

Estudio de fase I/II de SEL24 en pacientes con leucemia mielógena aguda

Estado No iniciado	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 20
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara Si

Información

Identificador

2019-000941-10

Enfermedad investigada

Leucemia Mielógena Aguda

Título Científico

Estudio de fase I/II de SEL24 en pacientes con leucemia mielógena aguda

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Caracterizar mejor el perfil de seguridad de SEL24/MEN1703 en monoterapia

Variables de Evaluación Primaria

Número y frecuencia de AA, análisis clínicos, constantes vitales y ECG

Momentos temporales de evaluación primaria

Se hará una evaluación continua de todos los acontecimientos adversos (AA), las variaciones de los valores analíticos (bioquímica clínica, hematología, coagulación, lipograma y análisis de orina) y los electrocardiogramas como medidas adicionales de la seguridad y tolerabilidad. Todos los parámetros de seguridad seguirán evaluándose después del ciclo 1.

Signos Vitales- Selección, Día 1 del Ciclo 1-Ciclo 2-Ciclo 3; Visita Final Del Estudio.

ECG-Selección, Día 1 y Día 7 del Ciclo 1-Ciclo 2-Ciclo 3; Visita Final Del Estudio.

Objetivo Secundario

Evaluar la actividad antileucémica de SEL24/MEN1703 en monoterapia

Evaluar el perfil farmacocinético de SEL24/MEN1703 y sus metabolitos según corresponda

Variables de Evaluación Secundaria

Evaluación del porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica y otras evaluaciones del beneficio clínico, entre ellas, TRO (RC, RCi, RCh y ESLM), tasa de RP, DR, SSR, SSE y SG

Evaluación de variables farmacocinéticas, como C_{máx}, AUC y t_{1/2}

Momentos temporales de evaluación secundaria

Se obtendrá un aspirado/biopsia de médula ósea en los momentos siguientes: en la fase de selección, en cuanto los resultados analíticos de sangre periférica sean compatibles con una respuesta objetiva o el D1C3, lo que ocurra antes, con una frecuencia recomendada de cada 2 ciclos a partir de entonces, por ejemplo, D1C5, D1C7, etc. (-2 días de tolerancia) o cuando esté clínicamente indicado, en caso de recaída y en la VFE. Se realizará una evaluación de blastos en sangre periférica en la fase de selección, el D1C1 antes de la administración, el D14 del C1 y siguientes (o el último día de administración en cada ciclo; -2 días de tolerancia a partir del C3) y la VFE.

Criterios de Inclusión

1. Paciente con diagnóstico de LMA, es decir, \geq 20% de blastos en médula ósea o sangre periférica. 2. Obtención del consentimiento informado por escrito antes de la selección. 3. Paciente de cualquier sexo de 18 años o más de edad. 4. El paciente no dispone de opciones terapéuticas convencionales y presenta: a) LMA en recaída no adecuada para quimioterapia intensiva y no apta para ningún tratamiento dirigido aprobado. b) LMA resistente primaria no apta para ninguna quimioterapia ni ningún tratamiento dirigido aprobados. Nota aclaratoria: los pacientes son elegibles con independencia de sus anomalías genéticas y/o moleculares de la LMA, si las tienen. No obstante, los pacientes con LMA que alberguen mutaciones quimiomodulables para los que se disponga de un tratamiento

dirigido aprobado (p. ej., FLT3-ITD y/o FLT3-TKD) SOLO serán elegibles si ya han recibido ese tratamiento dirigido aprobado. 5. Estado funcional del ECOG de 0, 1 o 2. 6. Función orgánica adecuada en la selección, definida como: a) Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) \leq 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). b) Bilirrubina total \leq 2 veces el LSN. c) Aclaramiento de creatinina \geq 40 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault) (véase el apéndice B). d) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \geq 40% según la práctica de evaluación local. 7. Las mujeres en edad fértil, definidas como aquellas que han tenido la menarquia y que no se han sometido a una esterilización quirúrgica satisfactoria ni son posmenopáusicas (es decir, concentración sérica de folitropina \geq 30 UI/l en ausencia de tratamiento hormonal sustitutivo o ausencia completa de menstruación durante al menos 12 meses consecutivos que no se debe a medicación), deberán tener una prueba de embarazo negativa en los 7 días previos a la recepción del fármaco del estudio. 8. Los pacientes de ambos sexos en edad fértil y sexualmente activos podrán participar siempre que: Mujeres: Se comprometan a utilizar un método anticonceptivo eficaz que tenga un índice de Pearl <1 y se considere muy eficaz, según la definición del Clinical Trial Facilitation Group (p. ej., anticonceptivo hormonal combinado con un estrógeno y un progestágeno, anticonceptivo hormonal solo con progestágeno, dispositivo intrauterino, sistema intrauterino liberador de hormonas, vasectomía de la pareja, abstinencia sexual total o ligadura de trompas bilateral)*. Se hagan una prueba de embarazo el día 1 de cada ciclo de tratamiento y después del final de la exposición sistémica pertinente (30 días después de la última administración del fármaco del estudio). Varones: Se comprometan a utilizar un método anticonceptivo eficaz (preservativo) durante el tratamiento y hasta el final de la exposición sistémica pertinente. Las parejas en edad fértil de los varones participantes en el estudio tendrán que observar las mismas indicaciones sobre anticoncepción que se aplican a las mujeres participantes. * Se permite el uso de anticonceptivos hormonales, ya que la evaluación preclínica de SEL24-MEN1703 confirmó una baja interacción entre SEL24/MEN1703 y los principios activos más habituales empleados con este fin.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento antineoplásico (como quimioterapia citotóxica, radioterapia, hormonoterapia, biofármacos, inmunoterapia o fármacos experimentales) en los 14 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio o el equivalente a 5 semividas de los tratamientos dirigidos (lo que suponga menos tiempo). 2. Tratamiento previo con un inhibidor de PIM. 3. Hiperleucocitosis (recuento de leucocitos $> 30 \times 10^9/l$) inmediatamente antes de la primera dosis del fármaco del estudio o problemas clínicos de leucostasis. Nota: Los pacientes podrán someterse a una leucaféresis según la práctica habitual antes de la primera dosis del fármaco del estudio; cuando se utilice hidroxycarbamida antes de recibir el fármaco del estudio, podrá mantenerse hasta el día 21 del ciclo 1, aunque se pedirá a los investigadores que suspendan el tratamiento antes de la primera dosis del fármaco del estudio o antes del día 7, siempre que sea posible. 4. Leucemia del sistema nervioso central (SNC) activa y clínicamente significativa. Nota: Se acepta la leucemia del SNC tratada previamente y controlada y la profilaxis habitual en curso del SNC (p. ej., con citarabina intratecal). 5. Intervención de cirugía mayor en el mes previo a la primera dosis de fármaco del estudio. 6. Trasplante de células madre hematopoyéticas en los 4 meses previos a la primera dosis del fármaco del estudio. 7. Necesidad de tratamiento inmunomodulador sistémico (con independencia de la dosis) para la profilaxis o tratamiento de una EICH. 8. Signos de infección bacteriana, micótica o vírica sistémica en curso y no controlada, con la excepción de los pacientes con infecciones documentadas que estén recibiendo tratamiento con signos de mejoría o sin signos de empeoramiento de la infección. 9. Serología positiva conocida para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 10. Lesión hepática medicamentosa en curso, hepatitis crónica activa conocida por el virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB), hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, obstrucción extrahepática por coledoclitiasis, cirrosis hepática o hipertensión portal. 11. Neumonitis medicamentosa en curso. 12. Enfermedad inflamatoria intestinal en curso. 13. Embarazo o lactancia. 14. Participación simultánea en otro ensayo clínico terapéutico. 15. Toxicidad en curso de cualquier tratamiento antineoplásico previo que no se haya resuelto a un grado 1 o inferior antes de la primera dosis del fármaco del estudio. 16. Recepción de un fármaco que sea un sustrato sensible de la enzima CYP2D6 o un sustrato de la CYP2D6 con un margen terapéutico estrecho, un inhibidor potente o moderado de la enzima CYP2D6 o un inhibidor de la BCRP en los 7 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio o un período equivalente a 4-5 semividas del fármaco. 17. Disfunción cardíaca definida como infarto de miocardio en los 6 meses previos a la incorporación al estudio, insuficiencia cardíaca en clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA), arritmias no controladas o angina de pecho mal controlada. 18. Recepción cualquier tratamiento activo contra las trombosis. 19. Antecedentes de arritmia ventricular grave (p. ej., TV o FV, ≥ 3 latidos seguidos) o intervalo QT

corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) \geq 480 ms. Nota: Se aceptarán valores de intervalo QTc de hasta 500 ms cuando en los antecedentes médicos del paciente exista un trastorno, por ejemplo, bloqueo de rama, que cause una prolongación leve del intervalo QTc y dicho trastorno esté bien controlado. 20. Cualquier enfermedad, síndrome o trastorno que pueda afectar significativamente a la toma del fármaco por vía oral. 21. Cualquier otra enfermedad previa o actual, enfermedad intercurrente, antecedentes quirúrgicos, hallazgos de la exploración física o del electrocardiograma (ECG) en la derivación II, anomalías analíticas o circunstancias atenuantes (p. ej., adicción al alcohol o a las drogas) que, en opinión del investigador, puedan poner en peligro la seguridad del paciente o interferir en los objetivos del estudio.

Calendario

(Última actualización: 03/07/2020)

Autorización 03/07/2020	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

Menarini Ricerche S.p.A Italia

Via Sette Santi, 1 50131 Florence

Contact Person

Menarini Ricerche S.p.A - Angela Capriati

+39 055 5680 9933

+39 055 5680 597

NA

Monetary support: Menarini Ricerche S.p.A|

Centros

No iniciado (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS
TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

No iniciado (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

No iniciado (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE
OCTUBRE

Madrid

MADRID

Medicamentos

SEL24/MEN1703 25mg

Cápsula dura

-
Principios Activos: Not yet available|

Experimental

SEL24/MEN1703 100mg

Cápsula dura

-
Principios Activos: Not yet available|

Experimental

Sin resultados

A Phase I/II Study of SEL24 in Patients with Acute Myeloid Leukemia

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase I , Phase II	Expected Participants 20
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2019-000941-10

Investigated Disease

Acute Myeloid Leukemia

Scientific Title

A Phase I/II Study of SEL24 in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Rationale

Not provided

Main Objective

To further characterize the safety profile of single agent SEL24/MEN1703

Primary Endpoints

The number and frequency of AE, safety laboratory, vital signs and ECG assessments

Temporary moments of secondary assessment

There will be ongoing assessment of all adverse events (AEs), changes in laboratory values (clinical chemistry, hematology, coagulation, lipid profile, and urinalysis) and electrocardiograms as further measures of safety and tolerability. All safety parameters will continue to be assessed beyond Cycle 1.

Vital Signs- Screening, Day 1 of Cycle 1-Cycle2-Cycle 3; Final Study Visit

ECG- Screening, Day 1&Day 7 of Cycle 1; Day 1 of Cycle2-Cycle3; Final Study Visit.

Secondary Objective

To assess anti-leukemic activity of single agent SEL24/MEN1703

To evaluate the PK profile of SEL24/MEN1703 and its metabolites, as appropriate

Secondary Endpoints

Assessment of bone marrow and peripheral blast % and other assessments of clinical benefit including ORR (CR, CRi, CRh and MLFS), PR rate, DoR, RFS, EFS and OS Assessment of PK variables, including Cmax, AUC and t_{1/2}

Temporary moments of secondary assessment

Bone marrow aspirate/biopsy shall be taken at the following time points: at Screening, either as soon as peripheral lab results become consistent with an objective response or at C3 D1 whichever comes first, at a recommended frequency of every 2 cycles thereafter e.g. C5 D1, C7 D1, etc. (-2 d tolerance) or as clinically indicated, at relapse and FSV.

Assessment of blasts in peripheral blood will be carried out at Screening, C1 D1 pre-dose, C1 onwards at D14 (or last day of dosing in each cycle; -2 d tolerance from C3 onwards), and FSV.

Inclusion criteria

1. Patient with diagnosis of AML i.e. \geq 20% blasts in bone marrow or peripheral blood. 2. Provide written informed consent prior to Screening. 3. Male or female patients, age \geq 18 years old. 4. Patient has no standard therapeutic options available and has: a) Relapsed AML unsuitable for intensive chemotherapy and not eligible for any approved targeted therapy; b) Primary refractory AML not eligible for any approved chemo- or targeted therapy Clarification note: patients are eligible regardless of their AML genetic and/or molecular aberrations, if any. However, patients with AML harboring druggable mutations for whom an approved targeted therapy is available (eg FLT3-ITD and/or FLT3-TKD) are eligible ONLY if they have already received such approved targeted therapy 5. ECOG Performance Status 0, 1 or 2. Menarini Ricerche S.p.A. Confidential 6. Adequate organ function at Screening, including: a) Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) \leq 2.5X the upper limit of normal (ULN); b) Total bilirubin \leq 2X ULN; c) Creatinine clearance \geq 40 mL/min (Cockcroft-Gault formula) (see Appendix B); d) Left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 40% as per local assessment practice. 7. A female of childbearing potential,

defined as any female who has experienced menarche and who has not undergone successful surgical sterilization or is not postmenopausal (i.e. has serum follicle stimulating hormone level ≥ 30 IU/L in the absence of hormone replacement therapy, or complete absence of menses for at least 12 consecutive months which is not due to medication), must have a negative pregnancy test within 7 days prior to receiving study drug. 8. Sexually active male or female patients of childbearing potential may be enrolled providing that: Female: - Agrees to use an effective method of birth control that both results in a Pearl index < 1 and is considered highly effective as defined by the Clinical Trial Facilitation Group (e.g. combined estrogen and progestogen containing hormonal contraception, progestogenonly hormonal contraception, intrauterine device, intrauterine hormone-releasing system, vasectomized partner, total sexual abstinence or bilateral tubal occlusion)*. -Undergoes a pregnancy test at Day 1 of each treatment cycle and after the end of relevant systemic exposure (30 days from the last study drug administration). Male: - Agrees to use an effective contraceptive method (condom) during treatment and until the end of relevant systemic exposure. Females of childbearing potential that are partners of male study participants have to observe the same birth control indications that apply to female participants. * Hormonal contraceptives are allowed as pre-clinical evaluation of SEL24/MEN1703 confirmed a low interaction between SEL24/MEN1703 and the most common active principles used for this purpose.

Exclusion criteria

1. Received anti-cancer treatments (including cytotoxic chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, biologic, immunotherapy or investigational drugs) within 14 days or 5 half-lives for targeted therapies (whichever is shorter) before first dose of study drug.
2. Prior treatment with a PIM inhibitor.
3. Hyperleukocytosis (leukocytes $>30 \times 10^9/L$) immediately prior to the first dose of study drug and/or clinical concerns of leukostasis. Note: Patients may undergo leukapheresis according to routine practice before the first dose of study drug; where hydroxyurea is used prior to receiving study drug, it may be continued up to Cycle 1, Day 21, although Investigators are asked to stop treatment prior to the first dose of study drug or before Day 7, wherever possible.
4. Clinically significant active central nervous system (CNS) leukemia. Note: Previously treated and controlled CNS leukemia and ongoing standard CNS prophylaxis (e.g. with intrathecal cytarabine) is acceptable.
5. Patients who have undergone major surgery within 1 month prior to first dose of study drug.
6. Hematopoietic stem cell transplant within 4 months of first dose of study drug.
7. Requires systemic immune-modulating therapy (regardless of dose) for the prophylaxis or treatment of GVHD.
8. Evidence of ongoing and uncontrolled systemic bacterial, fungal, or viral infection, with the exception of patients with documented infections who are receiving therapy with evidence of improvement or without evidence of worsening infection.
9. Known positive serology for human immunodeficiency virus (HIV).
10. Ongoing drug-induced liver injury, known chronic active hepatitis C (HCV) infection, known chronic active hepatitis B (HBV) infection, alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, extrahepatic obstruction cause by cholelithiasis, cirrhosis of the liver, or portal hypertension.
11. Ongoing drug-induced pneumonitis.
12. Ongoing inflammatory bowel disease.
13. Pregnancy or breastfeeding.
14. Concurrent participation in another therapeutic clinical study.
15. Ongoing toxicity from any prior anti-cancer therapy that has not resolved to Grade 1 or less prior to the first dose of study drug.
16. Received an agent known to be a sensitive CYP2D6 substrate or a CYP2D6 substrate with a narrow therapeutic range, a strong or moderate CYP2D6 inhibitor, or a BCRP inhibitor within 7 days or a period corresponding to 4-5 half-lives of the agent, prior to the first dose of study drug.
17. Cardiac dysfunction defined as myocardial infarction within 6 months of study entry, New York Heart Association (NYHA) Class III or IV heart failure, uncontrolled dysrhythmias or poorly controlled angina.
18. Are receiving any active treatment for thrombosis.
19. History of serious ventricular arrhythmia (e.g. VT or VF, ≥ 3 beats in a row), or QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥ 480 ms. Note: QTc values up to 500 ms will be acceptable where patient's medical history e.g. bundle branch block, is known to cause mild QTc prolongation and the condition is well controlled.
20. Any disease, syndrome or condition which may affect significantly drug intake via oral route.
21. Any other prior or current medical condition, intercurrent illness, surgical history, physical or lead II electrocardiogram (ECG) findings, laboratory abnormalities, or extenuating circumstance (e.g. alcohol or drug addiction) that, in the investigator's opinion, could jeopardize patient safety or interfere with the objectives of the study.

Sponsor

Menarini Ricerche S.p.A Italia

Via Sette Santi, 1 50131 Florence

Contact Person

Menarini Ricerche S.p.A - Angela Capriati

+39 055 5680 9933

+39 055 5680 597

NA

Monetary support: Menarini Ricerche S.p.A|

Sites

not initialized (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

not initialized (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

not initialized (03/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Medication

SEL24/MEN1703 25mg

Cápsula dura

-
Active Principles: Not yet available|

Experimental

SEL24/MEN1703 100mg

Cápsula dura

-
Active Principles: Not yet available|

Experimental

No results