

Estudio de IMG632 solo o en combinación con venetoclax y/o azacitidina para pacientes con leucemia mieloide aguda positiva a CD123

Estado Reclutando	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase I , Fase II	Participantes esperados 212
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara Si

Información

Identificador

2019-002477-56

Enfermedad investigada

leucemia mieloide aguda

Título Científico

Estudio de fase 1b/2 de IMG632 como monoterapia o en combinación con venetoclax y/o azacitidina en pacientes con leucemia mieloide aguda con valor positivo de CD123

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

1. Cohortes de aumento escalonado de la dosis:
Evaluar la seguridad y tolerabilidad e identificar una RP2D) del IMG632 cuando se lo administra en combinación con azacitidina (Régimen A), venetoclax (Régimen B), azacitidina + venetoclax (Régimen C) en pacientes con LMA recidivante
2. Cohortes de expansión de la dosis
 - a. Evaluar la actividad preliminar contra la leucemia del IMG632 cuando se lo administra en combinación con azacitidina (Régimen A), venetoclax (Régimen B), azacitidina + venetoclax (Régimen C) en pacientes con LMA recidivante o sin tratamiento previo y evaluar los niveles de MRD
 - b. Régimen D (IMG632 como monoterapia de mantenimiento para ERM+): Evaluar la actividad preliminar contra la

b. Régimen D (IMGN632 como monoterapia de mantenimiento para ERM+): Evaluar la actividad preliminar contra la leucemia del IMGN632 cuando se lo administra como monoterapia a pacientes con LMA con ERM+ después de la primera línea de tratamiento

Variables de Evaluación Primaria

1. Cohortes de Escalado de Dosis
 - a. Dosis Recomendada para la Fase 2 (RP2D) de IMGN632 cuando se administra en combinación con azacitidina (Régimen A), venetoclax (Régimen B), azacitidina + venetoclax (Régimen C).
 - b. Acontecimientos adversos que surjan durante el tratamiento (TEAEs por sus siglas en inglés), resultados de test de laboratorio, exámenes físicos, electrocardiogramas (ECGs), y signos vitales.
2. Cohortes de Expansión de Dosis
 - a. Régimen A (IMGN632 + azacitidina), Régimen B (IMGN632 + venetoclax), Régimen C (IMGN632 + azacitidina + venetoclax)
 - i. Ratio de RC completa (RC EMR- o RC), mejor respuesta (RC EMR-, CR, RCh, respuesta completa con recuperación incompleta [RCi], estado morfológico libre de leucemia [MLFS], respuesta parcial [RP]), y la duración de la respuesta (DOR).
 - ii. Niveles de EMR utilizando las pruebas de citometría de flujo central.
 - b. Régimen D (mantenimiento con IMGN632 en monoterapia con EMR+)
 - i. Tasa de conversión de EMR+ a EMR-, supervivencia libre de recaída (RFS) en pacientes con LMA EMR+.

Momentos temporales de evaluación primaria

1. La Seguridad y la Tolerabilidad se evalúan a lo largo del estudio, al final del tratamiento y al final del estudio.
2. Los datos de actividad antitumoral se recogerán al final de cada ciclo hasta que se alcance una respuesta o progresión.

Objetivo Secundario

- Cohortes de aumento escalonado de la dosis (Régimen A, B y C):
1. Evaluar la seguridad y tolerabilidad del IMGN632 cuando se lo administra en combinación con azacitidina (Régimen A), venetoclax (Régimen B), azacitidina + venetoclax (Régimen C) en pacientes con LMA
 2. Caracterizar la farmacocinética del IMGN632 en combinación con azacitidina (Régimen A), venetoclax (Régimen B), azacitidina + venetoclax (Régimen C)
 3. Evaluar las concentraciones de la azacitidina, venetoclax y azacitidina + venetoclax cuando se la administra en combinación con el IMGN632
 4. Caracterizar la inmunogenia del IMGN632
 5. Evaluar los niveles de ERM durante la fase de aumento escalonado de la dosis
- Cohortes de expansión de la dosis: Régimen D (IMGN632 como monoterapia de mantenimiento para ERM+)
1. Evaluar la seguridad y tolerabilidad del IMGN632 cuando se lo administra como monoterapia a pacientes con LMA con ERM+
 2. Caracterizar la PK del IMGN632
 3. Caracterizar la inmunogenia del IMGN632

Variables de Evaluación Secundaria

1. Escalado de Dosis + Cohortes de Expansión de Dosis
 - a. Régimen A (IMGN632 + azacitidina), Régimen B (IMGN632 + venetoclax), Régimen C (IMGN632+ azacitidina + venetoclax)
 - i. Acontecimientos adversos que surjan durante el tratamiento (TEAEs)
 - ii. Los parámetros IMGN632 PK para ADC intacto, anticuerpos totales y carga útil libre (FGN849) incluyen, pero no se limitan a, Concentración plasmática máxima del Ciclo 1 y Ciclo 3 (Cmax), área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), vida media terminal ($t_{1/2}$), aclaramiento (CL), volumen de distribución en estado estacionario (Vss) y

tiempo (AUC), vida media terminal ($t_{1/2}$), aclaramiento (CL), volumen de distribución en estado estacionario (Vss) y tiempo en el que ocurre el Cmax (tmax).

iii. Concentración en sangre de azacitidina, venetoclax, y azacitidina y venetoclax medido antes y después de su administración.

iv. Respuesta ADA.

v. Niveles de EMR utilizando los test de citometría de flujo central durante el escalado de dosis.

b. Régimen D (mantenimiento con IMG632 en monoterapia con EMR+)

i. Los parámetros IMG632 PK para ADC intacto, anticuerpos totales y carga útil libre (FGN849) incluyen, pero no se limitan a, Cmax del Ciclo 1 y Ciclo 3, AUC, $t_{1/2}$, CL, Vss y tmax.

ii. Respuesta ADA.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. La Seguridad y la Tolerabilidad se evalúan a lo largo del estudio, al final del tratamiento y al final del estudio.
2. Los datos de actividad antitumoral se recogerán al final de cada ciclo hasta que se alcance una respuesta o progresión.

Criterios de Inclusión

1. El paciente debe ser \geq 18 años. 2. Los pacientes deben tener un diagnóstico confirmado de LMA (excluida la leucemia promielocítica aguda) de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. 3. Características de la enfermedad y terapia previa permitida: a. Los pacientes deben ser evaluados para los tratamientos de referencia disponibles y deben considerarse adecuados para este tratamiento experimental según el criterio del médico a cargo del tratamiento. b. Los pacientes sin tratamiento previo podrán ingresar en la Fase de Expansión del Régimen A (IMG632 + azacitidina) y del Régimen C (IMG632 + azacitidina + venetoclax). No se permiten tratamientos anteriores con agentes hipometilantes para el síndrome mielodisplásico. c. Los pacientes deberán tener LMA CD123 positiva confirmada por citometría de flujo local (o inmunohistoquímica [IHC]). d. Los pacientes pueden haber recibido terapias dirigidas contra CD123 previas, excepto IMG632, siempre y cuando CD123 siga siendo detectable durante la selección. e. Los pacientes con LMA recidivante podrán ser incluidos en la Fase de Escalado de los Regímenes A, B y C (IMG632 + azacitidina, venetoclax, o azacitidina + venetoclax, respectivamente) y en la Fase de Expansión para los Regímenes A y B y pueden haber recibido hasta 2 líneas de terapia previas, por ejemplo, tratamiento de primera línea (inducción, consolidación [incluido el trasplante], y el mantenimiento) y 1 régimen de rescate. f. Los pacientes incluidos en el Régimen D deben estar en RC (RC/RCi) durante no más de 6 meses y con EMR+, confirmada por el laboratorio central, tras la terapia intensiva de inducción/consolidación. 4. Los pacientes incluidos en el Régimen D (LMA EMR+) primero deben tener una muestra de cribado de médula ósea evaluable confirmada como EMR+ por el test de EMR del laboratorio central. 5. Tener un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \leq 1. Si no pudiera ser ambulatorio por una discapacidad crónica, deberá tener un estado funcional Karnofsky $>$ 70. 6. Las toxicidades relacionadas con el tratamiento previo deben haberse resuelto a Grado 1 o a estado basal (excluyendo alopecia). 7. El recuento leucocitario debe ser menor a 25×10^9 células/L. El uso de hidroxurea está permitido para controlar los recuentos sanguíneos antes del Ciclo 1 Día 1, a discreción del médico tratante, según la práctica habitual del centro. Durante la Fase de Escalado de los Regímenes A-C puede utilizarse la hidroxurea durante el Ciclo 1. 8. Tener un nivel de enzimas hepáticas (ALT y AST) \leq 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). 9. Tener un nivel de bilirrubina total \leq 1.5 veces el LSN durante los 14 días previos a la inclusión. 10. Tener un nivel de creatinina sérica \leq 1.5 mg/dL durante los 14 días previos a la inclusión. 11. Tener una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $>$ 45 % evaluada mediante ecocardiograma (Ecocardi) o ventriculografía nuclear (VRN). 12. Los pacientes con trasplante de médula ósea autólogo o alogénico previo son elegibles. Los pacientes con trasplante alogénico deben cumplir los siguientes requisitos: El trasplante debe haberse realizado más de 120 días antes de la fecha de la primera dosis en este estudio, el paciente no debe tener enfermedad activa del injerto contra el huésped \leq Grado 2, y el paciente debe estar fuera de toda inmunosupresión sistémica durante al menos 2 semanas antes del tratamiento de estudio.

Criterios de Exclusión

Criterios de Exclusión

1. Los pacientes que hayan recibido cualquier terapia anticancerígena, incluyendo agentes en investigación, dentro de los 14 días (o dentro de 28 días para inhibidores controlados) previos a la administración del fármaco del estudio (la hidroxiurea está permitida antes del inicio del tratamiento del estudio). Los pacientes deben haber recuperado su estado basal de todas las toxicidades agudas de esta terapia previa.
2. Los pacientes que hayan sido tratados previamente con IMG632.
3. Los pacientes con neoplasmo mieloproliferativo relacionado con LMA secundaria estarán excluidos de la Fase de Expansión de Dosis de este estudio.
4. Los pacientes con afectación por LMA del sistema nervioso central (SNC) están excluidos. No es necesaria una punción lumbar a no ser que haya una sospecha clínica de afectación del SNC a criterio del investigador. La terapia concurrente para la profilaxis del SNC o la continuación de la terapia para la LMA del SNC controlada se permite con la aprobación del promotor.
5. Pacientes con antecedentes de síndrome de obstrucción sinusoidal/enfermedad oclusiva venosa del hígado.
6. Infarto de miocardio dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association, angina no controlada, arritmias ventriculares no controladas graves o evidencia electrocardiográfica de isquemia aguda o anomalías en el sistema de conducción activa antes de la inclusión en el estudio.
7. Infecciones activas clínicamente relevantes como hepatitis B o C activas, infección por VIH, o citomegalovirus o cualquier otra infección concurrente que, en opinión del investigador, haga inapropiada la inclusión del paciente en este estudio (pruebas no necesarias).
8. Pacientes que se han sometido a una cirugía mayor dentro de las 4 semanas (o más si no se han recuperado completamente) antes de la inclusión en el estudio.

Calendario

(Última actualización: 21/01/2020)

Autorización 08/01/2020	Inicio de Ensayo 17/01/2020	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

ImmunoGen, Inc. Estados Unidos

830 Winter Street 02451 Waltham

Contact Person

ImmunoGen, Inc. - Ken Dhimitri

001 781 895-0600

001 781 207-5341

IMGN0802@immunogen.com

Monetary support: ImmunoGen, Inc.]

Centros

No iniciado (08/01/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Hematología

Medicamentos

IMGN632

Polvo para solución para perfusión

Principios Activos: IMGN632]

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

Código ATC: L01BC07 - AZACITIDINA

Principios Activos: AZACITIDINE]

Comparador

Venclyxto

Comprimido

Código ATC: L01XX52 - VENETOCLAX

Principios Activos: VENETOCLAX]

Comparador

Sin resultados

A study of IMG632 alone or in combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase I , Phase II	Expected Participants 212
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2019-002477-56

Investigated Disease

Acute Myeloid Leukemia

Scientific Title

A Phase 1b/2 Study of IMG632 as Monotherapy or Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia

Rationale

Not provided

Main Objective

1. Dose Escalation Cohorts: Evaluate the safety and tolerability and identify an RP2D of IMG632 when administered in combination with azacitidine (Regimen A), venetoclax (Regimen B), azacitidine+venetoclax (Regimen C) in patients with relapsed AML. 2. Dose Expansion Cohorts: a. Assess preliminary antileukemia activity of IMG632 when administered in combination with azacitidine (Regimen A), venetoclax (Regimen B), azacitidine+venetoclax (Regimen C) in patients with either relapsed or untreated AML and assess MRD levels. b. Regimen D (IMG632 monotherapy in MRD + maintenance): Assess preliminary antileukemia activity of IMG632 when administered as monotherapy in patients with MRD + AML after frontline therapy

Primary Endpoints

1. Dose Escalation Cohorts a. RP2D of IMGN632 when administered in combination with azacitidine azacitidine (Regimen A), venetoclax (Regimen B), azacitidine+venetoclax (Regimen C) b. Treatment-emergent adverse events (TEAEs), laboratory test results, physical examination, electrocardiograms (ECGs), and vital signs
2. Dose Expansion Cohorts
 - a. Regimen A (IMGN632+azacitidine), Regimen B (IMGN632+ venetoclax), Regimen C (IMGN632+ azacitidine+venetoclax)
 - i. Full CR (CRM RD- or CR) rate, best response (CRM RD-, CR, CRh, complete remission with incomplete recovery [CRi], morphologic leukemia-free state [MLFS], partial response [PR]), and duration of response (DOR) ii. MRD levels using central flow cytometry₂based testing
 - b. Regimen D (IMGN632 monotherapy in MRD+ maintenance)
 - i. MRD+ to MRD- conversion rate, relapse-free survival (RFS) in patients with MRD+ AML

Temporary moments of secondary assessment

1. Safety and Tolerability are assessed throughout the study and at the end of the treatment and end of the study
2. Anti-tumor activity data will be collected at the end of each cycle until a response or progression has reached.

Secondary Objective

Dose Escalation Cohorts (Regimen A, B and C)

1. Evaluate the safety and tolerability of IMGN632 when administered in combination with azacitidine (Regimen A), venetoclax (Regimen B), azacitidine + venetoclax (Regimen C) in patients with AML
2. Characterize the PK of IMGN632 in combination with azacitidine (Regimen A), venetoclax (Regimen B), azacitidine + venetoclax (Regimen C)
3. Evaluate azacitidine, venetoclax and azacitidine + venetoclax concentrations when administered in combination with IMGN632
4. Characterize the immunogenicity of IMGN632
5. Assess MRD levels during the Escalation Phase

Dose Expansion Cohort: Regimen D (IMGN632 monotherapy in MRD+ maintenance)

1. Evaluate the safety and tolerability of IMGN632 when administered as monotherapy in patients with MRD + AML
2. Characterize the PK of IMGN632
3. Characterize the immunogenicity of IMGN632

Secondary Endpoints

1. Dose Escalation+ Dose Expansion Cohorts

- a. Regimen A (IMGN632+azacitidine), Regimen B (IMGN632+ venetoclax), Regimen C (IMGN632+ azacitidine+venetoclax)
 - i. TEAEs
 - ii. IMGN632 PK parameters for intact ADC, total antibody, and free payload (FGN849) include, but are not limited to, Cycle 1 and Cycle 3 maximum plasma concentration (C_{max}), area under the time-concentration curve (AUC), terminal half-life (t_{1/2}), clearance (CL), volume of distribution at steady state (V_{ss}), and time that C_{max} occurs (t_{max})
 - iii. Blood concentration of azacitidine, venetoclax, azacitidine and venetoclax measured before and after their administration
 - iv. ADA response
 - v. MRD levels using central flow cytometry₂based testing during dose escalation
- b. Regimen D (IMGN632 monotherapy in MRD+ maintenance)
 - i. IMGN632 PK parameters for intact ADC, total antibody, and free payload (FGN849) include, but are not limited to, Cycle 1 and Cycle 3 C_{max}, AUC, t_{1/2}, CL, V_{ss}, and t_{max}
 - ii. ADA response

Temporary moments of secondary assessment

1. Safety and Tolerability are assessed throughout the study and at the end of the treatment and end of the study
2. Anti-tumor activity data will be collected at the end of each cycle until a response or progression has reached.

Inclusion criteria

1. Patient must be \geq 18 years of age. 2. Patients must have confirmed diagnosis of AML (excluding acute promyelocytic leukemia) based on World Health Organization classification. 3. Disease characteristics and allowable prior therapy: a. Patients must be evaluated for any available standard of care therapies and, in the opinion of the treating physician, be deemed appropriate for this experimental therapy. b. Treatment-naïve (untreated) patients will be allowed in the Expansion Phase for Regimens A (IMGN632 + azacitidine) and C (IMGN632 + azacitidine + venetoclax). No prior treatments with HMAs for MDS are allowed. c. Patients must have CD123-positive AML as confirmed by local flow cytometry (or immunohistochemistry [IHC]). d. Patients may have received prior CD123-targeted therapies, except IMGN632, as long as CD123 remains detectable during screening. e. Relapsed AML patients will be allowed to enroll in the Escalation Phase of Regimens A, B, and C (IMGN632 + azacitidine, venetoclax, or azacitidine + venetoclax, respectively) and the Expansion Phase of Regimens A and B and may have received up to 2 prior lines of therapy, eg, frontline treatment (induction, consolidation [including transplant], and maintenance) and 1 salvage regimen. f. Patients enrolling in Regimen D must be in CR (CR/CRi) for no more than 6 months and be MRD+, confirmed by central laboratory testing, after intensive induction/consolidation therapy. 4. Patients enrolling on Regimen D (MRD+ AML), must first have an evaluable screening bone marrow sample confirmed as MRD+ by central flow testing of MRD. 5. Eastern Cooperative Oncology Group performance status \leq 1. If nonambulatory due to a chronic disability, must be Karnofsky performance status $>$ 70. 6. Previous treatment-related toxicities must have resolved to Grade 1 or baseline (excluding alopecia). 7. Total white blood cell count must be less than 25×10^9 cells/L. Hydroxyurea may be used to control blood counts before Cycle 1 Day 1, at the discretion of the treating physician, according to institutional practice. During the Escalation Phase in Regimens A-C, hydroxyurea may also be used during Cycle 1. 8. Liver enzymes (AST and ALT) $\leq 3 \times$ the upper limit of normal (ULN). 9. Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ the ULN within 14 days of enrollment. 10. Serum creatinine ≤ 1.5 mg/dL within 14 days of enrollment. 11. Echocardiogram or multigated acquisition scan (MUGA) demonstrating an ejection fraction $\geq 45\%$. 12. Patients with prior autologous and allogeneic bone marrow transplant are eligible. Patients with an allogeneic transplant must meet the following conditions: The transplant must have been performed more than 120 days before the date of dosing on this study, the patient must not have active \leq Grade 2 graft versus host disease, and the patient must be off all systemic immunosuppression for at least 2 weeks before dosing.

Exclusion criteria

1. Patients who have received any anticancer therapy, including investigational agents, within 14 days (or within 28 days for checkpoint inhibitors) before drug administration on this study (hydroxyurea is allowed before beginning study treatment). Patients must have recovered to baseline from all acute toxicity from this prior therapy.
2. Patients who have been previously treated with IMGN632.
3. Patients with myeloproliferative neoplasm-related secondary AML are excluded from the Dose Expansion Phase of the study.
4. Patients with active central nervous system (CNS) AML will be excluded. A lumbar puncture does not need to be performed unless there is clinical suspicion of CNS involvement per investigator judgement. Concurrent therapy for CNS prophylaxis or continuation of therapy for controlled CNS AML is allowed with the approval of the sponsor.
5. Patients with a history of sinusoidal obstruction syndrome/venous occlusive disease of the liver.
6. Myocardial infarction within 6 months before enrollment or New York Heart Association Class III or IV heart failure, uncontrolled angina, severe uncontrolled ventricular arrhythmias, or electrocardiographic evidence of acute ischemia or active conduction system abnormalities before study entry. 7. Clinically relevant active infection including known active hepatitis B or C, HIV infection, or cytomegalovirus or any other known concurrent infectious disease that, in the judgment of the investigator, would make a patient inappropriate for enrollment into this study (testing not required).
8. Patients who have undergone a major surgery within 4 weeks (or longer if not fully recovered) before study enrollment.

Calendar

(Last Update: 21/01/2020)

Authorization 08/01/2020	Start of Trial 17/01/2020	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

ImmunoGen, Inc. Estados Unidos

830 Winter Street 02451 Waltham

Contact Person

ImmunoGen, Inc. - Ken Dhimitri

001 781 895-0600

001 781 207-5341

IMGN0802@immunogen.com

Monetary support: ImmunoGen, Inc.]

Sites

not initialized (08/01/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Hematología

Medication

IMGN632

Polvo para solución para perfusión

Active Principles: IMGN632|

Experimental

Vidaza

Polvo para suspensión inyectable

ATC code: L01BC07 - AZACITIDINA

Active Principles: AZACITIDINE|

Comparator

Venclyxto

Comprimido

ATC code: L01XX52 - VENETOCLAX

Active Principles: VENETOCLAX|

Comparator

No results



REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identifier

2019-002477-56

State

08/01/2020

Recruiting

Page 12 of 12