

A Proof-of Concept Study to Separately Study Talacotuzumab or Daratumumab in Low-Risk Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) patients

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase II	60

Information

Identifier

2016-003328-22

Investigated Disease

Myelodysplastic Syndromes (MDS)

Scientific Title

A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) who are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment

Summary

This is a multicenter, randomized (study drug assigned by chance), openlabel (participants and researchers are aware of the treatment participants are receiving) study to evaluate the safety and efficacy of talacotuzumab or daratumumab. Approximately 60 participants (30 to receive talacotuzumab and 30 to receive daratumumab) will be enrolled and then assigned randomly on a 1:1 basis to receive either talacotuzumab or daratumumab. The study consists of: a Screening Phase of up to 28 days during which participant eligibility will be reviewed and approved by the sponsor prior to randomization, a Treatment Phase that will extend from the first dose on Cycle 1 Day 1 until study drug discontinuation, and a Posttreatment Follow up Phase beginning once the participant discontinues talacotuzumab or daratumumab. Study drugs will continue to be administered until disease progression, lack of response, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, or study end. Safety will be monitored throughout the study.

Main Objective

The primary objective of the study is to evaluate the efficacy (transfusion independence [TI]) of talacotuzumab (JNJ-56022473) or daratumumab in transfusion-dependent subjects with low or intermediate-1 risk MDS whose disease

has relapsed during treatment with or is refractory to ESAs.

Primary Endpoints

The primary endpoint is 8-week RBC TI, defined as absence of RBC transfusion during any consecutive 56 days (8 weeks) post randomization.

Temporary moments of secondary assessment

6 months after the last subject is randomized

Secondary Objective

- To evaluate the safety of talacotuzumab or daratumumab in the study population
- To evaluate the clinical benefit of talacotuzumab and daratumumab in this study population through:
 - Time to TI and duration of TI
 - Rate of HI, CR, and PR
 - Overall survival (OS)
 - Progression to AML
- Rate and amount of supportive care, including transfusions and myeloid growth factors
- To characterize the PK of talacotuzumab and daratumumab in the study population
- To evaluate the immunogenicity of talacotuzumab and daratumumab in subjects with MDS

Secondary Endpoints

- 1.) Transfusion independence lasting 168 days (24 weeks)
- 2.) Time to TI
- 3.) Duration of TI
- 4.) Transfusions and myeloid growth factors usage
- 5.) HI (including HI-E, HI-P, HI-N), CR, PR and cytogenetic response per IWG 2006
- 6.) Overall survival
- 7.) Progression to AML

Temporary moments of secondary assessment

- 1.) 6 months after the last subject is randomized
- 2.) 6 months after the last subject is randomized
- 3.) 6 months after the last subject is randomized
- 4.) 6 months after the last subject is randomized
- 5.) 6 months after the last subject is randomized
- 6.) 12 months after the last subject is randomized
- 7.) 12 months after the last subject is randomized

Criteria of inclusion

1. 18 years of age
 2. MDS according to World Health Organization criteria confirmed by bone marrow aspirate and biopsy within 12 weeks prior to first dose. A local laboratory report from this diagnostic bone marrow aspirate and biopsy must be approved by the sponsor.
 3. IPSS low risk or intermediate-1 risk MDS
 4. RBC transfusion dependent
-

- Received at least 4 units of RBCs over any 8 consecutive weeks during the 16 weeks prior to randomization-
Pretransfusion Hb must have been ≥ 9.0 g/dL

Source documentation for transfusions verified by the sponsor.

5. Relapsed/refractory to ESA treatment; the sponsor must verify this diagnosis as defined by meeting any of the criteria below:

- Received at least 8 weeks of treatment with a minimum weekly dose of epoetin alfa 40,000 U, epoetin beta 30,000 U or darbepoetin alfa 150 mcg (or equivalent

agent/dose) without having achieved a Hb rise ≥ 1.5 g/dL or decreased RBC transfusion requirement by at least 4 units over 8 weeks

- Transfusion dependence or reduction in Hb by ≥ 1.5 g/dL after hematologic improvement, in the absence of another explanation;

- Endogenous serum EPO level >500 mU/mL

Source documentation for failure of ESA treatment verified by the sponsor

6. Adequate iron stores, defined as transferrin saturation greater than 20% and serum ferritin greater than 400 ng/mL, measured within the screening period, or adequate iron stores as demonstrated by recent (within 12 weeks prior to first dose) bone marrow examination with iron stain.

7. ECOG performance status 0, 1 or 2 8. Hematology laboratory test values within the following limits:

- ANC $\geq 1.0 \times 10$ to the 9th/L (ie, $\geq 1,000/\text{mm}^3$) independent of growth factor support. For the screening ANC to be considered growth factor independent, a 7-day period after stopping the growth factor should be observed, or 7 half-lives of growth factor used, whichever is longer.

- Platelets $\geq 50 \times 10$ to the 9th/L independent of platelet transfusion support. For the screening platelets to be considered independent of platelet transfusion support, platelet count must be stable for 3-4 days after the transfusion.

9. Biochemical laboratory test values must be within the following limits:

- Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 times the upper limit of normal (x ULN)

- Creatinine clearance >40 mL/min

- Total bilirubin $\leq 3.0 \times$ ULN, except for subjects with Gilbert syndrome

10. Women of childbearing potential and men who are sexually active must be practicing highly effective method of contraception (failure rate of $<1\%$ per year when used consistently and correctly) during and after the study. Contraceptive use by men or women should be consistent with local regulations regarding the use of contraceptive methods for subject participating in clinical studies. Men must agree to not father a child or donate sperm during and after the study. Women must agree not to donate eggs (ova, oocytes) for the purpose of assisted reproduction. For females and males, these restrictions apply for at least 3 months after the last dose of study drug.

11. A woman of childbearing potential must have a negative highly sensitive serum (B-human chorionic gonadotropin [B-hCG]) or urine pregnancy test at Screening.

12. Each subject (or their legally acceptable representative) must sign an informed consent form (ICF) indicating that he or she understands the purpose of and procedures required for the study and are willing to participate in the study. Subject must be willing and able to adhere to the prohibitions and restrictions specified in this protocol.

Criteria of exclusion

1. Known allergies, hypersensitivity, or intolerance to talacotuzumab and daratumumab or their excipients

2. Received any chemotherapy, immunomodulatory or immunosuppressive therapy, corticosteroids (>30 mg/day prednisone or equivalent) within 28 days prior to randomization

3. Received other treatments for MDS within 28 days prior to first dose (eg, azacitidine, decitabine, lenalidomide, ESA (8 weeks for long-acting ESAs)

4. History of hematopoietic stem cell transplant

5. Del (5q) karyotype unless treatment with lenalidomide has failed. Failure is defined as either: 1) having received at least 3 months of lenalidomide treatment without RBC

transfusion benefit (IWG 2006); 2) progression or relapse after hematologic improvement with lenalidomide (IWG 2006); 3) discontinuation of lenalidomide due to toxicity; or 4) unable to receive lenalidomide due to a contraindication. Source documentation for lenalidomide treatment failure must be verified by the sponsor.

6. Anemia attributed to factors other than MDS (including hemolysis, chronic renal failure, hepatitis, gastrointestinal bleeding)

7. Major surgery within 4 weeks prior to first dose (excludes the placement of a vascular access device and other minor surgical procedures)
8. Active malignancy other than MDS \geq 3 years before first dose, except:
 - Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without current evidence of disease
 - Adequately treated cervical carcinoma in situ without current evidence of disease
9. Clinically significant cardiovascular disease including:
 - myocardial infarction within 6 months of screening
 - unstable or uncontrolled disease/condition related to or affecting cardiac function (eg, unstable angina, cardiac disease meeting New York Heart Association Class 3-4 definition)
 - uncontrolled or symptomatic cardiac arrhythmias
 - screening 12-lead ECG showing a baseline corrected QT interval (QTc) $>$ 470 msec
10. Known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) $<$ 50% of predicted normal
11. Known moderate or severe persistent asthma within the past 2 years or uncontrolled asthma of any classification. Note that subjects who currently have controlled intermittent asthma or controlled mild persistent asthma are allowed to participate in the study.
12. Uncontrolled active systemic infection requiring IV antibiotics
13. Known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection
14. Active systemic hepatitis infection requiring treatment or other clinically active liver disease
15. Females who are pregnant or are breastfeeding
16. Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator's opinion, could compromise the subject's safety, or put the study outcomes at undue risk. Any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the subject (eg, compromise the well-being) or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
07/02/2017	14/02/2017	No aportado	20/06/2017

Sponsor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag S.A. - Global Clinical Operations Spain

+34 91 722 8100

+34 91 722 8628

agonza45@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Centers

Active	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
	Valencia
	VALENCIA
	Servicio de Hematología (Torre F, Planta 7)

Active	Hospital Universitari Vall d'Hebron
	Barcelona
	BARCELONA
	Departamento Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
	Madrid
	MADRID
	Servicio de Hematología

Active	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
	Salamanca
	SALAMANCA
	Servicio de Hematología

Medication

darzalex

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: DARATUMUMAB|

Experimental

Talacotuzumab

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Active Principles: Talacotuzumab|

Experimental

Estudio prueba de concepto para estudiar de forma separada Talacotuzumab o Daratumumab en pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase II	Participantes 60

Información

Identificador

2016-003328-22

Enfermedad investigada

Síndrome Mielodisplásico (SMD)

Título Científico

Estudio Fase 2, prueba de concepto, para evaluar de forma separada la actividad de Talacotuzumab (JNJ-56022473) o Daratumumab en sujetos con Síndrome Mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 dependientes de transfusiones en recaída o refractarios al tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE).

Justificación

Este es un ensayo multicéntrico, aleatorizado (la medicación del estudio se asignará al azar), abierto (tanto los participantes como los investigadores conocerán el tratamiento que los pacientes están recibiendo) para evaluar la seguridad y la eficacia de talacotuzumab o daratumumab. Se reclutaran aproximadamente 60 participantes (30 para recibir talacotuzumab y 30 para recibir daratumumab) y después serán asignados de forma aleatoria en una proporción 1:1 para recibir talacotuzumab o daratumumab. El estudio consta de: una fase de Selección de hasta 28 días durante la cual se revisará la elegibilidad del participante y se aprobará por el promotor antes de la aleatorización, una fase de tratamiento que se extenderá desde la primera dosis en el Día 1 del Ciclo 1 hasta la discontinuación de la medicación del estudio, y una fase de seguimiento posterior al tratamiento que comenzará una vez que el participante discontinúe talacotuzumab o daratumumab. La administración de los fármacos del estudio continuará hasta progresión de la enfermedad, falta de respuesta, toxicidad inaceptable, retirada de consentimiento o hasta el final del estudio. La seguridad será revisada a lo largo del estudio.

Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia (independencia de transfusiones [IT]) de talacotuzumab (JNJ-56022473) o daratumumab sujetos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 dependientes de transfusiones cuya enfermedad ha recaído o es refractaria al tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis

Variables de Evaluación Primaria

El objetivo principal es la IT de células sanguíneas rojas durante 8 semanas, definida como ausencia de transfusión de células sanguíneas rojas durante cualquier período de 56 días consecutivos (8 semanas) después de la aleatorización.

Momentos temporales de evaluación primaria

6 meses después de que se haya incluido el último paciente

Objetivo Secundario

Evaluar la Seguridad de talacotuzumab o daratumumab en la población de estudio
Evaluar el beneficio clínico de talacotuzumab o daratumumab en la población de estudio
Tiempo a la IT y duración de la IT
Tasa de mejora hematológica, RC y RP
Supervivencia global Progresión a LMA
Tasa y cantidad de cuidado de soporte, incluyendo transfusiones y factores de crecimiento mieloides.

Variables de Evaluación Secundaria

1. Independencia de transfusiones que dure 168 días (24 semanas)
2. Tiempo a la IT
3. Duración de la IT
4. Uso de transfusiones y factores de crecimiento mieloides.
5. Mejora hematológica (incluyendo MH-E, MH-P, MH-N), RC, RP y respuesta citogenética según IWG2006
6. Supervivencia global
7. Progresión a LMA

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. 6 meses después de que se haya incluido el último paciente
2. 6 meses después de que se haya incluido el último paciente
3. 6 meses después de que se haya incluido el último paciente
4. 6 meses después de que se haya incluido el último paciente
5. 6 meses después de que se haya incluido el último paciente
6. 12 meses después de que se haya incluido el último paciente
7. 12 meses después de que se haya incluido el último paciente

Criterios de Inclusión

1. 18 años de edad
2. SMD con arreglo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud confirmado por aspirado y biopsia de médula ósea en las 12 semanas previas a la primera dosis. El promotor deberá aprobar el informe del laboratorio local de este aspirado y biopsia de médula ósea.
3. Riesgo bajo o intermedio-1 según el IPSS
4. Dependiente de transfusiones de glóbulos rojos.
- ¿ Haber recibido al menos 4 unidades de eritrocitos a lo largo de cualesquiera 8 semanas consecutivas durante las

16 semanas anteriores a la aleatorización.

¿ Valor de Hb pretransfusión ¿ 9,0 g/dl.

La documentación original de las transfusiones deberá ser verificada por el promotor.

5. Recaída o refractario al tratamiento con AEE; el promotor deberá verificar este diagnóstico, lo que se define por el cumplimiento de cualquiera de los criterios siguientes:

¿ Haber recibido tratamiento al menos durante 8 semanas con una dosis semanal mínima de epoetina alfa 40.000 U, epoetina beta 30.000 U o darbepoetina alfa 150 µg (o agente/dosis equivalente), sin haber logrado un incremento de la Hb ¿ 1,5 g/dl o una disminución de la necesidad de transfusiones de eritrocitos de al menos 4 unidades durante 8 semanas;

¿ Dependencia de las transfusiones o reducción de la Hb ¿ 1,5 g/dl después de la mejoría hematológica, en ausencia de otra explicación;

¿ EPO endógena sérica > 500 mU/ml.

La documentación original del fracaso del tratamiento con AEE deberá ser verificada por el promotor.

6. Reservas de hierro apropiadas, definidas como una saturación de transferrina superior al 20 % y ferritina sérica mayor de 400 ng/ml, medidas dentro del periodo de selección, o reservas de hierro apropiadas demostradas por un examen reciente de la médula ósea (en las 12 semanas anteriores a la primera dosis) con tinción de hierro.

7. Estado funcional del ECOG 0, 1 o 2 8. Los valores de las pruebas analíticas hematológicas deben estar comprendidos dentro de los límites siguientes:

¿ RAN ¿ 1,0 x 10⁹/l (es decir, ¿ 1.000/mm³) independiente del apoyo con factores de crecimiento. Para que el RAN de la selección se considere independiente de los factores de crecimiento, deberá respetarse un período de 7 días tras la suspensión de estos, o de 7 semividas del factor de crecimiento usado, lo que suponga más tiempo.

¿ Recuento de plaquetas ¿ 50 x 10⁹/l independiente del apoyo con transfusiones de plaquetas. Para que el recuento de plaquetas de la selección se considere independiente del apoyo con transfusión de plaquetas, el recuento de plaquetas deberá mantenerse estable durante 3-4 días después de la transfusión.

9. Los valores de las pruebas analíticas de bioquímica deben estar comprendidos dentro de los límites siguientes:

¿ Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) ¿ 2,5 veces el límite superior de la normalidad (x LSN)

¿ Aclaramiento de creatinina > 40 ml/min

¿ Bilirrubina total ¿ 3.0 x LSN, excepto en sujetos con síndrome de Gilbert.

10. Las mujeres en edad fértil y los varones sexualmente activos deben usar un método anticonceptivo muy eficaz (con una tasa de fracaso <1 % al año cuando se usa de forma constante y correcta) durante y después del estudio. El uso de anticonceptivos por los varones y las mujeres se ajustará a la normativa local en materia de uso de métodos anticonceptivos para sujetos que participan en estudios clínicos. Los varones deberán comprometerse a no engendrar hijos ni donar semen durante y después del estudio. Las mujeres deberán comprometerse a no donar óvulos (ovocitos) con fines de reproducción asistida. En las mujeres y los varones, estas restricciones se mantendrán durante al menos los 3 meses siguientes a la última dosis de fármaco del estudio.

11. Las mujeres en edad fértil deberán tener un resultado negativo en una prueba muy sensible de embarazo en suero (gonadotropina coriónica humana ¿ [¿ hCG]) u orina en el momento de la selección.

12. Cada sujeto (o su representante legal) deberán firmar un documento de consentimiento informado (DCI) que indique que entiende el objetivo del estudio y los procedimientos que exige y que está dispuesto a participar en él. Los pacientes deberán ser capaces de cumplir las prohibiciones y limitaciones especificadas en este protocolo y estar dispuestos a cumplirlas.

Criterios de Exclusión

1. Alergia, hipersensibilidad o intolerancia conocidas a talacotuzumab o daratumumab y sus excipientes 2. Haber recibido cualquier quimioterapia, tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor o corticosteroides (> 30 mg/día de prednisona o equivalente) en los 28 días previos a la aleatorización.

3. Haber recibido otros tratamientos para el SMD en los 28 días previos a la primera dosis (p. ej., azacitidina, decitabina, lenalidomida o AEE [8 semanas en el caso de los AEE de acción prolongada]).

4. Antecedentes de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

5. Cariotipo del(5q), salvo si el tratamiento con lenalidomida ha fracasado. El fracaso se define como alguna de las circunstancias siguientes: 1) haber recibido tratamiento con lenalidomida durante al menos 3 meses sin beneficio en cuanto a las transfusiones de eritrocitos (IWG 2006); 2) progresión o recaída después de una mejoría hematológica con lenalidomida (IWG 2006); 3) suspensión del tratamiento con lenalidomida debido a toxicidad, o 4) imposibilidad

de recibir lenalidomida debido a una contraindicación. La documentación original del fracaso del tratamiento con lenalidomida deberá ser verificada por el promotor.

6. Anemia atribuida a factores distintos del SMD (tales como hemólisis, insuficiencia renal crónica, hepatitis o hemorragia gastrointestinal).

7. Cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis (se excluyen la implantación de un dispositivo de acceso vascular y otros procedimientos quirúrgicos menores).

8. Neoplasia maligna activa distinta del SMD \geq 3 años antes de la primera dosis, excepto:

¿ Cáncer de piel distinto del melanoma o lentigo maligno tratado adecuadamente sin indicios actuales de enfermedad.

¿ Carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente sin indicios actuales de enfermedad.

9. Enfermedad cardiovascular de importancia clínica, tal como:

¿ Infarto de miocardio en los 6 meses previos a la selección.

¿ Enfermedad/trastorno inestable o no controlado relacionado con o que afecta a la función cardíaca (p. ej., angina inestable, enfermedad cardíaca que cumple la definición de clase 3-4 de la New York Heart Association).

¿ Arritmias cardíacas sintomáticas o no controladas.

¿ ECG de 12 derivaciones en la selección que muestra un intervalo QT corregido (QTc) basal $>$ 470 ms.

10. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) $<$ 50 % del valor normal previsto.

11. Asma persistente moderado o grave durante los últimos 2 años o asma no controlado de cualquier clasificación. Nota: se permite la participación de sujetos que actualmente tengan asma intermitente controlado o asma leve controlado.

12. Infección sistémica activa no controlada que precise antibióticos IV.

13. Antecedentes conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

14. Infección sistémica activa por virus de hepatitis que precisa tratamiento u otra hepatopatía clínicamente activa.

15. Mujer embarazada o en período de lactancia.

16. Cualquier enfermedad, proceso médico o disfunción orgánica potencialmente mortal que, en opinión del investigador, podría comprometer la seguridad del sujeto o suponer un riesgo inaceptable para los resultados del estudio. Cualquier trastorno por el que, en opinión del investigador, la participación en el estudio no sea lo mejor para el sujeto (por ejemplo, afectaría a su bienestar) o pueda impedir, limitar o constituir un factor de confusión en las evaluaciones especificadas en el protocolo.

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
07/02/2017	14/02/2017	No aportado	20/06/2017

Promotor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag S.A. - Global Clinical Operations Spain

+34 91 722 8100

+34 91 722 8628

agonza45@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Centros

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
	Valencia
	VALENCIA
	Servicio de Hematología (Torre F, Planta 7)

Activo	Hospital Universitari Vall d'Hebron
	Barcelona
	BARCELONA
	Departamento Hematología

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
	Madrid
	MADRID
	Servicio de Hematología

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
	Salamanca
	SALAMANCA
	Servicio de Hematología

Medicamentos

darzalex

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: DARATUMUMAB|

Experimental

Talacotuzumab

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Talacotuzumab|

Experimental