Estudio de fase II de la eficacia y seguridad de MBG453 en combinación con fármacos hipometilantes en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo intermedio, alto o muy alto según los criterios del IPSS-R

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 II	120
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2018-004479-11

Cod. Protocolo
CMBG453B12201

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

Enfermedad investigada
Síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio, alto o muy alto

Título Científico
Estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de MBG453 intravenoso en combinación con fármacos hipometilantes en pacientes adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo intermedio, alto o muy alto según los criterios del IPSS-R.

Justificación

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades hematopoyéticas que están asociadas a una función alterada de la médula ósea, hematopoyesis ineficaz, número elevado de blastos en médula ósea y citopenias persistentes en sangre periférica.
La remisión completa con agentes hipometilantes (HMA) en pacientes con SMD de riesgo intermedio, alto y muy alto suele ser infrecuente y transitoria, y el pronóstico sigue siendo malo para estos pacientes. Cuando el tratamiento estándar basado en HMA falla en estos pacientes, las opciones de tratamiento en segunda línea son limitadas.
El anticuerpo monoclonal anti-TIM-3 MBG453 es un nuevo inhibidor de punto de control inmunitario con actividad prometedora en LMA y SMD. El propósito de este estudio es evaluar los efectos clínicos de MBG453 en combinación con fármacos hipometilantes (azacitidina o decitabina) en pacientes adultos con SMD de riesgo intermedio, alto o muy alto según los criterios del IPSS-R. El objetivo del ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo es determinar la eficacia de la adición de MBG453 al tratamiento de referencia actual en las variables principales de eficacia (remisión completa y supervivencia libre de progresión). El diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo minimiza el riesgo de sesgo introducido por las evaluaciones de eficacia, seguridad y los resultados reportados por el paciente.

Objetivo Principal

- Determinar si MBG453 en combinación con la terapia estándar con fármacos hipometilantes (HMA) mejora la remisión completa de los pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto de SMD.
- Determinar si MBG453 en combinación con la terapia estándar con HMA mejora la SLPen pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto de SMD.

Variables de Evaluación Primaria

- Remisión completa (RC) según el International Working Group (IWG) para el SMD (sección del protocolo 8.3) según la evaluación del investigador (sección del protocolo 12.4.1.1)
- PFS se define como el tiempo desde la randomización hasta la progresión de la enfermedad (incluyendo la transformación a leucemia aguda según la clasificación de 2016 de la OMS), recidiva a partir de RC según IWG-SMD (sección del protocolo 8.3) o muerte debida a ninguna causa, lo que ocurra primero, según la evaluación del investigador (sección del protocolo 12.4.1.2)

Momentos temporales de evaluación primaria

Las evaluaciones de médula ósea se realizarán en la selección en C4D1, C7D1, C10D1 y C13D1 y las evaluaciones de hematología en D1, D8 y D22 de cada ciclo hasta el fin de tratamiento. Después de C13D1, las evaluaciones de médula ósea se realizarán cada 6 ciclos (C19D1, C25D1, etc.) y las evaluaciones de hematología cada 2 meses. Si está clínicamente indicado, en cualquier momento durante el estudio.
El análisis de la tasa de RC a los 18 meses después del primer paciente aleatorizado. Análisis intermedio de SLP a los 28 meses y el análisis final hasta 20 m después de la primera visita del último paciente

Objetivo Secundario

- Evaluar la supervivencia global en cada grupo de tratamiento.
- Evaluar la supervivencia libre de eventos (EFS-Event Free Survival) en cada brazo del tratamiento. - Evaluar la

supervivencia libre de leucemia en cada tratamiento.
- Evaluar la tasa de respuestas en cada grupo de tratamiento.
- Evaluar la duración de la remisión completa en cada grupo de tratamiento.
- Evaluar el tiempo hasta la remisión completa en cada grupo de tratamiento.
- Evaluar la mejora en la independencia transfusional de RBC/plaquetas en cada grupo de tratamiento.
- Evaluar el perfil de seguridad de MBG453 administrado en combinación con HMA.
- Caracterizar la farmacocinética de MBG453 administrado en combinación con HMA.
- Evaluar la inmunogenicidad de MBG453 administrado en combinación con HMA.

Variables de Evaluación Secundaria

1. Supervivencia global: Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte debido a cualquier causa 2. Supervivencia libre de eventos (EFS): Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta remisión completa (RC) durante los primeros 6 meses, recidiva de una remisión completa o fallecimiento por cualquier causa, aquello que ocurra primero. RC y recidiva de una remisión completa se han definido según los criterios de SMD del IWG según evaluación del investigador. 3. Supervivencia libre de leucemia: Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta >/= 20% de meloblastos en médula ósea/ sangre periférica (según clasificación de 2016 de la OMS) o diagnostico de leucemia aguda extramedular o muerto por cualquier causa. 4. Porcentage de RC/RCm/RP según el IWG-SMD evaluadas por el investigador y según IH según IWG-SMD. 5. Duración del RC: Tiempo transcurrido desde la primera RC documentada hasta la fecha de recidiva desde la RC o muerte debida a cualquier causa, lo que ocurra primero. 6. Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera RC documentada 7. Número y porcentaje de sujetos que son independientes de la transfusión y la duración de la independencia de transfusión (Sección 8.3) después de la aleatorización según IWG-MDS 8. Incidencia y severidad de EA y SAE, cambios en los valores de laboratorio y signos vitales, incidencia de anomalías notables en el ECG 9. Concentraciones séricas y parámetros farmacocinéticos para MBG453. 10. Prevalencia de anticuerpos antimedicamento (ADA) en la visita basal e incidencia de ADA en el tratamiento.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. A los 28 meses después del primer paciente aleatorizado o como máximo 4 años después de aleatorización del primer paciente.
2. Hasta 4 años después de LPLV
3. Hasta 4 años después de LPLV
4. 7 meses después del LPLV
5. Hasta 4 años después de LPLV
6. 7 meses después del LPLV
7. Hasta 4 años después de la último paciente aleatorizado
8. Hasta 4 años después de la último paciente aleatorizado
9. En el día 8 de cada ciclo (1 ciclo = 28 d) hasta el ciclo 6 y en el día 8 de los ciclos 9, 12, 18 y 24, y hasta 150 días del período de seguimiento de seguridad
10. Hasta 4 años después de LPLV

Criterios de Inclusión

1. Se deberá obtener el consentimiento informado firmado antes de la participación en el estudio. 2. Edad >/=18 años en la fecha de firma del formulario de consentimiento informado (FCI). 3. Diagnóstico morfológico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) basado en la clasificación de 2016 de la OMS (Arber et al., 2016) con una de las siguientes categorías de riesgo del Índice Pronóstico Internacional (IPSS-R) evaluadas por el investigador - Muy alto (>6 puntos) - Alto (>4,5-6 puntos) - Intermedio (>3-4,5 puntos): un paciente que se considere que está en la

categoría de riesgo intermedio únicamente podrá participar en caso de presentar un nivel de blastos en la médula ósea >/=5 %. 4. No elegible en el momento de la selección, para quimioterapia intensiva según el investigador, basado en la práctica médica habitual local y práctica del centro para decisiones de tratamiento. 5. No elegible en el momento de la selección, para trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), según el investigador, basado en la práctica médica habitual local y práctica del centro para decisiones de tratamiento. 6. Estado funcional del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG) de 0, 1 o 2. Refiérase al protocolo para la lista completa de criterios de inclusión.

Criterios de Exclusión

1. Exposición previa a terapia dirigida a TIM-3 en algún momento. Terapia previa con inhibidores de puntos de control inmunitario (p. ej., anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2); las vacunas contra el cáncer están permitidas excepto si el fármaco se ha administrado dentro de los 4 meses antes de la aleatorización. 2. Tratamiento previo de primera linea para síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio, alto o muy alto (según el IPSS-R) con quimioterapia o cualquier otros fármacos antineoplásicos incluida la lenalidomida y los HMA como la decitabina o la azacitidina. 3. Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a cualquier principio de los tratamientos del estudio (azacitidina, decitabina o MGB453) o o sus excipientes, o anticuerpos monoclonales (AM). 4. Actualmente usando o usado durante los 14 días anteriores a la aleatorización, de terapia sistémica con esteroides (>10 mg/día de prednisona o equivalente) o cualquier terapia inmunosupresora. Se permite el uso de esteroides tópicos, inhalados, nasales u oftalmológicos. Terapia de sustitución; se permite el uso de esteroides administrados en caso de transfusión, no se consideran una forma de tratamiento sistémico. 5. Tratamiento en investigación para SMD recibido durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización. En caso de un inhibidor de puntos de control inmunitario: es necesario un periodo mínimo de 4 meses antes de la aleatorización para permitir la inclusión. 6. Enfermedad autoinmune activa que requiera terapia sistémica (p. ej., corticosteroides). 7. Vacuna viva administrada durante los 30 días anteriores a la aleatorización. Refiérase al protocolo para la lista completa de criterios de inclusión.

Calendario

(Última actualización: 18/07/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
30/05/2019	20/06/2019	16/10/2019	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
14/07/2020	15/07/2024	15/07/2024	No aportado	No aportado

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Trial Monitoring Organization (TMo)

34 93 3064464

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Provincial de Málaga

Avda. Carlos Haya, s/n Pabellón A 7ª Planta 29010 Málaga

eticainvestiga.hch.sspa@juntadeandalucia.es

951291977

Centros

Cerrado (15/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematología

Cerrado (15/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

Cerrado (15/07/2024)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medicamentos

MBG453

Concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: Not yet defined|

Experimental

Tiene resultados

A Phase II efficacy and safety study of MBG453 in combination with hypomethylating agents in subjects with IPSS-R intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS).

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 II	120
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2018-004479-11

Protocol Code
CMBG453B12201

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

Investigated Disease
intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome

Scientific Title
A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II multi-center study of intravenous MBG453 added to hypomethylating agents in adult subjects with intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R criteria

Rationale

Myelodysplastic syndromes (SMD) correspond to a heterogeneous group of hematopoietic diseases that are associated with impaired bone marrow function, ineffective hematopoiesis, elevated bone marrow blasts and persistent peripheral blood cytopenias.
Complete remission with Hipomethylating Agents (HMAs) in patients with intermediate, high, and very high risk MDS is usually infrequent and transient, and prognosis remains poor for these patients. When standard of care based on HMA fails in these patients, treatment options in second line are limited. The anti-TIM-3 monoclonal antibody MBG453 is a novel checkpoint inhibitor with promising activity in AML and MDS. The purpose of the current study is to assess clinical effects of MBG453 in combination with HMA (azacitidine or decitabine) in adult subjects with IPSS-R intermediate, high, very high risk MDS. The justification for a double blind randomized placebo-controlled trial is to determine the efficacy of adding MBG453 to the current standard of care on the primary efficacy endpoints (complete remission and progression free survival). The randomized, double-blind placebo-controlled design minimizes the risk of bias introduced by assessments of efficacy, safety and patient report outcomes.

Main Objective

- To determine if MBG453 combined with standard HMA therapy improves complete remission in subjects with intermediate, high, or very high risk MDS
- To determine if MBG453 combined with standard HMA therapy improves PFS in subjects with intermediate, high or very high risk MDS

Primary Endpoints

- Complete remission(CR) rate according to International Working Group (IWG) for MDS (protocol section 8.3) as per investigator assessment (protocol section 12.4.1.1)
- PFS is defined as time from randomization to disease progression (including transformation to acute leukemia per WHO 2016 classification), relapse from CR according to IWG-MDS (protocol section 8.3) or death due to any cause, whichever occurs first, as per investigator assessment (protocol section 12.4.1.2)

Temporary moments of secondary assessment

Response assessments based on bone marrow assessments at C4D1, C7D1, C10D1, and C13D1 and hematology assessments at D1, D8 and D22 of each cycle until end of treatment. After C13D1, bone marrow assessments done every 6 cycles (C19D1, C25D1, etc.) and hematology assessments every 2 months. If clinically indicated done at any time during the study.
CR rate analysis at 18 months after first patient randomized. PFS Interim analysis at 28 months and final PFS analysis up to 20 m after last subject first visit.

Secondary Objective

- To assess Overall Survival in each treatment arm
- To assess EFS in each treatment arm
- To assess Leukemia-free survival in each treatment
- To assess responses rate in each treatment arm
- To assess duration of complete remission in each treatment arm
- To assess time to complete remission in each treatment arm.

- To assess the improvement in RBC/platelets transfusion independence in each treatment arm.
- To assess the safety profile of MBG453 when given in combination with HMA
- To characterize the pharmacokinetics of MBG453 when given in combination with HMA
- To evaluate immunogenicity of MBG453 when given in combination of HMA

Secondary Endpoints

1. Overall survival: Time from randomization to death due to any cause 2. EFS: Time from randomization to lack of reaching CR within the first 6 months, relapse from CR or death due to any cause, whichever occurs first. CR and relapse from CR are defined according to International Working Group (IWG) for MDS as per investigator assessment. 3. Leukemia-free survival: Time from randomization to >/= 20% myeloblasts in bone-marrow/peripheral blood (per WHO 2016 classification) or diagnosis of extramedullary acute leukemia or death due to any cause 4. Percentage of CR/mCR/PR according to IWG-MDS as per investigator assessment and HI according to IWG-MDS 5. Duration of CR: Time from the date of the first documented CR to the date of relapse from CR or death due to any cause, whichever occurs first 6. Time from randomization to the first documented CR 7. Number and percent of subjects who are transfusion independent and duration of transfusion independence (Section 8.3) after randomization as per IWG-MDS 8. Incidence and severity of AEs and SAEs, changes in laboratory values and vital signs, incidence of notable ECG abnormalities 9. Serum concentrations and pharmacokinetic parameters for MBG453 10. Anti-drug Antibody (ADA) prevalence at baseline and ADA incidence on treatment

Temporary moments of secondary assessment

1. At 28 months after first patient randomized or at the latest 4 years after the first patient randomized
2. up to 4 y after LPLV
3. up to 4 y after LPLV
4. 7 months after LPLV
5. up to 4 y after LPLV
6. 7 months after LPLV
7. up to 4 y after last randomized patient
8. up to 4 y after last randomized patient
9. at Day 8 of each cycle (1 cycle = 28 d) until cycle 6 and at day 8 of cycles 9, 12, 18 and 24, and up to 150 day of the safety follow-up period
10. up to 4 y after LPLV

Inclusion criteria

1. Signed informed consent must be obtained prior to participation in the study. 2. Age >/= 18 years at the date of signing the informed consent form (ICF). 3. Morphologically confirmed diagnosis of a myelodysplastic syndrome (MDS) based on 2016 WHO classification (Arber et al 2016) by investigator assessment with one of the following Prognostic Risk Categories, based on the International Prognostic Scoring System (IPSS-R): • Very high (> 6 points) • High (> 4.5-6 points) • Intermediate (> 3-4.5 points): a subject determined to be in the Intermediate Prognostic Risk Category is only allowable in the setting of >/= 5% bone marrow blast 4. Not eligible at the time of screening, for intensive chemotherapy according to the investigator, based on local standard medical practice and institutional guidelines for treatment decisions. 5. Not eligible at the time of screening, for hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) according to the investigator, based on local standard medical practice and institutional guidelines for treatment decisions. 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1 or 2. Refer to protocol for complete list of inclusion criteria.

Exclusion criteria

1. Prior exposure to TIM-3 directed therapy at any time. Prior therapy with immune check point inhibitors (e.g. anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PDL1, or anti-PD-L2), cancer vaccines are allowed except if the drug was administered within 4 months prior to randomization. 2. Previous first-line treatment for intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndromes (based on IPSS-R) with chemotherapy or any other antineoplastic agents including lenalidomide and hypomethylating agent (HMAs) such as decitabine or azacitidine. 3. History of severe hypersensitivity reactions to any ingredient of the study treatment (azacitidine, decitabine or MGB453) or their excipients, or to monoclonal antibodies (mAbs). 4. Currently using or used within 14 days prior to randomization of systemic, steroid therapy (> 10 mg/day prednisone or equivalent) or any immunosuppressive therapy. Topical, inhaled, nasal, ophthalmic steroids are allowed. Replacement therapy, steroids given in the context of a transfusion are allowed and not considered a form of systemic treatment 5. Investigational treatment for MDS received within 4 weeks prior to randomization. In case of a checkpoint inhibitor: 4 months minimum prior to randomization interval is necessary to allow enrollment. 6. Active autoimmune disease requiring systemic therapy (e.g. corticosteroids). 7. Live vaccine administered within 30 days prior to randomization. Refer to protocol for complete list of exclusion criteria.

Calendar

(Last Update: 18/07/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
30/05/2019	20/06/2019	16/10/2019	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
14/07/2020	15/07/2024	15/07/2024	Not aported	Not aported

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Trial Monitoring Organization (TMo)

34 93 3064464

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Provincial de Málaga

Avda. Carlos Haya, s/n Pabellón A 7ª Planta 29010 Málaga

eticainvestiga.hch.sspa@juntadeandalucia.es

951291977

Sites

Closed (15/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Servicio de Hematología

Closed (15/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Servicio de Hematología

Closed (15/07/2024)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medication

MBG453

Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: Not yet defined|

Experimental

Has results