported	<b>Premature End (Global)</b> Not aported	<b>Trial end (Spain)</b> Not aported	<b>Trial end (Global)</b> Not aported
--	---	--	---	--

## Sponsor

**Fundación CRIS contra el Cáncer España**

Princesa de Eboi 9 28050 Madrid

**Contact Person**

APICES SOLUCIONES S.L. - Clinical Operations Department

34 91 8166804 100

34 91 8169172

ana.moreno@apices.es

Monetary support: Incyte Biosciences International Sarl|

## Sites

not initialized (11/12/2019)

### COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

not initialized (11/12/2019)

### COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

not initialized (11/12/2019)

### COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

not initialized (11/12/2019)

### HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

not initialized (11/12/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER

Murcia

MURCIA

not initialized (11/12/2019)

### HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

not initialized (11/12/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

not initialized (11/12/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

not initialized (11/12/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

not initialized (11/12/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

not initialized (11/12/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

## Medication

**ICLUSIG**

Comprimido recubierto con película

Active Principles: PONATINIB|

Experimental

No results