

PROTOCOLE : C1071030 (MM30)

CRC : 2024-5343

Résumé étude : C1071030 (MM30)

Soins et services pharmaceutiques

Titre : Étude ouverte de phase Ib visant à évaluer l'elranatamab en association avec l'iberdomide chez des participants atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire

Investigateur :	Dr Michel Pavic	
Coordonnateur de recherche :	Christine Lawson	
	Poste :	12942
	Page :	2689
Organisme commanditant l'étude :	Nom de l'organisme	
Personnes-ressource :	Cynthia Desprez	
	Cell. :	1 (403) 630-6845
	Tél. :	
	cynthia.desprez@pfizer.com	
Site n° :	1011	

Structure de l'étude

Nombre de patients prévu :	Partie 1 : 2 patients (27 au total) Partie 2 : 1 patient (60 au total)
Phase du protocole :	Ib
Multicentrique :	Oui
Répartition au hasard :	Partie 1 : non Partie 2 : oui
Double-insu :	Non
Groupes parallèles :	Non
Durée prévue du traitement :	48 mois
Sites impliqués :	Fleurimont

Description du régime thérapeutique

PARTIE 1 : escalade de dose, non randomisée

Elranatamab (anticorps bispécifiques) + **Iberdomide** (analogue de la thalidomide) : cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Cycle initial de 14 jours de la dose d'amorçage pour elranatamab) comme indiqué ci-dessous :

Cycle 0

- Jour 1
 - **Elranatamab** 12 mg sous cutanée (hospitalisation de 2 jours)
- Jour 4
 - **Elranatamab** 32 mg sous cutanée (hospitalisation de 1 jour)
- Jour 8
 - **Elranatamab** 76 mg sous cutanée

Cycle 1 à Cycle 6

Elranatamab 76 mg SC à chaque semaine + **Iberdomide** PO à la dose spécifiée (1,0 mg ou 1,3 mg ou 1,6 mg die) selon la cohorte assignée, du jour 1 au 21 de chaque cycle de 28 jours.

Cycle 7 à Cycle 12

Elranatamab 76 mg SC aux 2 semaines (si un participant a reçu un traitement pendant au moins 6 cycles et qu'il y a une réponse à la maladie) + **Iberdomide** PO à la dose spécifiée (1,0 mg ou 1,3 mg ou 1,6 mg die) selon la cohorte assignée du jour 1 au 21 de chaque cycle de 28 jours

Cycle 13 et +

Elranatamab 76 mg SC aux 4 semaines (s'il y a une réponse à la maladie) + **Iberdomide** PO à la dose spécifiée (1,0 mg ou 1,3 mg ou 1,6 mg die) selon la cohorte assignée du jour 1 au 21 de chaque cycle de 28 jours.

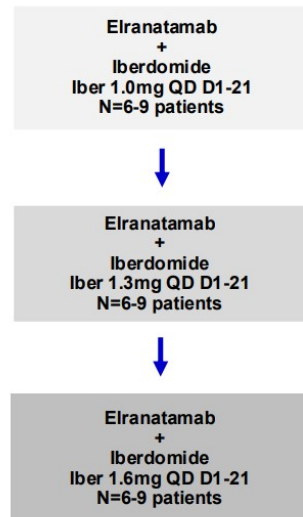
PARTIE 2 : randomisée, nouvelle cohorte de patient

Elranatamab + Iberdomide : cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

- Randomisé 1 : 1 entre 2 doses d'Iberdomide sélectionnés à la partie 1 (DLA : dose level A ou DLB : dose level B)
- Même schéma d'administration que la partie 1. *D'autres schémas posologiques pour l'elranatamab pourraient également être testés dans la PARTIE 2 sur la base des données générée dans la PARTIE 1 de l'escalade de dose, par exemple, 76 mg aux 2 semaines.*

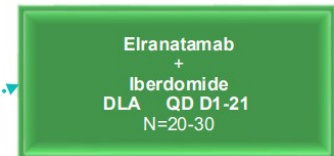
MM-30: Protocol Design

PART 1 Dose Escalation (BOIN approach to select RP2Ds)



PART 2 Dose Optimization

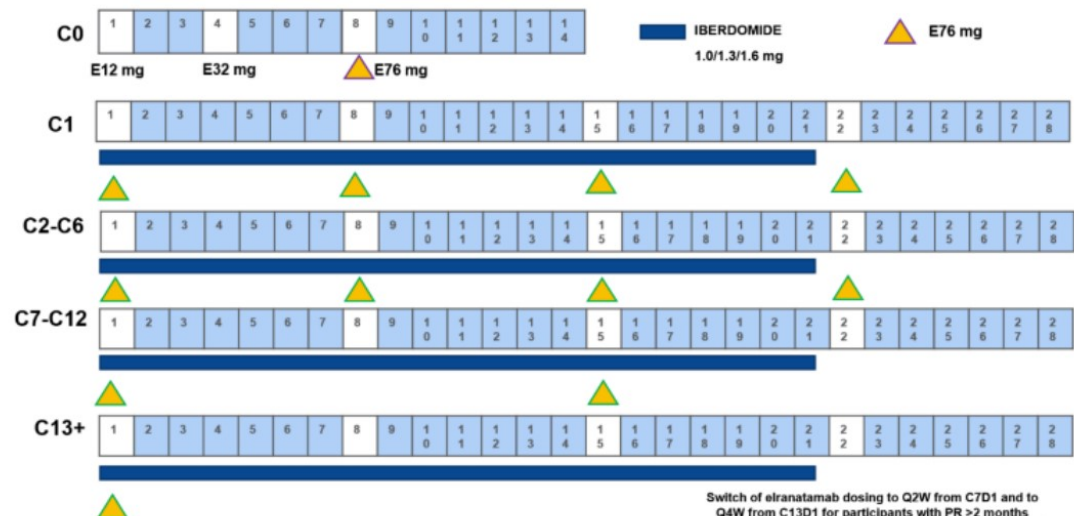
Randomization 1:1
Stratification factor :
1 vs 2 or more prior
lines of therapies



Elranatamab : Priming C0:12/32/76 mg; 76mg QW Cycle1-6; 76mg Q2W Cycle 7-12; 76mg Q4W Cycle 13+

MM-30: Dosing Schedule

DLT Period 28 days (C1D1- C1D28)



Iberdomide should be given first when both iberdomide and elranatamab are dosed on the same day
Hospitalization required C0D1 (2 nights) and C0D4 (1 night)
Premedication required C0D1, C0D4 and C0D8

La réduction de dose de l'Elranatamab n'est pas permise.

L'interruption ou le report de dose est la principale méthode pour la prise en charge des toxicités reliées à l'Elranatamab.

Niveau de dose		Dose orale Iberdomide (Jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)	
Dose de départ	1 mg	1.3 mg	1.6 mg
Niveau -1	0.75 mg	1 mg	1.3 mg
Niveau -2	0.6 mg	0.75 mg	1 mg
Niveau -3		0.6 mg	0.75 mg

Si le patient doit suspendre l'Iberdomide à n'importe quel moment durant le cycle, l'administration est suspendue pour le restant du cycle. La modification de la dose d'Iberdomide en lien avec des toxicités devrait seulement se faire au jour 1 du prochain cycle.

Le filgrastim peut être donné en traitement mais pas en prophylaxie pour la PARTIE 1.

Thromboprophylaxie

Nécessaire avec l'Iberdomide

Le type de prophylaxie est à la discrétion de l'investigateur (aspirine à faible dose, héparine de bas poids moléculaire, inhibiteurs du facteur Xa ou autres).

Prophylaxie pour infection

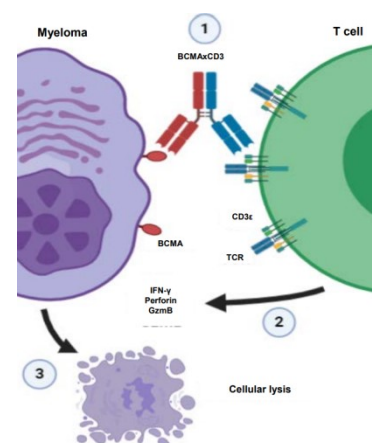
Prophylaxie	Traitement	Début	Arrêt
Anti-virale	Acyclovir ou alternative	Une prophylaxie antivirale dans la semaine suivant le début du traitement est nécessaire pour prévenir la réactivation du VHZ	Poursuivre pendant 3 mois après la fin du traitement
Pneumonie Pneumocystis (PPJ)	La prophylaxie PPJ est requise pour tous les participants pour au moins 6 mois Trimethoprim-sulfamethoxazole DS : 1 comprimé PO die, 3 x par semaine, ou alternative	Jour 1 de la 1 ^{ère} dose d'Elranatamab	Durée suggérée : 6 mois OU jusqu'à ce que le nombre de CD4 soit ≥ 200 cellules/ μ L sur la base de 2 mesures consécutives à au moins 14 jours d'intervalle (selon la période la plus longue). La prophylaxie peut être prolongée à la discrétion de l'investigateur, selon les indications cliniques

Hypogamma-globulinémie [IVIG]	Surveiller les niveaux d'immunoglobuline pour détecter l'apparition d'hypogammaglobulinémie	Administrer des immunoglobulines pour un niveau d'IgG ≤ 400 mg/dL. Peut être administré avant ou après l'Elranatamab	Jusqu'à la résolution de l'hypogammaglobulinémie
Antibactérienne	Fluoroquinolones (levofloxacin – 500 mg PO ou IV die, ou équivalent)	Pour tous les participants à haut risque d'infections (ex : historique de pneumonie, neutropénie grade 4), un traitement prophylactique de 3 mois avec fluoroquinolone est recommandé Après le 3 mois initial, administrer aux participants avec neutro $< 1000/\mu\text{L}$	Arrêter après 3 mois de prophylaxie initiale si neutro $\geq 1000/\mu\text{L}$ Après le traitement initial de 3 mois, administrer pour 14 jours si neutro $< 1000/\mu\text{L}$ La prophylaxie peut être prolongée à la discrétion de l'investigateur si cliniquement indiqué.
Antifongique	Fluconazole – 400 mg die (ou équivalent) Neutro prolongé $< 500/\mu\text{L}$ (neutropénie grade 4) > 3 semaines – considérer changer à posaconazole ou équivalent	Pour les participants avec neutropénie prolongée (ex : neutro $< 500/\mu\text{L}$ pour > 7 jours)	À la résolution de la neutropénie (ex : neutro $\geq 500/\mu\text{L}$) La prophylaxie peut être prolongée à la discrétion de l'investigateur si cliniquement indiqué

Mécanisme d'action

- Elranatamab

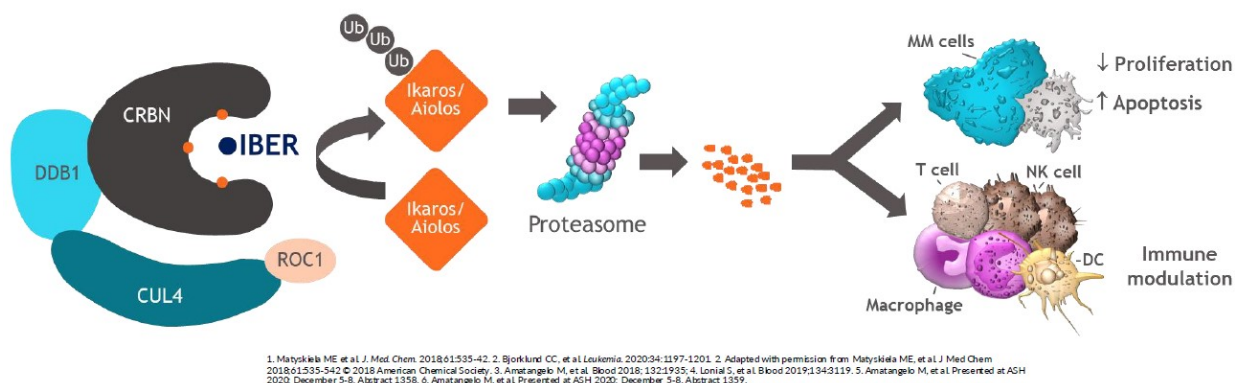
- Anticorps monoclonal IgG2 kappa bispécifique de pleine longueur humanisé hétérodimère. La cytotoxicité ciblée médiée par les lymphocytes T fait suite à la liaison d'un épitope de l'Elranatamab aux lymphocytes T exprimant le CD3 et d'un deuxième épitope aux cellules de myélome exprimant le BCMA.



- Iberdomide

- Un nouveau modulateur de la ligase E3 du cereblon avec des propriétés améliorées d'effets tumoricides et immunostimulants par rapport aux médicaments immunomodulateurs

- Induit une activité tumoricide anti-myélome directe dans les lignées cellulaires de myélome résistantes au LEN et au POM.



Conseils

Pas de conseils à faire

Approvisionnement

- 1^{er} envoi sera fait automatiquement, lors de l'approbation de l'étude.
- Le réapprovisionnement se déclenchera automatiquement par le IRT (Impala 2.0 IRT system)
- Le délai de livraison sera de 5 jours ouvrables, à partir du moment où une commande est générée.

Réception

- Il y aura 1 moniteur de température pour l'elranatamab et 1 pour l'iberdomide.
- Arrêter le moniteur de température, télécharger et imprimer les données.
- Conserver les documents dans le cartable.

Faire la réception sur le système IRT.

Un guide de référence pour le système Impala 2.0 peut être consulté en cas de besoin.

Emplacement et conservation

EMPLACEMENT :

Les médicaments seront conservés à la pharmacie d'oncologie du centre de chimiothérapie.

- Elranatamab : réfrigérateur de la recherche à la pharmacie d'oncologie
- Iberdomide : armoire ventilée à la pharmacie d'oncologie

CONSERVATION ET EXCURSION DE TEMPÉRATURE :

PRODUIT	CONSERVATION	EXCURSION TEMPÉRATURE
Elranatamab 40 mg/mL solution pour injection (1.9 mL/fiole)	2 à 8 °C A l'abri de la lumière pendant l'entreposage	- si moins de 0 °C ou plus de 25 °C. - si ≥ 30 minutes entre 0 °C et 25 °C. <i>Note : il s'agit d'une température entre 0-2 °C et entre 8-25 °C</i>
Iberdomide capsules de 0.6 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.3 mg, 1.6 mg	15 à 25 °C	- si moins de 1 °C ou plus de 30 °C. - si ≥ 2 heures entre 1 °C et 30 °C. <i>Note : il s'agit d'une température entre 1-15 °C et entre 25-30 °C</i>

Compléter le formulaire Site Temperature Excursion Report Form

- Envoyer un email au GCSTempExcursionSupport@pfizer.com et mettre en cc le CRA.

Mettre la médication en quarantaine selon la température de conservation et attendre une réponse. Mettre la médication en quarantaine sur le système IMPALA.

Étape de distribution

PRÉSENTATION :

- Elranatamab (PF-06863135)
 - 40 mg/mL, solution pour injection, fiole de 1,9 mL
- Iberdomide (BMS-986382)
 - Capsules de 0.6 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.3 mg et 1.6 mg en format de 21 capsules par bouteille.

PRÉPARATION :

Elranatamab

- Un vial sera attribué (pour les doses de 12 mg, 32 mg et 76 mg).
- Retirer 1 vial d'Elranatamab du réfrigérateur et laisser le vial se réchauffer à température de la pièce pour environ 15 minutes.
- Retirer le volume correspondant à la dose dans une seringue. Enlever l'aiguille et poser un bouchon.

Dose	12 mg	32 mg	76 mg
Volume Elranatamab	0.3 mL	0.8 mL	1.9 mL

- Coller l'étiquette d'identification sur la seringue.
- Compléter le document *Preparation Record*.

Un vial non utilisé peut être laissé à température pièce jusqu'à 8 heures.

Le médicament mis en seringue doit être utilisé immédiatement. Si la préparation ne peut être utilisée immédiatement, la stabilité est de 24 heures, avec un maximum de 6 heures jusqu'à 30 °C et le temps restant de 2°C à 8 °C.

Iberdomide

- Les jours de visite quand l'iberdomide est administré en combinaison avec l'elranatamab, l'iberdomide doit être administré en premier, suivi par l'elranatamab.

ADMINISTRATION :

Elranatamab :

- Une prémédication est nécessaire 60 minutes (± 15 minutes) avant les deux doses d'amorçage (au cycle 0, jour 1 et cycle 0, jour 4) et la première dose complète d'Elranatamab (au cycle 0, jour 8) :

- Acétaminophène 650 mg ou 500 mg
- Diphénhydramine 25 mg (ou équivalent) PO ou IV
- Dexaméthasone 20 mg (ou équivalent) PO ou IV

- Les injections dans l'abdomen sont préférables. Si les injections SC dans la région abdominale ne sont pas possible, les injections SC peuvent être administrées dans les cuisses. Les injections dans les membres supérieurs (p. ex., deltoïde, haut et bas du bras) ne sont pas autorisées.

DISTRIBUTION :

Ce sera l'infirmière de recherche qui fera l'attribution des traitements dans le système IRT.

Table de distribution d'Elranatamab

Dose du participant	Instruction pour la distribution
76 mg	1 vial d'Elranatamab 40 mg/mL en solution pour injection (1.9 mL/vial)
32 mg	
12 mg	

Table de distribution d'Iberdomide

Dose du participant	Instruction pour la distribution Bouteille de 21 unités
0.6 mg	1 x bouteille d'Iberdomide 0.6 mg capsules
0.75 mg	1 x bouteille d'Iberdomide 0.75 mg capsules
1 mg	1 x bouteille d'Iberdomide 1 mg capsules
1.3 mg	1 x bouteille d'Iberdomide 1.3 mg capsules
1.6 mg	1 x bouteille d'Iberdomide 1.6 mg capsules

DOCUMENTS À REMPLIR :

- Investigational Product Accountability Log (IPAL)
- Preparation Record (Annexe 4 du manuel de pharmacie)

**** Un courriel a été envoyé le 04 juillet 2024 afin de demander l'autorisation d'utiliser nos LOG maison. ****

- Non, utiliser les LOG de la compagnie

Retours et destruction

- Non utilisé/expiré : une fois la réconciliation faite avec le CRA, attendre l'autorisation pour la destruction. La destruction se fait selon les MONs.
- Utilisé : destruction immédiate selon les MONs.

Particularité

Iberdomide

ATTENTION : L'Iberdomide a des exigences particulières en matière de manipulation en raison du risque de toxicité embryo-fœtale.

- Tous les sites doivent suivre le programme de prévention de la grossesse (PPG) d'Iberdomide qui s'applique à tous les participants recevant de l'Iberdomide dans le cadre de l'essai clinique.
- Chaque site doit également avoir 2 conseillers formés en PPG.

Ce sera l'infirmière de recherche qui fera l'enseignement au patient et qui lui fera signer le formulaire pour programme de prévention de la grossesse.


Facturation

unité administrative : 193898

- Elranatamab : fourni par la compagnie
- Iberdomide : fourni par la compagnie

Formation

Ce document de travail interne a été préparé par :


Nom :	Josée Proulx		
Titre :	Pharmacienne		
Signature :			
Date :	03 juillet 2024	Initiales :	JP

À partir des documents suivants :

Protocole				
	Version :	Amend 01	Date :	12 SEP 2023
Monographie / brochure de l'investigateur				
Iberdomide	Version :	15	Date :	19 OCT 2023
Elranatamab	Version :	8	Date :	20 JAN 2023
Manuel de la pharmacie				
	Version :	02	Date :	08 MAR 2024
Autres –à préciser				
	Version :		Date :	

La visite d'initiation (SIV) a eu lieu le 03 juillet 2024.

Ce document interne a été révisé par :

Nom :	Roxanne Bournival		
Titre :	Pharmacienne		
Signature :			
Date :	15 juillet 2024	Initiales :	RB

Ce document interne sert d'autoformation et sa lecture doit précéder toute activité reliée (rôle) à la médication et menée par le personnel de la pharmacie du Centre de Recherche, sous la responsabilité de la personne inscrite sur le log de délégation principal, soit :

- Réception/Commande/Retour/Destruction des produits de recherche
- Entreposage et Monitoring de la température
- Préparation et Distribution
- Utilisation d'une plateforme informatisée pour la gestion de la médication

Ce document interne est mis à jour par la personne inscrite sur le log de délégation principal à partir des documents/amendements reçus tout au long de l'étude. À noter que pour la pharmacie de recherche en oncologie, au CRC et à l'Hôtel-Dieu, les deux pharmaciennes responsables de la recherche pour chacune des pharmacies ont les mêmes rôles/responsabilités et peuvent signer tous les documents.

Seule l'information ayant un impact majeur sur la gestion conforme et sécuritaire de la médication et jugée pertinente par cette personne sera ajoutée/modifiée à ce document.

J'ai pris connaissance de ce document, je m'engage à le respecter et à m'assurer de prendre connaissance d'éventuelles modifications en temps opportun.

Section pour mise à jour

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

À partir du document suivant :

Nom du document				
	Version :		Date :	

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

À partir du document suivant :

Nom du document				
	Version :		Date :	

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

À partir du document suivant :

Nom du document				
	Version :		Date :	

J'ai pris connaissance de ce document, je m'engage à le respecter et à m'assurer de prendre connaissance d'éventuelles modifications en temps opportun.

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :		Initiales :	