Ziftomenib en combinación con quimioterapia en niños con leucemia aguda recidivante o resistente

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento	Menores de 18 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años) , Niños (2-11 años) , Lactantes y preescolar (28 días - 23 meses) , Recién nacidos (0-27 días)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase I	17
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Sin determinar	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, dosis	NO

Información

Identificador
2023-505262-28-00 (CTIS)

Cod. Protocolo
No aportado

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Leucemia aguda de fenotipo mixto

Título Científico
Estudio de fase 1 del inhibidor de menina ziftomenib en combinación con quimioterapia en niños con leucemia aguda recidivante o resistente al tratamiento con reordenamientos de los genes KMT2A o NUP98, o con mutación

en el gen NPM1

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Determinar la dosis recomendada para la fase II (DRF2) de ziftomenib en combinación con quimioterapia (FLA) en niños con leucemia aguda con reordenación de NUP98-r o mutación de KMT2A -r o NPM1-m recidivante o resistente al tratamiento en función de la seguridad y la farmacocinética (FC).

Variables de Evaluación Primaria

Toxicidades limitantes de la dosis (TLD) evaluadas durante el primer ciclo de tratamiento. Parámetros farmacocinéticos de ziftomenib: ABC

Momentos temporales de evaluación primaria

No aportado

Objetivo Secundario

Describir la seguridad y tolerabilidad de ziftomenib administrado en combinación con quimioterapia (FLA) (o un segundo ciclo cuando sea necesario).
Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad durante la exposición prolongada (máx. 12 ciclos de 28 días) a ziftomenib.
Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes que reciben ziftomenib después del TCMH (máx. 12 ciclos de ziftomenib).
Determinar la farmacocinética (FC) de ziftomenib, también en relación con la edad.
Describir la tasa de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).
Describir la actividad antileucémica en pacientes pediátricos con leucemia aguda con reordenación de NUP98-r o mutación de KMT2A -r o NPM1-m recidivante o resistente al tratamiento en general y por subconjunto de enfermedad (LMA y LLA)

Variables de Evaluación Secundaria

Adverse events (AEs), as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version 5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy.
AEs, as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version, v5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy during prolonged exposure
AEs, as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version, v5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy post HSCT

PK of ziftomenib in combination with FLA chemotherapy: PK parameters of ziftomenib including Cmax, Cmin, Tmax, AUC0-t, AUC0-, CL/F, Vz/F, and t½
The rate of those proceeding to subsequent hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy is calculated as the number of patients who receive a hematopoietic stem cell infusion divided by the total number of patients enrolled and started treatment.
The following parameters will be studied: Morphological ORR, defined as CR plus CRp and CRi (defined in Section 11.2.1); Flow-based overall response rate (ORR, defined in Section 11.2.1); Flow-based Measurable Residual Disease (MRD) negativity rate; Duration of response (DOR); Event free survival (EFS): 1 year after EOT of the last patient with ziftomenib; Overall survival (OS): 1 year after EOT of the last patient with ziftomenib; Cumulative incidence of relapse (CIR): 1 year after EOT

Momentos temporales de evaluación secundaria

No aportado

Criterios de Inclusión

Edad: 0-21 años (y pesar al menos 5 kg); como mínimo, el 80 % de los pacientes deben tener menos de 18 años. Las pacientes con lactantes deben aceptar no amamantar a sus hijos mientras participen en este estudio. Anticoncepción: a. las pacientes con capacidad reproductiva, desde la menarquia en adelante, no podrán participar a menos que hayan aceptado utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz según las directrices del Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos (CTFG) durante todo el tratamiento del estudio y durante 6 meses después de la finalización del mismo. Para obtener más información, consulte el sitio web del CTFG. b. Los pacientes de sexo masculino deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales y aceptar no engendrar hijos ni donar esperma mientras reciban el tratamiento del estudio y durante 6 meses después de la finalización del mismo. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. d) Interleucinas, interferones y citocinas (aparte de los factores de crecimiento hematopoyéticos): ¿21 días después de la finalización de las interleucinas, el interferón o las citocinas (aparte de los factores de crecimiento hematopoyéticos). Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. e) Factores de crecimiento hematopoyéticos: ¿14 días después de la última dosis de un factor de crecimiento de acción prolongada (p. ej., pegfilgrastim) o 7 días para un factor de crecimiento de acción corta. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. f) Radioterapia (RT): deben haber transcurrido 14 días para realizar la RT paliativa local (puerto pequeño); deben haber transcurrido ¿84 días si se ha realizado una RT craneoespinal anterior o si la radiación de la pelvis es ¿50 %; deben haber transcurrido ¿42 días si la MO ha recibido otra radiación importante. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. g) Infusiones de células madre: a. en el caso de los pacientes que hayan sufrido una recidiva después de un trasplante alogénico (no autólogo) de médula ósea o de células madre (con o sin TCE) o de una infusión de refuerzo (cualquier medicamento de células madre; sin incluir DLI) deben haber pasado al menos 84 días después del TCMH y no tener indicios de EICH de cualquier intensidad, excepto lo siguiente: se permite el uso

de corticoesteroides tópicos para la EICH cutánea y dosis estables de corticosteroides inferiores o iguales a 10 mg de prednisona una vez al día. La dosis de prednisona se debe ajustar a la SC en niños pequeños. Se permiten las dosis fisiológicas de hidrocortisona en pacientes con insuficiencia suprarrenal. b. Los pacientes que después de la recidiva continúan recibiendo ciclosporina, tacrólimus u otros fármacos para tratar o prevenir la enfermedad del injerto contra el hospedador después de un trasplante de médula ósea o del rechazo de un órgano después del trasplante no son aptos para este ensayo. En el contexto de una recidiva, los pacientes deben dejar de tomar medicamentos para tratar o prevenir la enfermedad del injerto contra el hospedador después del trasplante de médula ósea o del rechazo de un órgano después del trasplante durante al menos 14 días antes de la inscripción. Se permite una dosis estable de corticosteroides como se ha mencionado anteriormente. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. h) Tratamiento celular: ¿30 días después de la finalización de la infusión de linfocitos del donante (ILD) o cualquier tipo de tratamiento celular (p. ej., linfocitos T modificados, linfocitos NK, células dendríticas, etc.). Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. i) Exposición previa a un inhibidor de la menina diferente: a los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con un inhibidor de la menina diferente se les permite participar en el estudio, con la excepción de aquellos que experimentaron un acontecimiento adverso grave atribuible a los fuertes efectos antiproliferativos/prodiferenciales de otros inhibidores de la menina (como el síndrome de diferenciación grave). Los pacientes que experimentaron un acontecimiento adverso grave, atribuible directamente a efectos específicos (p. ej., síndrome de QT largo), observado con otros inhibidores de la menina pueden participar en el estudio si cumplen los criterios de inclusión. Diagnóstico: leucemia aguda KMT2A-r, NPM1-m o NUP98-r en la primera recidiva o una recidiva mayor o resistente al tratamiento de (re)inducción estándar (incluido el TCMH). Los pacientes aptos también deben cumplir una de las siguientes condiciones: Primera recidiva o recidiva posterior: a) La recidiva de la médula ósea se define de la siguiente manera: i) Una única muestra de médula ósea o biopsia ósea que muestre ¿5 % de blastos leucémicos según la morfología local. b) Los pacientes con recidiva combinada extramedular y medular (definido anteriormente), incluida enfermedad del SNC, son aptos. c) d) Los pacientes con enfermedad asintomática en estado SNC3 son aptos siempre que no tengan una recidiva extramedular aislada en estado SNC3; véase la definición en la sección 7.8. Los pacientes aptos también deben cumplir una de las siguientes condiciones: a) LMA: la médula ósea contiene ¿5 % de blastos leucémicos por morfología local al final de 2 ciclos de tratamiento de inducción. LLA/LAFM/LAI: la médula ósea contiene ¿5 % de blastos leucémicos por morfología local MFC al final de la inducción y la consolidación. Inscripción en el ensayo APAL2020SC (solo EE. UU. y Canadá): los pacientes de EE. UU. y Canadá deben haberse inscrito en el ensayo APAL2020SC antes de la inscripción en el ensayo APAL2020K. ¿ Estado funcional: los pacientes deben tener un estado funcional correspondiente a las puntuaciones según el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) de 0, 1 o 2 (puntuación ¿50 % según Lansky o Karnofsky). Utilice las puntuaciones según el ECOG en pacientes adultos (de entre ¿18 y 21 años), según Karnofsky en pacientes de entre ¿16 y 18 años y según Lansky en pacientes <16 años. Los pacientes que no puedan caminar debido a parálisis, pero que vayan en silla de ruedas, se considerarán ambulatorios a efectos de evaluación de la puntuación funcional. Funcionamiento orgánico adecuado: a) Función renal definida de la siguiente manera: Aclaramiento de creatinina (AcCr) ¿60 ml/min (medido mediante una exploración de la tasa de filtración glomerular [TFG] nuclear o calculado mediante la fórmula de Schwartz (APÉNDICE III, la fórmula de Schwartz) y normalizado a una superficie corporal de 1,73 m2)[71]. b) Función hepática definida de la siguiente manera: ¿ Bilirrubina directa <3 x LSN y SGPT (ALT) ¿5 x LSN. ¿ Si la anomalía hepática se debe a un infiltrado de leucemia identificable radiográficamente, el paciente seguirá siendo apto. c) Función cardíaca definida de la siguiente manera: Función ventricular izquierda previa al tratamiento en la ecocardiografía: EF ¿25 % o EF ¿40 % y ausencia de signos de insuficiencia cardíaca congestiva en las 4 semanas anteriores al inicio de la selección. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. a) Quimioterapia citotóxica: no deben haber recibido quimioterapia citotóxica en los 14 días previos ni en el plazo de 5 semividas del fármaco (lo que dure más) antes de entrar en este estudio, excepto hidroxicarbamida o corticoesteroides. Se permite el uso de hidroxicarbamida y corticosteroides para otros fines, como tratar el síndrome de diferenciación, o como

premedicación para prevenir una reacción alérgica o durante la anestesia. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. b) Tratamiento citotóxico intratecal: no es necesario un periodo de reposo farmacológico ni de espera en el caso de los pacientes que hayan recibido cualquier combinación intratecal de citarabina, metotrexato o hidrocortisona. Tratamiento previo: los pacientes deben haberse recuperado completamente de los efectos tóxicos agudos de todos los tratamientos antineoplásicos anteriores (excepto las toxicidades de grado 2 que no se consideren un riesgo de seguridad o una toxicidad médicamente significativa que el investigador considere irreversible) y deben cumplir la siguiente duración mínima desde el tratamiento antineoplásico previo antes de la inclusión. c) Anticuerpos: deben haber transcurrido ¿21 días desde la infusión de la última dosis de un conjugado anticuerpo-fármaco. En el caso de los anticuerpos no modificados o anticuerpos de activación de linfocitos T, deben haber transcurrido 2 semividas antes de la inscripción. Cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento previo con anticuerpos debe haberse recuperado a un valor inicial. Consentimiento informado: el consentimiento informado por escrito, firmado y fechado y el asentimiento pediátrico (si procede) de acuerdo con las leyes y la legislación locales deben recopilarse antes del inicio de cualquier procedimiento del estudio. En el caso de las pacientes con capacidad de concebir, deben obtener un resultado negativo documentado en una prueba de embarazo en suero u orina antes de la inclusión

Criterios de Exclusión

Pacientes que, en opinión del investigador, podrían no ser capaces de cumplir con los requisitos del estudio. Pacientes con alergia previa conocida a cualquiera de los medicamentos utilizados en el tratamiento del protocolo. Pacientes con infección activa no controlada documentada en el momento de la entrada en el estudio. Infección conocida activa/no controlada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ,VHB y VHC. Nota: no es necesario realizar pruebas de detección del VIH en la selección, a menos que así lo requieran las directrices locales o las normas del centro. Pacientes de sexo femenino después de la menarquia, con resultado positivo en la prueba de embarazo y en periodo de lactancia. El paciente tiene un trastorno previamente existente que le predispone a padecer una infección grave o potencialmente mortal (p. ej., fibrosis quística, inmunodeficiencia congénita o adquirida, trastorno hemorrágico o citopenia no relacionada con la leucemia ni su tratamiento). Los pacientes no deben estar recibiendo otros medicamentos en investigación (definidos como medicamentos que aún no han sido aprobados para ninguna indicación, incluidos tratamientos alternativos/a base de hierbas) en los 30 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio o durante el mismo. Enfermedad cardiovascular congénita significativa, incluidas, entre otras, afecciones como el síndrome de QT largo (definido como un intervalo QT corregido medio según la fórmula de Fredericia [QTcF] >480 ms en ECG de 12 derivaciones por triplicado realizados en un plazo aproximado de 5 minutos entre sí), defecto cardiaco fundamental sin corregir (p. ej., coartación aórtica) que supone un riesgo significativo para el paciente (la comunicación interventricular o la comunicación interauricular no se consideran significativos). Enfermedades subyacentes que, en opinión del investigador principal, hagan que la administración del fármaco del estudio sea peligrosa u oculte la interpretación de la determinación de toxicidad o acontecimientos adversos (AA). En el caso de fludarabina y citarabina: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Vacunas elaboradas con microbios vivos recientes durante al menos 6 meses. Pacientes con síndrome de Down. No son aptos los pacientes con enfermedad extramedular (EEM) aislada. La recidiva de EEM se define como enfermedad extramedular confirmada mediante biopsia sin enfermedad de médula ósea después de una RC documentada tras el tratamiento inicial. Los pacientes con recidiva aislada del SNC no son aptos, así como la enfermedad sintomática en estado SNC3. Pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Pacientes con síndrome de malabsorción u otras afecciones que impidan la administración por vía entérica de inhibidores de la menina. Tratamientos simultáneos: el pH gástrico tiene una gran influencia en la absorción de ziftomenib; por lo tanto, está prohibido el uso de inhibidores de la bomba de protones; si es necesario, los bloqueadores de H2 pueden proporcionar una opción terapéutica alternativa (para obtener más información, consulte el capítulo 1.6 Interacciones farmacológicas). Pacientes que actualmente reciben otro fármaco en investigación. Pacientes con cualquier síndrome de insuficiencia medular congénita conocido

Calendario

(Última actualización: 24/09/2026)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
02/12/2024	24/03/2025	13/10/2025	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
No aportado	No aportado	No aportado	No aportado	No aportado

Promotor

Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie B.V. Netherlands

Heidelberglaan 25

Contact Person

TDC Secretary

+31889227272

TDCSecretary@prinsesmaximacentrum.nl

Monetary support: N/A

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm Hospital Clínico San Carlos

C/ Doctor Martín Lagos, s/n - Ciudad Universitaria 28040 Madrid

ceic.hcsc@salud.madrid.org

917044160

Centros

No iniciado (--/--/----)

Hospital Infantil Universitario Nino Jesus

Madrid

MADRID

Pediatric Oncology and Hematology

No iniciado (--/--/----)

Hospital Universitari Vall D Hebron

Barcelona

BARCELONA

Pediatric Oncology and Hematology

Medicamentos

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Principios Activos: N/A

Huérfano Experimental

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Principios Activos: N/A

Huérfano Experimental

Solu-Cortef Powder for Solution for Injection or Infusion 100 mg
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRATHECAL USE

Código ATC: H02AB09 - HIDROCORTISONA
Principios Activos: N/A

Experimental

Fludarabine phosphate 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

Código ATC: L01BB05 - FLUDARABINA
Principios Activos: N/A

Experimental

Cytarabine 20 mg/ml Solution for Injection/Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

Código ATC: L01BC01 - CITARABINA
Principios Activos: N/A

Experimental

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Principios Activos: N/A

Huérfano Experimental

Cytarabine 20 mg/ml Solution for Injection/Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

Código ATC: L01BC01 - CITARABINA
Principios Activos: N/A

Experimental

Sin resultados

Ziftomenib in combination with chemotherapy for children with relapsed/refractory acute leukemia

State	Type of participants	Age Ranges
Recruiting	Incapable subjects of giving consent	Less than 18 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years) , Children (2-11 years) , Infants and preschool (28 days - 23 months) , Newborn infants (0-27 days)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase I	17
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
Undetermined	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose	NO

Information

Identifier
2023-505262-28-00 (CTIS)

Protocol Code
No aportado

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Acute Lymphocytic Leukemia
Acute Myeloid Leukemia
Mixed Phenotype Acute Leukemia

Scientific Title
A Phase 1 Trial of the Menin Inhibitor Ziftomenib in Combination with Chemotherapy for Children with

Relapsed/Refractory KMT2A-rearranged, NUP98-rearranged, or NPM1-mutant Acute Leukemia

Rationale

Not provided

Main Objective

To determine the recommended phase 2 dose (RP2D) of ziftomenib in combination with chemotherapy (FLA) in children with relapsed or refractory KMT2A-r, NUP98-r, or NPM1-m acute leukemia based on safety and pharmacokinetics (PK).

Primary Endpoints

The primary endpoint is determination of the RP2D based on: Dose-limiting toxicities (DLTs) assessed during the first cycle of treatment.; Pharmacokinetic parameters of ziftomenib: AUC.

Temporary moments of secondary assessment

Not provided

Secondary Objective

To describe the safety and tolerability of ziftomenib administered in combination with chemotherapy (FLA) (and/or a 2nd cycle when needed)
To evaluate the safety and tolerability profile during the prolonged exposure (max. 12 cycles of 28 days) to ziftomenib
To evaluate the safety and tolerability profile in patients receiving ziftomenib post-HSCT (max. 12 cycles of ziftomenib)
To determine the pharmacokinetics (PK) of ziftomenib, also in relationship to age
To describe the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) rate
To describe the anti-leukemic activity in pediatric patients with relapsed or refractory KMT2A-r, NUP98-r, or NPM1-m acute leukemia overall and per disease subset (AML and ALL)

Secondary Endpoints

Adverse events (AEs), as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version 5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy.
AEs, as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version, v5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy during prolonged exposure
AEs, as characterized by type, frequency, severity (as graded using CTCAE version, v5.0), timing, seriousness, and relation to study therapy post HSCT
PK of ziftomenib in combination with FLA chemotherapy: PK parameters of ziftomenib including Cmax, Cmin, Tmax,

AUC0-t, AUC0-, CL/F, Vz/F, and t½
The rate of those proceeding to subsequent hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy is calculated as the number of patients who receive a hematopoietic stem cell infusion divided by the total number of patients enrolled and started treatment.
The following parameters will be studied: Morphological ORR, defined as CR plus CRp and CRi (defined in Section 11.2.1); Flow-based overall response rate (ORR, defined in Section 11.2.1); Flow-based Measurable Residual Disease (MRD) negativity rate; Duration of response (DOR); Event free survival (EFS): 1 year after EOT of the last patient with ziftomenib; Overall survival (OS): 1 year after EOT of the last patient with ziftomenib; Cumulative incidence of relapse (CIR): 1 year after EOT

Temporary moments of secondary assessment

Not provided

Inclusion criteria

Age: 0-21 years (and at least 5 kg BW), with a minimum of 80% of patients under 18 years of age Female patients with infants must agree not to breastfeed their infants while on this study. Contraception: a. Patients of reproductive potential, starting from menarche and onwards, may not participate unless they have agreed to use a highly effective contraceptive method per Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) guidelines for the duration of study therapy and for 6 months after the completion of all study therapy. For further guidance please review the CTFG website. b. Male patients must use a condom during intercourse and agree not to father a child or donate sperm during therapy and for the duration of study therapy and for 6 months after the completion of all study therapy. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. d) Interleukins, interferons and cytokines (other than hematopoietic growth factors): 21 days after the completion of interleukins, interferon or cytokines (other than hematopoietic growth factors). Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. e) Hematopoietic growth factors: 14 days after the last dose of a long-acting growth factor (e.g., peg-filgrastim) or 7 days for short-acting growth factor. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. f) Radiation therapy (RT): 14 days have elapsed for local palliative RT (small port); 84 days must have elapsed if prior craniospinal RT or if 50% radiation of pelvis; 42 days must have elapsed if other substantial BM radiation. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. Stem Cell Infusions: a. Patients who have relapsed after allogeneic (non-autologous) bone marrow or stem cell transplant (with or without TBI) or boost infusion (any stem cell product; not including DLI) must be at least 84 days post HSCT and without evidence of GVHD of any severity except: the use of topical steroids for cutaneous GVHD is allowed and stable steroid doses less than or equal to 10 mg of prednisone daily is permitted. Prednisone dose must be adjusted for BSA in young children. Physiologic doses of hydrocortisone for patients with adrenal insufficiency is allowed. b. Patients who after relapse and continue to receive cyclosporine, tacrolimus or other agents to treat or prevent either graft-versus-host disease post bone marrow transplant or organ rejection post-transplant are not eligible for this trial. In the relapse setting, patients must be off medications to treat or prevent either graft-versus-host disease post bone marrow transplant or organ rejection post-transplant for at least 14 days prior to enrollment. A stable steroid dose as mentioned above is allowed. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not

considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. h) Cellular therapy: 30 days after the completion of DLI (donor lymphocyte infusion) or any type of cellular Therapy (e.g., modified T cells, NK cells, dendritic cells, etc.). Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. i) Prior exposure to a different menin inhibitor: Patients who received previous treatment with a different menin inhibitor are allowed to enrol in the study with the exception of those who experienced a severe adverse event attributable to the strong anti-proliferative/pro-differentiation effects of other menin inhibitors (such as severe differentiation syndrome). Patients who experienced a severe adverse event, which can directly be attributed to specific effects (e.g., long QT syndrome) observed with other menin inhibitors can participate in the study if they fulfill the inclusion criteria. Diagnosis: KMT2A-r, NPM1-m, or NUP98-r acute leukemia in first or greater relapse or refractory to standard (re-) induction treatment (including HSCT). Eligible patients also must fulfill one of the following conditions: First or subsequent relapse: a) Bone marrow relapse is defined as: i) a single bone marrow sample or bone biopsy showing 5% leukemic blasts by local morphology b) Patients with combined extramedullary and bone marrow relapse (defined as above) are eligible. c) d) Patients with asymptomatic CNS3 disease are eligible if they do not have isolated CNS3 extramedullary relapse, see for definition section 7.8. Eligible patients also must fulfill one of the following conditions: Refractory disease/induction failure: a) AML: The bone marrow contains 5% leukemic blasts by local morphology at the end of 2 cycles of induction therapy. ALL/MPAL/AUL: The bone marrow contains 5% leukemic blasts by local morphology MFC at the end of induction and consolidation Enrollment APAL2020SC trial (US and Canada only): Patients in the US and Canada must have enrolled in the APAL2020SC trial prior to enrollment in the APAL2020K trial. Performance Status: Patients must have a performance status corresponding to ECOG scores of 0, 1 or 2 (50% Lansky or Karnofsky score). Use ECOG for adult patients (18 to 21 years), Karnofsky for patients 16 to 18 years of age, and Lansky for patients < 16 years of age. Patients who are unable to walk because of paralysis, but who are up in a wheelchair, will be considered ambulatory for the purpose of assessing the performance score. Adequate Organ Function: a) Renal Function Defined as: creatinine clearance (CrCl) 60 mL/min (as measured by a nuclear glomerular filtration rate [GFR] scan or calculated by the Schwartz formula (APPENDIX III The Schwartz formula) and normalized to a body surface area of 1.73 m2)[71]. b) Liver Function Defined as: Direct bilirubin < 3 x ULN and SGPT (ALT) 5 x ULN. If liver abnormality is due to radiographically identifiable leukemia infiltrate, the patient will remain eligible. c) Cardiac function defined as: Pre-treatment left ventricular function on echocardiography: FS 25% or EF 40%, and no signs of congestive heart failure within 4 weeks before start of screening. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. a) Cytotoxic chemotherapy: Must not have received within 14 days or within 5 drug half-lives (whichever is longer), of entry onto this study, except for hydroxyurea or corticosteroids. Use of steroids and hydroxyurea for other purposes such as differentiation syndrome, or to premedication to prevent allergic reaction or during anesthesia is allowed. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. b) Intrathecal cytotoxic therapy: No washout or waiting period is required for patients having received any combination of intrathecal cytarabine, methotrexate, and/or hydrocortisone. Prior Therapy: Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior anti-cancer Therapy (excluding Grade 2 toxicities that are not considered a safety risk or medically significant toxicity deemed irreversible by the Investigator) and must meet the following minimum duration from prior anti-cancer directed therapy prior to enrollment. c) Antibodies: 21 days must have elapsed from infusion of last dose of an antibody-drug conjugate. For unmodified antibodies or T cell engaging antibodies, 2 half-lives must have elapsed before enrollment. Any toxicity related to prior antibody therapy must be recovered back to baseline. Informed Consent: Written, signed and dated informed consent and pediatric assent (if applicable) according to local law and legislation should be collected before start of any study procedures Female patients of childbearing potential must have a negative urine or serum pregnancy test confirmed prior to enrollment.

Exclusion criteria

Patients who in the opinion of the investigator may not be able to comply with the study requirements of the study.
Patients with known prior allergy to any of the medications used in protocol therapy.
Patients with documented active, uncontrolled infection at the time of study entry.
Active/uncontrolled known human immunodeficiency virus (HIV) infection, HBV and HCV. Note: HIV testing does not need to be conducted at screening unless it is required per local guidelines or institutional standard.
Post menarche female patients with positive pregnancy test, and a lactating female patient.
Patient has a pre-existing disorder predisposing the patient to a serious or life-threatening infection (e.g., cystic fibrosis, congenital or acquired immunodeficiency, bleeding disorder, or cytopenia not related to the leukemia or its treatment).
Patients must not be receiving other investigational medications (defined as medicinal products not yet approved for any indications, including alternative/herbal therapies) within 30 days of first dose of study drug or while on study.
Significant congenital cardiovascular disease including, but not limited to conditions such as long QT syndrome, fundamental uncorrected cardiac defect (e.g., coarctation of the aorta) that poses a significant risk to the patient (ventricular septal defect or atrial septal defect are considered non-significant).
Underlying medical condition that, in the Principal Investigators opinion, will make the administration of study treatment hazardous or obscure the interpretation of toxicity determination or adverse events (AEs).
For fluadarabine and cytarabine: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
Recent live vaccinations for at least 6 months.
Patients with Down syndrome.
Patients with isolated extramedullary disease (EMD) are not eligible. EMD relapse is defined as biopsy proven extramedullary disease without bone marrow disease after documented CR following initial therapy.
Patients with isolated CNS relapse are not eligible, as well as symptomatic CNS3 disease.
Patients with acute promyelocytic leukemia (APL) or juvenile myelomonocytic leukemia (JMML).
Patients with malabsorption syndrome or any other condition that precludes enteral administration of a menin inhibitor.
Concommittant Therapy: Gastric pH has great influence on absorption of ziftomenib; therefore, the use of proton pump inhibitors is prohibited, if necessary H2 Blockers may provide an alternative treatment option (for details see chapter 1.6 drug-drug interactions)
Patients who are currently receiving another investigational drug.
Patients with any known congenital bone marrow failure syndrome.

Calendar

(Last Update: 24/09/2026)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
02/12/2024	24/03/2025	13/10/2025	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
Not aported	Not aported	Not aported	Not aported	Not aported

Sponsor

Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie B.V. Netherlands

Heidelberglaan 25

Contact Person

TDC Secretary

+31889227272

TDCSecretary@prinsesmaximacentrum.nl

Monetary support: N/A

Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm Hospital Clínico San Carlos

C/ Doctor Martín Lagos, s/n - Ciudad Universitaria 28040 Madrid

ceic.hcsc@salud.madrid.org

917044160

Sites

not initialized (--/--/----)

Hospital Infantil Universitario Nino Jesus

Madrid

MADRID

Pediatric Oncology and Hematology

not initialized (--/--/----)

Hospital Universitari Vall D Hebron

Barcelona

BARCELONA

Pediatric Oncology and Hematology

Medication

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Active Principles: N/A

Orphan Experimental

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Active Principles: N/A

Orphan Experimental

Solu-Cortef Powder for Solution for Injection or Infusion 100 mg
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRATHECAL USE

ATC code: H02AB09 - HIDROCORTISONA
Active Principles: N/A

Experimental

Fludarabine phosphate 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

ATC code: L01BB05 - FLUDARABINA
Active Principles: N/A

Experimental

Cytarabine 20 mg/ml Solution for Injection/Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

ATC code: L01BC01 - CITARABINA
Active Principles: N/A

Experimental

Ziftomenib
CAPSULE, HARD
ORAL

-

Active Principles: N/A

Orphan Experimental

Cytarabine 20 mg/ml Solution for Injection/Infusion
SOLUTION FOR INJECTION/INFUSION
INTRAVENOUS

ATC code: L01BC01 - CITARABINA
Active Principles: N/A

Experimental

No results