

Eficacia, seguridad y farmacocinética de rilzabrutinib en pacientes con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Estado Reclutando	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos
Género Ambos	Fases Fase II	Participantes esperados 25
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara No
Cobertura geográfica Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	Ámbitos del ensayo tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	Tipo de promotor Comercial

Información

Identificador

2021-001671-16

Enfermedad investigada

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Título Científico

Estudio de fase 2b, multicéntrico, abierto, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de rilzabrutinib en pacientes con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Justificación

Se trata de un estudio fase II abierto, con un único grupo de tratamiento, para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de rilzabrutinib en pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (AHAIC). El estudio se llevará a cabo en 2 partes: la parte A evaluará la eficacia y la seguridad, y la parte B evaluará la seguridad y el mantenimiento del efecto a largo plazo. Se incluirán a unos 20 participantes; quienes recibirán rilzabrutinib (400mg 2 v/d) por vía oral. En general, la duración total estimada del estudio es de aproximadamente

137 semanas (partes A y B), incluido el periodo de seguimiento. Para los participantes considerados no elegibles para la parte B, la duración total del estudio será de 29 semanas (parte A solamente), lo que incluye la selección y el periodo de seguimiento. Actualmente no hay tratamientos aprobados para la AHAic; sin embargo, existe evidencia preliminar que respalda el papel de la inhibición de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) en pacientes con citopenias autoinmunitarias. Rilzabrutinib es un inhibidor de la BTK, una enzima del interior de las células del organismo, que desempeña un papel importante en la activación de los linfocitos B y en la producción de anticuerpos que pueden causar inflamación y autoinmunidad en pacientes adultos con AHAic; por lo que, pudiera evitar la destrucción de los glóbulos rojos y aliviar los síntomas asociados a la AHAic; además, rilzabrutinib se está estudiando en una enfermedad autoinmunitaria similar, la púrpura trombocitopénica inmune, con datos preliminares que indican que una pauta posológica de 400 mg 2 v/d es razonablemente segura y eficaz. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que rilzabrutinib puede reducir la hemólisis y aumentar de forma rápida y prolongada los niveles de hemoglobina en estos pacientes.

Objetivo Principal

Parte A: Evaluar la eficacia de rilzabrutinib en pacientes adultos con AHAic
Parte B: Evaluar la eficacia a largo plazo de rilzabrutinib en pacientes con AHAic

Variables de Evaluación Primaria

1- Proporción de participantes con respuesta hemoglobínica global; Respuesta se define como un aumento de la hemoglobina (Hb) ≥ 2 g/dl con respecto al inicio y ausencia de transfusiones en los 7 días anteriores, sin resolución bioquímica de la hemólisis en el momento de alcanzar la respuesta y ausencia de medicamentos de rescate durante las 4 semanas anteriores. Respuesta Completa se define como un nivel de hemoglobina ≥ 11 g/dl (mujeres) o ≥ 12 g/dl (varones), sin evidencia de hemólisis (valores normales de bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina y reticulocitos) y ausencia de transfusión en los 7 días anteriores y ausencia de medicamentos de rescate durante las 4 semanas anteriores. 2- Proporción de participantes que mantengan una respuesta duradera lograda durante la parte A o que muestren una respuesta duradera durante la parte B y tengan una respuesta hemoglobínica; Respuesta duradera (parte B) se define como un nivel de Hb ≥ 10 g/dl con un aumento respecto al inicio (parte A) ≥ 2 g/dl en tres visitas programadas consecutivas entre la semana 24 y la semana 50; con ausencia de transfusión y de medicación de rescate durante el periodo de 3 visitas consecutivas y durante al menos 7 días (transfusiones) y 4 semanas (medicación de rescate) antes de la primera visita de la serie consecutiva

Momentos temporales de evaluación primaria

1-En la semana 24 de la parte A
2-En la semana 50 de la parte B

Objetivo Secundario

Parte A:

- Evaluar la respuesta hemoglobínica duradera en pacientes adultos con AHAic
- Evaluar el tiempo hasta la respuesta (THR)

Parte A y B:

- Evaluar el efecto del tratamiento con rilzabrutinib sobre la necesidad de medicación de rescate en los pacientes con AHAic
- Evaluar el efecto del tratamiento con rilzabrutinib sobre la fatiga

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de rilzabrutinib en pacientes con AHAIC

Variables de Evaluación Secundaria

1- Proporción de participantes con respuesta hemoglobínica duradera; Respuesta duradera (Parte A) se define como un nivel de Hb ≥ 10 g/dl con un aumento respecto al inicio ≥ 2 g/dl en tres visitas consecutivas evaluables durante el periodo de tratamiento de 24 semanas; con ausencia de transfusión y de medicación de rescate durante el periodo de 3 visitas consecutivas y durante al menos 7 días (transfusiones) y 4 semanas (medicación de rescate) antes de la primera visita de la serie consecutiva. 2- Mediana del tiempo transcurrido desde el inicio (día 1) hasta la primera respuesta hemoglobínica 3- Frecuencia de uso de tratamientos de rescate (cualquier tratamiento para la AHAIC que no sean predniso[lo]na o transfusión). 4- Cambio con respecto al momento inicial en la puntuación de la escala de Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas relativa a la fatiga (FACIT-Fatiga). 5- Evaluaciones de la seguridad

Momentos temporales de evaluación secundaria

- 1-En la semana 24 de la parte A
- 2-Desde día 1 hasta semana 24 en la parte A
- 3-Después de la primera semana de tratamiento hasta semana 24 en la parte A y semana 75 en la parte B.
- 4,5- Hasta la semana 24 en la parte A y semana 75 en la parte B

Criterios de Inclusión

-Pacientes de ambos sexos con un diagnóstico confirmado de AHAIC primaria o AHAIC asociada a lupus eritematoso sistémico (LES) (sin otras manifestaciones relacionadas con el LES, aparte de manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas) - Participantes que previamente no hayan mantenido una respuesta prolongada después de un tratamiento con corticoesteroides - Estado funcional de grado 2 o inferior según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). - Calendario de vacunación al día según las directrices locales. - Índice de masa corporal (IMC) $> 17,5$ y < 40 kg/m². - Todo uso de anticonceptivos por parte de varones y mujeres debe estar en consonancia con la regulación local relativa a métodos anticonceptivos para los participantes en estudios clínicos Parte B solamente: - Evidencia de eficacia del tratamiento con rilzabrutinib definida por la consecución de una respuesta global durante la parte A. - Finalización del periodo de tratamiento de la parte A (24 semanas).

Criterios de Exclusión

- Antecedentes médicos clínicamente significativos o enfermedad crónica en curso que ponga en peligro la seguridad del participante o la calidad de los datos derivados de su participación en el estudio, según el criterio del Investigador.

- Participantes con antecedentes médicos de linfoma, leucemia o cualquier neoplasia maligna en los 5 años anteriores, excepto epitelomas basocelulares o escamosos de piel que se hayan resecado sin evidencia de metástasis durante los 3 años anteriores.

- AHAIC secundaria por cualquier causa, lo que incluye fármacos, trastornos linfoproliferativos (se permite linfocitosis B monoclonal con recuento bajo), enfermedad autoinmunitaria o infecciosa (se permite lupus eritematoso sistémico [LES] sin otras manifestaciones relacionadas con él, aparte de las manifestaciones cutáneas y osteomusculares) o neoplasias malignas hematológicas activas. Se permite la inclusión de participantes con anticuerpos antinucleares positivos, pero sin un diagnóstico definitivo de enfermedad autoinmunitaria.

- Síndrome mielodisplásico.
 - Infección por el VHB activa o no controlada: pacientes con AgsHB positivo y/o ADN del VHB.
 - Infección por VIH.
 - Tratamiento simultáneo con otros medicamentos experimentales o participación en otro ensayo clínico con algún medicamento en investigación en un plazo de 30 días o 5 semividas, lo que sea mayor, antes del inicio del tratamiento.
 - Alergia conocida a cualquiera de los medicamentos del estudio, sus análogos o los excipientes en las distintas formulaciones de cualquier compuesto.
- Parte B solamente:
- Participantes que reciban cualquier tratamiento durante la parte A que se sepa que actúan contra la AHA1c.
 - Presencia de uno o varios efectos secundarios o toxicidades inaceptables asociados a rilzabrutinib, de modo que, en opinión del Investigador y/o del Promotor, exista una evaluación de riesgo-beneficio desfavorable para el tratamiento continuado con rilzabrutinib

Calendario

(Última actualización: 08/02/2022)

Autorización 08/10/2021	Inicio de Ensayo 21/10/2021	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

Sanofi aventis recherche et developpement Francia

1 Avenue Pierre Brossolette 91380 Chilly-Mazarin

Contact Person

Sanofi-Aventis, S.A - Unidad de Estudios Clínicos

+34 93 485 94 00

es-unidadestudiosclinicos@sanofi.com

Monetary support: Sanofi Aventis Recherche et Developpement|

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Centros

HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo (15/10/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Activo (08/10/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Activo (08/10/2021)

Medicamentos

Rilzabrutinib

Comprimido

-

Principios Activos: Rilzabrutinib|

Experimental

Sin resultados

Efficacy, safety and pharmacokinetics of rilzabrutinib in patients with warm autoimmune hemolytic anemia

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 25
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Sponsor type Commercial

Information

Identifier

2021-001671-16

Investigated Disease

Warm autoimmune hemolytic anemia

Scientific Title

A multicenter, open-label, Phase IIb study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of rilzabrutinib in patients with warm autoimmune hemolytic anemia

Rationale

This is a single group treatment, Phase 2, open-label, study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of rilzabrutinib in adult patients with warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA). The study will be conducted in 2 parts: Part A to evaluate efficacy and safety and Part B, for assessment of long-term safety and maintenance of effect. Approximately 20 participants are expected to be enrolled, they will receive oral rilzabrutinib (400mg BID). In general, the estimated total duration of the study is approximately 137 weeks (Parts A and B), including the follow-up

period. For participants deemed ineligible for Part B, the total length of the study will be 29 weeks (Part A only), including screening and the follow-up period. There are currently no approved therapies for wAIHA, however, there is preliminary evidence to support the role of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibition in patients with autoimmune cytopenias. Rilzabrutinib inhibits BTK, an enzyme inside the body's cells that plays an important role in activating B cells, and the production of antibodies that can cause inflammation and autoimmunity in adult patients with wAIHA; which might result in reducing red blood cells destruction and ultimately amelioration of wAIHA related symptoms, in addition, rilzabrutinib is being studied in a similar autoimmune disease, ITP, with preliminary data indicating that a 400mg BID dosing regime is reasonably safe and efficacious. Therefore, the hypothesis that rilzabrutinib may result in a reduction in hemolysis, and rapid and sustained increase in hemoglobin levels in these patients, was proposed.

Main Objective

Part A: To evaluate the efficacy of rilzabrutinib in adult patients with wAIHA
Part B: To evaluate the long-term efficacy of rilzabrutinib in patients with wAIHA

Primary Endpoints

1 - Proportion of participants with overall hemoglobin response ; Response is defined as an increase in hemoglobin (Hb) by ≥ 2 g/dL from baseline and an absence of transfusion in the last 7 days, without biochemical resolution of hemolysis at the time response is achieved and an absence of rescue medications during the last 4 weeks. Complete Response is defined as hemoglobin ≥ 11 g/dL (women) or ≥ 12 g/dL (men), no evidence of hemolysis (normal bilirubin, LDH, haptoglobin, and reticulocytes), and absence of transfusion in the last 7 days and an absence of rescue medications during the last 4 weeks. 2 - Proportion of participants who maintain durable response achieved during Part A or achieve a durable response during Part B and have a hemoglobin response ; Durable response (Part B) is defined as Hb level ≥ 10 g/dL with an increase from baseline (Part A) of ≥ 2 g/dL on three consecutive scheduled visits during Week 24 to Week 50; with absence of transfusion and no rescue medication during the period of 3 consecutive visits and for at least 7 days (transfusions) and 4 weeks (rescue medication) prior to the first consecutive visit.

Temporary moments of secondary assessment

1 - By Week 24 in Part A
2 - At Week 50 in Part B

Secondary Objective

Part A: •To evaluate the durable hemoglobin response in adult patients with wAIHA •To assess time to response (TTR) Parts A and B: •To assess the effect of treatment with rilzabrutinib on rescue medication requirement in patients with wAIHA
•To evaluate the impact of rilzabrutinib treatment on fatigue
•To evaluate the safety and tolerability of rilzabrutinib in patients with wAIHA

Secondary Endpoints

1 - Proportion of participants with durable hemoglobin response ; Durable response (Part A) is defined as Hb level

≥ 10 g/dL with an increase from baseline of ≥ 2 g/dL on three consecutive evaluable visits during the 24-week treatment period; with absence of transfusion and no rescue medication during the period of 3 consecutive visits and for at least 7 days (transfusions) and 4 weeks (rescue medication) prior to the first consecutive visit. 2 - Median time from baseline to first hemoglobin response 3 - Frequency of rescue therapy (any wAIHA-directed therapy other than prednisolone or transfusion) received 4 - Change from baseline in FACIT-Fatigue scale score 5 - Safety assessments

Temporary moments of secondary assessment

- 1 - By Week 24 in Part A
- 2 - From Day 1 to Week 24 in Part A
- 3 - After Week 1 of treatment to Week 24 in Part A and Week 75 in Part B
- 4, 5 - Until Week 24 in Part A and Week 75 in Part B

Inclusion criteria

- Male and female patients with a confirmed diagnosis of primary wAIHA or systemic lupus erythematosus (SLE)-associated wAIHA (without other SLE-related manifestations apart from cutaneous and musculoskeletal manifestations) - Participants who have previously failed to maintain a sustained response after treatment with corticosteroids. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade 2 or lower. - Up-to-date vaccination status as per local guidelines. - Body mass index (BMI) >17.5 and <40 kg/m² - All contraceptive use by men and women should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies. Part B only - Evidence of treatment efficacy to rilzabrutinib as defined by achieving overall response during Part A. - Completion of Part A treatment period (24 weeks).

Exclusion criteria

- Clinically significant medical history or ongoing chronic illness that would jeopardize the safety of the participant or compromise the quality of the data derived from his or her participation in the study as determined by the Investigator. - Participants with medical history of lymphoma, leukemia, or any malignancy within the past 5 years except for basal cell or squamous epithelial carcinomas of the skin that have been resected with no evidence of metastatic disease for the past 3 years.

- Secondary wAIHA from any cause including drugs, lymphoproliferative disorders (low-count monoclonal B-cell lymphocytosis is allowed), infectious or autoimmune disease, or active hematologic malignancies. Participants with positive antinuclear antibodies but without a definitive diagnosis of an autoimmune disease are allowed.

- Myelodysplastic syndrome.

- Uncontrolled or active HBV infection: Patients with positive HBsAg and/or HBV DNA.

- HIV infection.

- Concurrent treatment with other experimental drugs or participation in another clinical trial with any investigational drug within 30 days or 5 half-lives, whichever is greater, prior to treatment start.

- Known allergy to any of the study medications, their analogues, or excipients in the various formulations of any agent.

Part B only

- Participants who receive any therapy during Part A known to be active in wAIHA. - Presence of unacceptable side effect(s) or toxicity associated with rilzabrutinib such that there is an unfavorable risk-benefit assessment for continued treatment with rilzabrutinib in the opinion of the Investigator and/or Sponsor.

Calendar

(Last Update: 08/02/2022)

Authorization 08/10/2021	Start of Trial 21/10/2021	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

Sanofi aventis recherche et developpement Francia

1 Avenue Pierre Brossolette 91380 Chilly-Mazarin

Contact Person

Sanofi-Aventis, S.A - Unidad de Estudios Clínicos

+34 93 485 94 00

es-unidadestudiosclinicos@sanofi.com

Monetary support: Sanofi Aventis Recherche et Developpement]

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Sites

Active (15/10/2021)

HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Active (08/10/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Active (08/10/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Hematología

Medication

Rilzabrutinib

Comprimido

-

Active Principles: Rilzabrutinib|

Experimental

No results