Isatuximab en combinación con cemiplimab en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase I , Fase II	123
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2017-001431-39

Cod. Protocolo
TCD14906

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Cáncer

Título Científico
Estudio fase 1/2 para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de isatuximab en combinación con cemiplimab en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario

Justificación

El objetivo principal de este estudio fase 1/2, es evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de isatuximab en combinación con cemiplimab en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Aproximadamente entre 80 y 120 pacientes participarán en unos 20 centros a nivel mundial. El estudio se llevará a cabo en dos etapas: la parte de la Fase 1 (preinclusión) confirmatoria de la viabilidad de la combinación isatuximab/cemiplimab,y para seleccionar la dosis recomendada a usar en la Fase 2; y la parte de la Fase 2, que incluirá pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario al tratamiento que hayan recibido tratamiento previo con un fármaco inmunomodulador (IMiD) y un inhibidor del proteasoma (IP) y deben haber recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento; con tres brazos de tratamiento, con cemiplimab seguido de isatuximab o isatuximab en monoterapia, en administración por vía intravenosa, para evaluar respuesta al tratamiento y seguridad. La duración del estudio incluirá un periodo de selección de hasta 21 días; la duración de cada ciclo será de 28 días, y los pacientes continuarán el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del tratamiento; y un periodo de seguimiento posterior a los 60 y 90 días y continuación cada 3 meses desde el último tratamiento. Isatuximab es un anticuerpo monoclonal con actividad frente al antígeno de superficie humano CD38 en pacientes con mieloma múltiple, que ha mostrado respuesta clínica en monoterapia (como agente solo), y efecto reforzado en combinación con inmunomoduladores, por lo que la combinación terapéutica de isatuximab y cemiplimab (anticuerpo anti-PD1 actualmente en desarrollo clínico) puede ofrecer otra opción de tratamiento para una enfermedad con necesidades médicas aun no cubiertas.

Objetivo Principal

- Determinar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de isatuximab (SAR650984) y cemiplimab (REGN2810).
- Comparar la tasa de respuesta global de la combinación de isatuximab y cemiplimab frente a isatuximab en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple en recidiva/refractario al tratamiento (MMRR) según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) (fase 2 solamente).

Variables de Evaluación Primaria

1 - Toxicidades limitantes de la dosis (DLT) Los DLT están siguiendo los eventos adversos en el ciclo 1 a menos que se deba a una progresión de la enfermedad o una causa obviamente no relacionada: neutropenia de grado (G) 4> 7 días; G 3 a 4 neutropenia con fiebre o infección documentada; G 3 a 4 trombocitopenia con hemorragia que requiere intervención; G 4 AE no hematológico; G >=2 uveitis; G 3 AE no hematológico> 3 días a pesar de la atención de apoyo (con excepciones definidas); Retraso en el inicio del segundo ciclo de más de 14 días para anormalidades de laboratorio relacionadas / acontecimientos adversos 2 - Acontecimientos adversos (AE) y cambios en pruebas de laboratorio y signos vitales Número de pacientes con AE y cambios en las pruebas de laboratorio y los signos vitales según el Instituto Nacional del Cáncer - Criterios comunes de toxicidad (NCI-CTC) versión 4.03 Escalado de grado 3 - Tasa de respuesta global (TRG) TRG: se define como la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) (incluida la respuesta completa estricta [RCe]), la RPMB (muy buena respuesta parcial) y la RP (respuesta parcial) evaluadas por los investigadores mediante los criterios de respuesta del IMWG.

Momentos temporales de evaluación primaria

1 - hasta 4 semanas
2 - Hasta 90 días después de la última administración del tratamiento del estudio para AE relacionado en curso, AE grave en curso y nuevos AEs relacionados hasta la resolución o estabilización
3 - Hasta 6 meses desde el último paciente para el análisis de eficacia primaria, y hasta 12 meses desde el último paciente incluido (LPI) para el análisis final.

Objetivo Secundario

- Determinar las siguientes mediciones de la eficacia (fase 2 solamente): Tasa de beneficio clínico, Duración de la respuesta (DR), Tiempo hasta la respuesta (THR), Supervivencia libre de progresión (SLP), Supervivencia global (SG).
- Determinar el perfil farmacocinético de isatuximab y cemiplimab cuando se administran en combinación.
- Evaluar la inmunogenicidad de isatuximab y cemiplimab cuando se administran en combinación.

Variables de Evaluación Secundaria

1 - Tasa de beneficio clínico (TBC) Se define como la proporción de pacientes con RC (incluida la respuesta completa estricta [RCe]), la RPMB y la RP 2 - Duración de la respuesta (DR), DR se define como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta (>=PR) que se confirma posteriormente hasta la fecha de la primera progresión confirmada de la enfermedad o la muerte, lo que ocurra primero 3 - Tiempo hasta la respuesta (THR), THR se define como el tiempo desde la primera administración del tratamiento del estudio hasta la primera respuesta (>=PR) que posteriormente se confirma 4 - Supervivencia libre de progresión (SLP) La SLP se define como el tiempo desde la primera administración del tratamiento del estudio hasta la fecha de la primera documentación de la enfermedad progresiva que se confirma posteriormente o la fecha de fallecimiento por cualquier causa. 5 - Supervivencia global (SG) Se define como el tiempo desde la primera administración del tratamiento del estudio hasta la muerte por cualquier causa 6 - Evaluación del parámetro PK: AUC parcial AUC es el área bajo la curva de concentración de fármaco versus tiempo 7 - Evaluación del parámetro PK: Cmax Cmáx es la concentración máxima de fármaco observada 8 - Anticuerpos contra isatuximab Se determinarán los niveles de anticuerpos anti isatuximab en muestras de plasma 9 - Anticuerpos contra cemiplimab Se determinarán los niveles de anticuerpos anti cemiplimab en muestras de suero

Momentos temporales de evaluación secundaria

1 a 4: hasta 6 meses desde el último paciente para el análisis de eficacia primaria, y hasta 12 meses a partir de LPI para el análisis final
5: hasta 12 meses a partir de LPI para el análisis final
6 y 7: hasta 4 semanas
8 y 9: hasta 12 meses a partir de LPI para el análisis final

Criterios de Inclusión

Los pacientes deben tener un diagnóstico conocido de mieloma múltiple con evidencias de enfermedad medible, según se define a continuación: - Proteína M en suero >=1 g/dl (>=0,5 g/dl en el caso de enfermedad de la IgA), Y/O - Proteína M en orina >= 200 mg/24 horas, O - En ausencia de proteína M medible, cadena ligera libre de inmunoglobulina en suero: >=10 mg/dl y una proporción anómala de cadenas ligeras libres / de inmunoglobulina en suero (<0,26 o >1,65). Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con un fármaco inmunomodulador (IMiD) (durante >=2 ciclos o >=2 meses de tratamiento) y un inhibidor del proteasoma (IP) (durante >=2 ciclos o >=2 meses de tratamiento). Los pacientes deben haber recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento (Nota: El tratamiento de inducción y trasplante de células madre ± mantenimiento se considerarán como una línea). Los pacientes deben haber alcanzado una RM o mejor con cualquier tratamiento contra el mieloma (es decir, la enfermedad primaria refractaria al tratamiento no es apta).

Criterios de Exclusión

- Exposición previa a isatuximab o participación en estudios clínicos participados con isatuximab. - Exposición previa a cualquier agente (aprobado o en investigación) que bloquee la vía PD-1 / PD-L1. - Evidencia de otras enfermedades / afecciones relacionadas con el sistema inmune. - Antecedentes de neumonitis no infecciosa que ha requerido tratamiento con corticoesteroides, o neumonitis actual. Antecedentes de radioterapia torácica. - Haber recibido una vacuna con virus vivo en los 30 días previos al inicio del tratamiento programado. Está permitida la vacuna antigripal estacional que no contenga el virus vivo. - Haber recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) alogénico. - Tratamiento previo con idelalisib (un inhibidor de PI3K), - Estado funcional (EF) según el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) >2. - Poca reserva de médula ósea. - Función disminuida de algún órgano.

Calendario

(Última actualización: 19/02/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
10/07/2018	23/07/2018	16/08/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
21/03/2019	No aportado	No aportado	11/11/2020	05/04/2023

Promotor

Sanofi-aventis recherche & développement Francia

82 Avenue Raspail 94250 Gentilly

Contact Person

Unidad Estudios Clínicos

93 485 94 00

ES-unidadestudiosclinicos@sanofi.com

Monetary support: Sanofi-aventis recherche & developpement

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Centros

Cerrado (29/07/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Hematología

Cerrado (13/07/2021)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (25/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

ICO / Hematología

Cerrado (27/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (08/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Hematología

Cerrado (29/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematología

Medicamentos

cemiplimab
Concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: cemiplimab|

Experimental

isatuximab
Concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: isatuximab|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

Isatuximab in Combination with Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase I , Phase II	123
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2017-001431-39

Protocol Code
TCD14906

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Cancer

Scientific Title
A Phase 1/2 study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of isatuximab in combination with cemiplimab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Rationale

The primary endpoint for this phase I/II study is the safety, pharmacokinetics and efficacy evaluation of isatuximab in combination with cemiplimab, in relapsed refractory multiple myeloma patients. Approximately between 80 and 120 patients will participate within 20 sites worldwide. The study will take place in two parts: the Phase 1 part is to confirm the feasibility of the isatuximab/cemiplimab combination, and to select the most convenient dose to be used in the phase 2; and the Phase 2 part, that will include relapsed or refractory multiple myeloma patients that have received prior treatment with an immunomodulatory drug (IMiD) and a proteasome inhibitor (PI) and must have received at least 3 prior lines of therapy; with three treatment arms, with cemiplimab first followed by isatuximab or isatuximab as monotherapy, administered by intravenous route, to evaluate treatment response and safety. The duration of the study period will include a period for screening of up to 21 days; each cycle duration will be 28 days, and patients will continue treatment until disease progression or study drug withdrawal; and a post-treatment follow up period at 60 and 90 days and further follow up every 3 months after last dose. Isatuximab is a monoclonal antibody with activity on human surface antigen CD38 in multiple myeloma patients, that has shown clinical response in monotherapy (as single agent), and an enhanced effect by combination with immunomodulators, so the combination therapy of isatuximab and cemiplimab (an anti-PD1 antibody currently in clinical development) may provide another option for the treatment of a disease with unmet medical needs.

Main Objective

-To evaluate the safety and tolerability of the combination of Isatuximab (also known as SAR650984) and cemiplimab (also known as REGN2810) in patients with relapse/refractory multiple myeloma.
-To compare the overall response of the combination of Isatuximab and cemiplimab versus isatuximab alone in patients with RRMM based on International Myeloma Working Group (IMWG) criteria.

Primary Endpoints

1 - Dose Limiting Toxicities (DLTs) DLTs are following AEs in Cycle 1 unless due to disease progression or an obviously unrelated cause: Grade (G) 4 neutropenia >7 days; G 3 to 4 neutropenia with fever or documented infection; G 3 to 4 thrombocytopenia with bleeding requiring intervention; G 4 non hematological AE; G >=2 uveitis; G 3 non-hematological AE >3 days despite supportive care (with defined exceptions); Delay in initiation of the 2nd cycle >14 days for related laboratory abnormalities/AEs 2 - Adverse events (AEs) and changes in laboratory tests and vital signs Number of patients with AEs and changes in laboratory tests and vital signs according to the National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.03 Grade scaling 3 - Overall Response Rate (ORR) ORR is defined as the proportion of patients with complete response (CR) (including sCR [stringent complete response]), very good partial response (VGPR) and partial response (PR)

Temporary moments of secondary assessment

1 - Up to 4 weeks
2 - Up to 90 days following the last administration of study treatment for ongoing related AE, ongoing serious AE and new related AE until resolution or stabilization
3 - Up to 6 months from last patient in for primary efficacy analysis, and up to 12 months from last patient in (LPI) for the final analysis

Secondary Objective

-To evaluate the efficacy as assessed by clinical benefit rate (CBR), duration of response (DOR), time to response (TTR), progression free survival (PFS), and overall survival (OS).
-To assess the pharmacokinetics (PK) of Isatuximab and cemiplimab when given in combination.
-To assess the immunogenicity of isatuximab and cemiplimab when given in combination.

Secondary Endpoints

1 - Clinical Benefit Rate (CBR) CBR is defined as the proportion of patients with CR (including sCR), VGPR, PR and minimalresponse (MR) 2 - Duration of Response (DOR) DOR is defined as the time from the date of the first response (>=PR) that is subsequently confirmed to the date of first confirmed disease progression or death, whichever happens first 3 - Time to Response (TTR) TTR is defined as time from first study treatment administration to first response (>=PR) that is subsequently confirmed 4 - Progression Free Survival (PFS) PFS is defined as time from the first study treatment administration to the date of first documentation of progressive disease that is subsequently confirmed or the date of death from any cause 5 - Overall Survival (OS) OS defined as the time from the first study treatment administration to death from any cause 6 - Assessment of PK parameter: partial AUC AUC is area under the drug concentration versus time curve 7 - Assessment of PK parameter: Cmax Cmax is maximum drug concentration observed 8 - Antibodies to isatuximab Levels of anti isatuximab antibodies in plasma samples will be determined 9 - Antibodies to cemiplimab Levels of anti cemiplimab antibodies in serum samples will be determined

Temporary moments of secondary assessment

1 to 4: Up to 6 months from last patient in for primary efficacy analysis, and up to 12 months from LPI for the final analysis
5: Up to 12 months from LPI for the final analysis
6 and 7: Up to 4 weeks
8 and 9: Up to 12 months from LPI for the final analysis

Inclusion criteria

- Patients must have a known diagnosis of multiple myeloma with evidence of measurable disease, as defined below: -> Serum M-protein >=1 g/dL (>=0.5 g/dL in case of IgA disease), AND/OR -> Urine M-protein >=200 mg/24 hours, OR -> In the absence of measurable m-protein, serum immunoglobulin free light chain >=10 mg/dL, and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda free light chain ratio (<0.26 or >1.65). - Patients must have received prior treatment with an IMiD (for >=2 cycles or >=2 months of treatment) and a proteasome inhibitor (for >=2 cycles or >=2 months of treatment). - Patients must have received at least 3 prior lines of therapy (Note: Induction therapy and stem cell transplant ± maintenance will be considered as one line) - Patient must have achieved MR or better with any anti-myeloma therapy (ie, primary refractory disease is not eligible).

Exclusion criteria

- Prior exposure to isatuximab or participated clinical studies with isatuximab. - Prior exposure to any agent (approved or investigational) that blocks the PD-1/PD-L1 pathway. - Evidence of other immune related disease /conditions. - History of non-infectious pneumonitis requiring steroids or current pneumonitis; history of the thoracic radiation. - Has received a live-virus vaccination within 30 days of planned treatment start. Seasonal flu vaccines that do not contain live virus are permitted. - Has allogenic haemopoietic stem cell (HSC) transplant. - Prior treatment with idelalisib (a PI3K inhibitor). - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) >2. - Poor

bone marrow reserve. - Poor organ function.

Calendar

(Last Update: 19/02/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
10/07/2018	23/07/2018	16/08/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
21/03/2019	Not aported	Not aported	11/11/2020	05/04/2023

Sponsor

Sanofi-aventis recherche & développement Francia

82 Avenue Raspail 94250 Gentilly

Contact Person

Unidad Estudios Clínicos

93 485 94 00

ES-unidadestudiosclinicos@sanofi.com

Monetary support: Sanofi-aventis recherche & developpement

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Sites

Closed (29/07/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Hematología

Closed (13/07/2021)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Closed (25/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

ICO / Hematología

Closed (27/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Closed (08/06/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Hematología

Closed (29/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematología

Medication

cemiplimab
Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: cemiplimab|

Experimental

isatuximab
Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: isatuximab|

Orphan **Experimental**

Has results