

Ensayo fase 1 que estudia la combinación de Talquetamab y Teclistamab en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes esperados
Ambos	Fase I	48
Resultados	Bajo nivel intervención	Enfermedad rara
Sin resultados	No	No

Información

Identificador

2019-004124-38

Enfermedad investigada

Cáncer de médula ósea

Título Científico

Ensayo fase 1 de escalado de dosis para evaluar la combinación de dos anticuerpos biespecíficos de redireccionamiento de células T, Talquetamab y Teclistamab, en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario.

Justificación

El mieloma múltiple es un trastorno maligno de las células plasmáticas que se caracteriza por la producción de proteínas monoclonales (proteínas M), que están compuestas por inmunoglobulinas (Ig) patológicas o fragmentos de las mismas, que posteriormente han perdido su función normal. Talquetamab es un anticuerpo biespecífico IgG4PAA humanizado diseñado para dirigirse al miembro D del grupo 5 de la familia C del receptor acoplado a proteína G (GPRC5D) y la molécula CD3 que se encuentra en los linfocitos T (células T). Teclistamab es un anticuerpo biespecífico IgG4PAA humanizado diseñado para atacar el antígeno de maduración de células B (BCMA) y la molécula CD3 que se encuentra en las células T. El fundamento de la combinación de talquetamab y teclistamab es que estos agentes promueven la activación de las células T e inducen la lisis de las células del

mieloma mediada por la perforina secretada y diversas granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de las células T citotóxicas. Este estudio consta de 3 periodos: fase de selección (hasta 28 días), fase de tto (fase de administración del fármaco del estudio hasta la finalización del tratamiento y visita de finalización del mismo (EOT)); y una fase de seguimiento posterior al tto (después del final del tto y hasta 16 semanas después de la última dosis de los medicamentos del estudio para cada participante). El final del estudio se define como la última evaluación del estudio para el último participante en el estudio. La duración total del estudio es de hasta 1 año. La eficacia, seguridad, farmacocinética (PK), inmunogenicidad y biomarcadores se evaluarán en momentos específicos durante este estudio. La seguridad de los participantes y la conducta del estudio serán monitorizadas durante todo el estudio.

Objetivo Principal

Parte 1: Identificar las dosis y esquema de tratamiento recomendados para el fase 2 recomendado
Parte 2: Caracterizar la seguridad de las PRF2 para el tratamiento del estudio

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Incidencia y gravedad de TLDs
Incidencia y gravedad de los AA y AAG

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

1. Hasta 7 días después de la segunda dosis de tratamiento (aproximadamente 21 días desde el aumento de la dosis)
2. Desde la firma del formulario de consentimiento informado (CI) hasta el seguimiento (aproximadamente hasta 6 meses)

Objetivo Secundario

Caracterizar la farmacocinética del tratamiento del estudio
Evaluar la inmunogenicidad de talquetamab y teclistamab
Evaluar la actividad anticáncer preliminar del tratamiento del estudio en los RP2R en la Parte 2

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

concentraciones séricas de talquetamab y teclistamab
presencia de anticuerpos ante talquetamab y teclistamab
Tasa de Respuesta Global según lo definido por los criterios de respuesta del IMWG
Duración de la respuesta y el tiempo hasta la respuesta definido por los criterios de respuesta del IMWG

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Todos los criterios de valoración: hasta 2 años

Criterios de Inclusión

1. ≥ 18 años 2. Diagnóstico inicial documentado de mieloma múltiple según los criterios de diagnóstico del IMWG basados en la historia clínica documentada 3. El paciente no pudo tolerar los tratamientos establecidos o bien padece una enfermedad recidivante o refractaria a dichos tratamientos, incluso a la última línea de tratamiento. 4. Una enfermedad medible en el momento de la selección definida mediante ≥ 1 de las siguientes maneras: a. Nivel de proteína M en suero $\geq 1,0$ g/dl o b. Nivel de proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas o c. Mieloma múltiple de cadenas ligeras en pacientes sin enfermedad medible en suero u orina: cadena ligera libre (CLL) de inmunoglobulinas en suero ≥ 10 mg/dl y una proporción anómala de CLL kappa y lambda de Ig en suero o d. En los pacientes sin enfermedad medible en suero, orina, o sin CLL comprometidas, presencia de plasmacitomas (≥ 2 cm). 5. Grado de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 en la selección e inmediatamente antes del inicio de la administración del fármaco del estudio 6. Valores analíticos clínicos detallados en el protocolo 7. Las mujeres en edad fértil deberán tener un resultado negativo en una prueba de embarazo de coriogonadotropina humana en suero altamente sensible (< 5 UI/ml) en la selección y un resultado negativo en una prueba de embarazo en orina o suero en las 24 horas previas a la primera dosis progresiva y la primera dosis de cada ciclo de tratamiento. 8. En caso de ser mujer (según se define en el Apéndice 7): a. No estar en edad fértil, o bien b. Estar en edad fértil y 1) Usar un método anticonceptivo de alta eficacia, preferiblemente independiente del usuario (tasa de fallo de < 1 % al año cuando se usa de manera constante y correcta), y aceptar seguir utilizándolo mientras reciba el tratamiento del estudio y hasta 100 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Se ofrecen ejemplos de métodos anticonceptivos de alta eficacia en el Apéndice 7. Si se utiliza un anticonceptivo hormonal (como estrógenos/progestina orales), deberá utilizarse también un preservativo masculino o femenino con o sin espermicida (p. ej., un preservativo con espuma/gel/película/crema/supositorio espermicida). 2) Aceptar la realización de una prueba de embarazo (suero u orina) en los 100 días siguientes al último tratamiento del estudio. 9. Los hombres deben utilizar un preservativo al realizar cualquier actividad que permita el paso del esperma eyaculado a otra persona durante el estudio y durante 100 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Los pacientes de sexo masculino también deben ser informados de que su pareja femenina deberá usar un método anticonceptivo de alta eficacia, ya que el preservativo podría romperse o tener fugas. 10. Las mujeres deben comprometerse a no donar óvulos (ovocitos) con fines de reproducción asistida durante el estudio y durante al menos 100 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. 11. Los hombres deben comprometerse a no donar esperma con fines de reproducción durante el estudio y al menos 100 días después de haber recibido la última dosis del tratamiento del estudio. 12. Debe firmar un documento de consentimiento informado (DCI) en el que se indique que comprende el propósito del estudio y los procedimientos necesarios para él, y que está dispuesto a participar en el estudio, lo que incluye aceptar el requisito de proporcionar información durante el periodo de seguimiento. Se deberá obtener el consentimiento antes de iniciar cualquier prueba o procedimiento relacionados con el estudio que no formen parte del tratamiento habitual de la enfermedad del paciente. 13. Estar dispuesto a y ser capaz de respetar las restricciones en el estilo de vida especificadas en este protocolo.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento oncológico previo según se indica: a. Tratamiento dirigido o epigenético, o tratamiento con un fármaco en investigación o empleo de un dispositivo médico invasivo en investigación 21 días antes o al menos 5 semividas, lo que sea menor. b. Tratamiento de anticuerpos monoclonales para mieloma múltiple en los 21 días anteriores. c. Tratamiento citotóxico en los 21 días anteriores. d. Tratamiento con un IP en los 14 días anteriores. e. Tratamiento con IMiD en los 7 días anteriores. f. Radioterapia en los 21 días anteriores. No obstante, si la radiación abarcó ≤ 5 % de la reserva de médula ósea, el paciente se considerará elegible, con independencia de la fecha de finalización de la radioterapia. g. Tratamiento celular adoptivo con células modificadas genéticamente (p. ej., linfocitos T modificados con receptor de antígeno quimérico, células citolíticas (NK) en los 3 meses anteriores. 2. Una dosis acumulada de corticoides equivalente a ≥ 140 mg de prednisona en los 14 días anteriores 3. Vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos en las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, salvo que esté aprobado por el promotor. 4. La toxicidad no hematológica del tratamiento oncológico previo no se ha reducido a los niveles iniciales o al grado ≤ 1 (excepto la alopecia, cualquier grado, o la neuropatía periférica de grado ≤ 3). 5. Trasplante de células madre. 6. Afectación del sistema nervioso central o signos clínicos de afectación meníngea del mieloma múltiple. Si se sospecha alguna de estas circunstancias, durante el periodo de selección

deberá realizarse una resonancia magnética (RM) cerebral completa y una citología lumbar. Se excluirá a los pacientes con el sistema nervioso central afectado según la RM cerebral completa o la evaluación del líquido cefalorraquídeo. 7. Leucemia de células plasmáticas activa (>2,0 × 10 elevado a 9/L de células plasmáticas mediante diferencial estándar), macroglobulinemia de Waldenström, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y manifestaciones cutáneas) o amiloidosis primaria de cadenas ligeras. 8. Antecedentes de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con anticuerpos positivos o pruebas positivas para VIH en la selección. 9. Seropositivo a la hepatitis B. 10. Infección activa por hepatitis C determinada mediante pruebas positivas de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). Los pacientes con antecedentes de presencia de anticuerpos contra el VHC deberán someterse a una prueba de ARN del VHC. 11. Insuficiencia respiratoria que requiera el uso de oxígeno suplementario para mantener el nivel de oxigenación adecuado. 12. Alergias conocidas, hipersensibilidad o intolerancia a talquetamab, teclistamab o sus excipientes (consulte los MI respectivos). 13. Cualquier neoplasia maligna concurrente que esté en tratamiento (a excepción de las terapias hormonales para el cáncer de mama). 14. Cualquier afección médica subyacente grave, por ejemplo: a. Indicios de infección vírica o bacteriana activa grave o infección micótica sistémica no controlada. b. Enfermedad autoinmune activa. c. Antecedentes de enfermedad autoinmune, incluyendo cualquier AA (resuelto o activo) relacionado con fármacos inmunizantes o anticancerígenos previos, a menos que lo haya aprobado el promotor. d. Afecciones psiquiátricas discapacitantes, toxicomanía (p. ej., alcoholismo o drogodependencia), demencia grave o estado mental alterado. e. Cualquier otro problema que pudiera afectar a la capacidad del paciente para recibir o tolerar el tratamiento previsto en el centro de investigación, entender el consentimiento informado o cualquier enfermedad para la cual, en opinión del investigador, la participación no sería lo más adecuado para el paciente (por ejemplo, podría poner en peligro su bienestar) o que podría evitar, limitar o confundir las evaluaciones especificadas en el protocolo. 15. Embarazo, lactancia materna o tener previsto quedarse embarazada durante la participación en este estudio o en los 100 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio. 16. Tener previsto engendrar un hijo durante la participación en este estudio o en los 100 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio. 17. Traumatismo o cirugía mayor (p. ej., con anestesia general) en las 2 semanas anteriores, o si el paciente no se ha recuperado completamente de la cirugía o tiene una intervención quirúrgica programada durante el periodo que se prevé que participe en el estudio. Los pacientes con procedimientos quirúrgicos programados con anestesia local pueden participar.

Calendario

(Última actualización: 22/12/2020)

Autorización 06/11/2020	Inicio de Ensayo 15/12/2020	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	--	---	---

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

Promotor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag SA - Global Clinical Operations

+34 91 7228637

+31 91 7228628

carredon@its.inj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Centros

No iniciado (06/11/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

No iniciado (06/11/2020)

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (COMPLEJO ASISTENCIAL UNIV.SA)

Salamanca

SALAMANCA

No iniciado (06/11/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION JIMENEZ DIAZ

Madrid

MADRID

Activo (15/12/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA

Santander

CANTABRIA

Medicamentos

JNJ-64007957

Solución inyectable

-

Principios Activos: NotApplicable|

Experimental

JNJ-64007957

Solución inyectable

-

Principios Activos: NotApplicable|

Experimental

JNJ-64407564

Solución inyectable

-

Principios Activos: JNJ-64407564|

Experimental

Sin resultados

A Phase 1b Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase I	Expected Participants 48
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2019-004124-38

Investigated Disease

Bone marrow cancer

Scientific Title

A Phase 1b Dose Escalation Study of the Combination of the Bispecific T Cell Redirection Antibodies Talquetamab and Teclistamab in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Rationale

Multiple myeloma is a malignant plasma cell disorder characterized by production of monoclonal proteins (M proteins), which are comprised of pathologic immunoglobulins (Ig) or fragments of such, which have subsequently lost their normal function. Talquetamab is a humanized IgG4PAA bispecific antibody designed to target G protein-coupled receptor family C group 5-member D (GPRC5D) and the CD3 molecule found on T lymphocytes (T cell). Teclistamab is a humanized IgG4PAA bispecific antibody designed to target B cell maturation antigen (BCMA) and the CD3 molecule found on T cells. Rationale for combining talquetamab and teclistamab is that, these agents promote the activation of T cells and induce myeloma cell lysis mediated by secreted perforin and various granzymes stored in the secretory vesicles of cytotoxic T cells. This study consists 3 periods: screening phase (up to 28 days), treatment phase (start of study drug administration and continues until the completion of the end of treatment (EOT)

visit); and a post-treatment follow-up phase (after end of treatment and up to 16 weeks after last dose of study drug(s) for each participant). End of study is defined as last study assessment for last participant in study. Total duration of study is up to 1 years. Efficacy, safety, pharmacokinetics (PK), immunogenicity, and biomarkers will be assessed at specified time points during this study. Participants safety and study conduct will be monitored throughout the study

Main Objective

- Part 1: To identify the RP2R(s) and schedule for the study treatment
 - Part 2: To characterize the safety of the RP2R(s) for the study treatment
-

Primary Endpoints

- Incidence and severity of DLTs
 - Incidence and severity of AEs and SAEs
-

Temporary moments of secondary assessment

1. Up to 7 days after the second treatment dose (approximately 21 days from step-up dose)
 2. From signing of Informed Consent Form (ICF) up to follow up (approximately up to 6 months)
-

Secondary Objective

- To characterize the pharmacokinetics of the study treatment
 - To assess the immunogenicity of talquetamab and teclistamab
 - Evaluate the preliminary anticancer activity of the study treatment at the RP2R(s) in Part 2
-

Secondary Endpoints

- Serum concentrations of talquetamab and teclistamab
 - Presence of anti-drug antibodies to talquetamab and teclistamab
 - ORR as defined by IMWG response criteria
 - VGPR or better/CR or better/sCR as defined by IMWG response criteria
-

Temporary moments of secondary assessment

All endpoints: Up to 2 years

Inclusion criteria

1. >=18 years of age.
 2. Documented initial diagnosis of multiple myeloma according to IMWG diagnostic criteria
-

based on documented medical history. 3. Participant could not tolerate or has disease that is relapsed or refractory to established therapies, including the last line of therapy 4. Measurable disease at screening, as defined by ≥ 1 of the following: a. Serum M-protein level ≥ 1.0 g/dL, or b. Urine M-protein level ≥ 200 mg/24 hours, or c. Light chain multiple myeloma, for participants without measurable disease in the serum or urine: serum immunoglobulin-free light chain (FLC) ≥ 10 mg/dL and abnormal serum Ig kappa-lambda FLC ratio, or d. For participants without measurable disease in the serum, urine, or involved FLC, presence of plasmacytomas (≥ 2 cm). 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade of 0 or 1 at screening and immediately before the start of study drug administration. 6. Clinical laboratory values as outlined in the protocol 7. Women of childbearing potential must have a negative highly-sensitive serum -human chorionic gonadotropin pregnancy test (< 5 IU/mL) at screening and a negative urine or serum pregnancy test within 24 hours prior to the first step-up dose and the first dose of each treatment cycle. 8. Women must be (as defined in Appendix 7): a. Not of childbearing potential, or b. Of childbearing potential and 1) Practicing a highly effective, preferably user-independent method of contraception (failure rate of $< 1\%$ per year when used consistently and correctly) and agrees to remain on a highly effective method while receiving study treatment and until 100 days after last dose of study treatment. Examples of highly effective methods of contraception are in Appendix 7. If hormonal contraception is used (eg, oral estrogen/progestin), additionally a male or female condom with or without spermicide (eg, condom with spermicidal foam/gel/film/cream/suppository) must be used. 2) Agree to pregnancy testing (serum or urine) within 100 days after the last study treatment. 9. Men must wear a condom when engaging in any activity that allows for passage of ejaculate to another person, during the study and for 100 days after the last dose of study treatment. Male participants should also be advised of the benefit for a female partner to use a highly effective method of contraception as condom may break or leak. 10. Women must agree not to donate eggs (ova, oocytes) for the purposes of assisted reproduction during the study and for at least 100 days after the last dose of study treatment. 11. Men must agree not to donate sperm for reproduction during the study and for a minimum 100 days after receiving the last dose of study treatment. 12. Must sign an informed consent form (ICF) indicating that he or she understands the purpose of, and procedures required for, the study and is willing to participate in the study, including the requirement to provide information during the follow-up period. Consent must be obtained prior to the initiation of any study-related tests or procedures that are not part of standard of care for the participant's disease. 13. Willing and able to adhere to the lifestyle restrictions specified in this protocol.

Exclusion criteria

1. Prior anticancer therapy as follows: a. Targeted therapy, epigenetic therapy, or treatment with an investigational treatment or an invasive investigational medical device within 21 days or at least 5 half-lives, whichever is less b. Monoclonal antibody treatment for multiple myeloma within 21 days c. Cytotoxic therapy within 21 days d. PI therapy within 14 days e. IMiD therapy within 7 days f. Radiotherapy within 21 days. However, if the radiation portal covered $\leq 5\%$ of the bone marrow reserve, the participant is eligible irrespective of the end date of radiotherapy g. Gene modified adoptive cell therapy (eg, chimeric antigen receptor modified T cells, natural killer [NK] cells) within 3 months. 2. A cumulative dose of corticosteroids equivalent to ≥ 140 mg of prednisone within 14 days 3. Live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to first dose of study drug unless approved by sponsor. 4. Non-hematological toxicity from prior anticancer therapy has not resolved to baseline levels or to Grade ≤ 1 (except alopecia [any grade] or peripheral neuropathy Grade ≤ 3). 5. Stem cell transplantation 6. Central nervous system involvement or clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma. If either is suspected, whole brain magnetic resonance imaging (MRI) and lumbar cytology are required during screening. Subjects found to have central nervous system involvement on whole brain MRI and/or cerebrospinal fluid evaluation will be excluded. 7. Active plasma cell leukemia ($> 2.0 \times 10^9$ plasma cells by standard differential), Waldenström's macroglobulinemia, POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes), or primary amyloid light chain amyloidosis. 8. History of human immunodeficiency virus (HIV) antibody positive, or tests positive for HIV at screening. 9. Seropositive for hepatitis B 10. Active hepatitis C infection as measured by positive hepatitis C virus (HCV)-RNA testing. Participants with a history of HCV antibody positivity must undergo HCV-RNA testing. 11. Pulmonary compromise requiring supplemental oxygen used to maintain adequate oxygenation. 12. Known allergies, hypersensitivity, or intolerance to talquetamab, teclistamab, or their excipients (refer to the respective IBs). 13. Any concurrent malignancy that is under treatment (with the exception of hormonal therapies for breast cancer). 14. Any serious underlying medical conditions such as: a. Evidence of serious active viral, bacterial, or uncontrolled systemic fungal infection b. Active autoimmune disease. c. History of autoimmune disease, including any AEs

(resolved or active) related to prior immune or anticancer agents, unless agreed to by the sponsor. d.Disabling psychiatric conditions, substance abuse (eg, alcohol or drug abuse), severe dementia, or altered mental status e.Any other issue that would impair the ability of the participant to receive or tolerate the planned treatment at the investigational site, to understand the informed consent, or any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the participant (eg, compromise the well-being of the participant) or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments. 15.Pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 100 days after the last dose of study treatment. 16.Plans to father a child while enrolled in this study or within 100 days after the last dose of study treatment. 17. Trauma or major surgery (eg, requiring general anesthesia) within 2 weeks, or participant will not have fully recovered from surgery, or participant has surgery planned during the time he or she is expected to participate in the study. Participants with planned surgical procedures to be conducted under local anesthesia may participate.

Calendar

(Last Update: 22/12/2020)

Authorization 06/11/2020	Start of Trial 15/12/2020	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Janssen-Cilag International NV Bélgica

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse

Contact Person

Janssen-Cilag SA - Global Clinical Operations

+34 91 7228637

+31 91 7228628

carredon@its.jnj.com

Monetary support: Janssen Research & Development, LLC|

Sites

not initialized (06/11/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

not initialized (06/11/2020)

**HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA (COMPLEJO
ASISTENCIAL UNIV.SA)**

Salamanca

SALAMANCA

not initialized (06/11/2020)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
FUNDACION JIMENEZ DIAZ**

Madrid

MADRID

Active (15/12/2020)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES
DE VALDECILLA**

Santander

CANTABRIA

Medication

JNJ-64007957
Solución inyectable

-

Active Principles: NotApplicable|

Experimental

JNJ-64007957
Solución inyectable

-

Active Principles: NotApplicable|

Experimental

JNJ-64407564
Solución inyectable

-

Active Principles: JNJ-64407564|

Experimental

No results