

A Phase I Study of Plitidepsin (Aplidin®) in Combination with Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug and Refractory to Lenalidomide.

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase I	32

Information

Identifier

2016-003985-23

Investigated Disease

Multiple Myeloma

Scientific Title

A Phase I Study of Plitidepsin (Aplidin®) in Combination with Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Drug and Refractory to Lenalidomide.

Summary

Not provided

Main Objective

To determine the recommended dose (RD) of plitidepsin in combination with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with multiple myeloma (MM) previously treated with a proteasome inhibitor and an immunomodulatory drug (IMiD) and refractory to lenalidomide.

Primary Endpoints

To determine the recommended dose (RD) of plitidepsin in combination with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with multiple mieloma (MM) previously treated with a proteasome inhibitor and an immunomodulatory drug (IMiD) and refractory to lenalidomide.

Temporary moments of secondary assessment

The RD will be the highest DL explored at which less than one third of at least six evaluable patients experience DLT during Cycle 1.

Secondary Objective

To evaluate the efficacy of the combination.
To evaluate the safety and tolerability of the combination.
To characterize the pharmacokinetics (PK) of the combination.
To evaluate pharmacogenomics (PGx) in bone marrow samples of patients exposed to the combination to assess potential markers of response and/or resistance.

Secondary Endpoints

Efficacy Safety and tolerability of the combination
Pharmacokinetics (PK)
Pharmacogenomics (PGx)

Temporary moments of secondary assessment

- Patients are evaluable for efficacy if they receive at least one complete treatment cycle (two plitidepsin infusions, 14 days of pomalidomide, four bortezomib injections, and four doses of dexamethasone), or the equivalent doses over two cycles and have, at least, one disease assessment.
- Patients are evaluable for the general safety analysis if they receive at least one (complete or incomplete) dose of plitidepsin.
- Pharmacokinetics (PK), samples for PK analysis will be obtained during Cycle 1 exclusively.

Criteria of inclusion

- 1) Voluntary written informed consent obtained before any study-specific procedure.
- 2) Age \geq 18 years.
- 3) Confirmed stage I \leq III multiple myeloma (Durie-Salmon criteria) with measurable disease defined as follows:
 - a) Serum M-protein \geq 0.5 g/dL or \geq 0.2 g/24-h urine free light chain (FLC) excretion, or
 - b) Serum FLC levels can be used if the baseline FLC ratio is abnormal (<0.26 or > 1.65) and indicates clonality: the baseline serum FLC level must be \geq 10 mg/dL of the appropriate involved light chain isotype, or
 - c) Measurable soft tissue plasmacytoma \geq 2 cm by physical examination and/or applicable radiological evaluation (magnetic resonance imaging or computed tomography scan).
- 4) One or more prior treatment line(s) that included both a proteasome inhibitor and an IMiD (either separately or in combination).
- 5) Lenalidomide-refractory disease; disease that was nonresponsive while on primary or salvage therapy or progressed within 60 days of the last lenalidomide-based treatment. Patients should have received at least two cycles of a lenalidomide regimen at standard doses to be evaluable for refractoriness.
- 6) Documented disease progression during or after last anti-myeloma therapy according to 2011 International Myeloma Working Group (IMWG) response criteria.
- 7) Washout periods for prior therapies (defined in relation to the planned date of study treatment start):
 - a) Six weeks for a prior nitrosourea-containing regimen or extensive beam radiation with more than 25% of bone marrow (BM) distribution.
 - b) Thirty days for any investigational medicinal product (IMP).
 - c) Twenty-one days for corticosteroids (> 10 mg/day prednisone or equivalent).

- d) Fifteen days for any biological agent, plasmapheresis, major surgery, radiation therapy other than local therapy for myeloma-associated bone lesions, use of any systemic anti-myeloma drug therapy.
- 8) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) \leq 2.
- 9) Adequate BM, renal, hepatic, and metabolic function:
- a) Hemoglobin \geq 8 g/dL.
 - b) Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1.0×10^9 /L. Screening of ANC should be independent of granulocyte- and granulocyte/macrophage colony stimulating factor (G-CSF/GM-CSF) support for at least one week and of pegylated G-CSF for at least two weeks.
 - c) Platelet count \geq 75×10^9 /L for patients in whom $<$ 50% of the BM nucleated cells are plasma cells, or d) Platelet count \geq 50×10^9 /L for patients in whom \geq 50% of the BM nucleated cells are plasma cells.
 - e) Serum total bilirubin $<$ $1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) according to institutional standards (except when Gilbert syndrome is clearly documented and other liver function tests are within normal limits).
 - f) Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) \leq $3.0 \times$ ULN.
 - g) Alkaline phosphatase (ALP) \leq $2.5 \times$ ULN.
 - h) Calculated creatinine clearance (CrCL) \geq 30 mL/minute (Cockcroft- Gault formula).
 - i) Albumin \geq 2.5 g/dL.
- 10) Left ventricular ejection fraction (LVEF) by echocardiogram (ECHO) or multiple-gated acquisition (MUGA) scan within normal range (according to institutional standards).
- 11) Women of child bearing potential (WOCBP) must have a negative serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 25 mIU/mL within 14 days prior to, and again within 24 hours prior to starting pomalidomide.

Criteria of exclusion

- 1) Prior treatment with plitidepsin (at any dose) or doxorubicin (at cumulative doses $>$ 400 mg/m²).
- 2) Concomitant diseases/conditions:
 - a) Active or metastatic primary malignancy other than MM.
 - b) Acute or chronic graft-versus-host disease (GVHD).
 - c) Plasma cell leukemia.
 - d) Nonsecretory MM.
 - e) Disease-related symptomatic hypercalcemia despite optimal medical therapy.
 - f) Grade \geq 1 neuropathy with pain or any other sequelae (except alopecia) from prior treatment.
 - g) History or presence of angina, myocardial infarction, valvular heart disease, cardiac amyloidosis or congestive heart failure within the previous 12 months.
 - h) Symptomatic arrhythmia (excluding grade \geq 2 anemia-related sinus tachycardia) or any arrhythmia requiring ongoing treatment, and/or prolonged grade \geq 2 QT-QTc, or presence of unstable atrial fibrillation. Patients with stable atrial fibrillation on treatment are allowed provided they do not meet any other cardiac or prohibited drug exclusion criterion.
 - i) Uncontrolled arterial hypertension (\geq 150/100 mm Hg) despite optimal medical therapy.
 - j) Significant non-neoplastic liver disease.
 - k) Uncontrolled endocrine disease (i.e. requiring relevant changes in medication within the last month or hospitalization within the last three months).
 - l) Uncontrolled systemic infection.
 - m) Known active human immunodeficiency virus (HIV) infection (HIV testing is not required unless infection is clinically suspected).
 - n) Known hepatitis B virus (HBV) seropositivity or active viral infection.
 - i) Subjects who are HBsAg negative and viral DNA negative are eligible.
 - ii) Subjects who had hepatitis B but have received an antiviral treatment and show non detectable viral DNA for six months are eligible.
 - iii) Subjects who are seropositive because of hepatitis B virus vaccine are eligible.
 - o) Known hepatitis C virus (HCV) seropositivity or active viral infection.
 - i) Subjects who had hepatitis C but have received an antiviral treatment and show no detectable viral RNA for six months are eligible.
 - p) Grade $>$ 2 myopathy or any clinical situation that causes significant and persistent elevation of CPK ($>$ $2.5 \times$ ULN

in two different determinations performed one week apart).

q) Any condition requiring chronic steroid or immunosuppressive therapy (e.g. rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and lupus) and which would probably require additional steroid or immunosuppressive therapy during study treatment.

r) Limitation of the patient's ability to comply with the treatment or follow-up requirements.

s) Any uncontrolled psychiatric condition or other major illness that, in the Investigator's judgment, will compromise the patient's tolerance of the study medication or substantially increase the risk associated with study participation.

3) Any contraindication to the use of steroids.

4) Known hypersensitivity to bortezomib, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, polyoxyl 35 castor oil or manitol.

5) Grade \geq 3 rash during prior treatment with thalidomide, lenalidomide or pomalidomide.

6) Inability or unwillingness to undergo protocol-required thromboembolism prophylaxis or herpes zoster prophylaxis.

7) Pregnancy or lactation. Fertile patients (men and women) who are not using an effective method of contraception.

All patients (men and women) must agree to use an effective contraceptive measure (if applicable) up to six months after treatment discontinuation.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
01/02/2017	19/07/2017	No aportado	20/07/2017

Sponsor

Pharma Mar, S.A. España

Avda de los Reyes,1. Pol. Ind. La Mina 28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Contact Person

Pharma Mar, S.A. - Clinical Trials

34 91 8466000

34 91 8466003

clinicaltrials@pharmamar.com

Monetary support: Pharma Mar, S.A. |

Centers

Active

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
BARCELONA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Salamanca
SALAMANCA

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Madrid
MADRID

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO
Sevilla
SEVILLA

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Medication

Aplidin
Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Active Principles: PLITIDEPSIN|

Orphan Experimental

dexamethasone
Comprimido

Active Principles: DEXAMETHASONE|DEXAMETHASONE|

Experimental

bortezomib
Polvo para solución inyectable

Active Principles: BORTEZOMIB|

Experimental

pomalidomide
Cápsula dura

Active Principles: POMALIDOMIDE|POMALIDOMIDE|

Orphan Experimental

Estudio Fase I de Plitidepsin (Aplidin®) en Combinación con Pomalidomida, Bortezomib y Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple Previamente Tratados con un Inhibidor de Proteasoma y un Fármaco Inmunomodulador y Refractarios a Lenalidomida.

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase I	Participantes 32

Información

Identificador

2016-003985-23

Enfermedad investigada

Mieloma Múltiple.

Título Científico

Estudio Fase I de Plitidepsin (Aplidin®) en Combinación con Pomalidomida, Bortezomib y Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple Previamente Tratados con un Inhibidor de Proteasoma y un Fármaco Inmunomodulador y Refractarios a Lenalidomida.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Determinar la dosis recomendada (DR) de plitidepsin en combinación con pomalidomida, bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple (MM) previamente tratados con un inhibidor de proteasoma y un fármaco inmunomodulador (IMiD) y refractarios a lenalidomida.

Variables de Evaluación Primaria

Determinar la dosis recomendada (DR) de plitidepsin en combinación con pomalidomida, bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple (MM) previamente tratados con un inhibidor de proteasoma y un

fármaco inmunomodulador (IMiD) y refractarios a lenalidomida.

Momentos temporales de evaluación primaria

La dosis recomendada (DR) será el nivel de dosis (ND) más alto evaluado en el que menos de un tercio de, al menos, seis pacientes evaluables presenta una toxicidad limitante de la dosis (TLD) durante el Ciclo 1.

Objetivo Secundario

Evaluar la eficacia de la combinación.

Valorar la seguridad y tolerabilidad de la combinación.

Caracterizar la farmacocinética (FC) de la combinación.

Evaluar la farmacogenómica (PGx) en muestras de médula ósea de pacientes expuestos a la combinación con el fin de evaluar marcadores potenciales de respuesta y/o resistencia.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Eficacia

Seguridad y tolerabilidad de la combinación

Farmacocinética

Farmacogenómica

Momentos temporales de evaluación secundaria

- Los pacientes son evaluables para la eficacia si reciben, al menos, un ciclo de tratamiento completo (2 infusiones de plitidepsin, 14 días de pomalidomida, 4 inyecciones de bortezomib y 4 dosis de dexametasona), o las dosis equivalentes a lo largo de dos ciclos y se someten a una evaluación de la enfermedad como mínimo. - Los sujetos se consideran evaluables para el análisis de seguridad general si reciben, al menos, una dosis de plitidepsin (completa o incompleta). - Farmacocinética (FC), las muestras para análisis farmacocinético se obtendrán durante el Ciclo 1 exclusivamente.

Criterios de Inclusión

- 1) Consentimiento informado voluntario y por escrito obtenido antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.
- 2) Edad \geq 18 años.
- 3) Mieloma múltiple en estadio I o III confirmado (criterios de Durie-Salmon) con enfermedad medible que se define de la siguiente manera:
 - a) Proteína M sérica \geq 0,5 g/dl o \geq 0,2 g/24 h de excreción de cadena ligera libre (CLL) en orina, o
 - b) Los niveles de CLL en suero se pueden utilizar si la proporción de CLL basal es anómala ($< 0,26$ o $> 1,65$) e indica clonalidad: el nivel de CLL en suero basal debe ser ≥ 10 mg/dl del isótopo de cadena ligera implicado apropiado, o
 - c) Plasmocitoma de tejido blando ≥ 2 cm y medible mediante exploración física y/o evaluación radiológica aplicable (resonancia magnética o tomografía computarizada).
- 4) Una o más líneas previas de tratamiento que incluyen un inhibidor de proteasoma y un IMiD (por separado o en combinación).
- 5) Enfermedad refractaria a lenalidomida; enfermedad que no respondió al tratamiento principal o de rescate o que progresó en los 60 días desde la última terapia con lenalidomida. Los pacientes deben haber recibido, al menos, dos ciclos de tratamiento con lenalidomida a las dosis estándar para ser evaluables con respecto a la refractariedad.
- 6) Progresión de la enfermedad documentada durante o después del último tratamiento antimieloma conforme a los criterios de respuesta de International Myeloma Working Group (IMWG) de 2011.

7) Periodos de lavado de las terapias previas (se definen en relación con la fecha de inicio del tratamiento del estudio prevista):

- a) Seis semanas para un tratamiento previo con nitrosourea o radioterapia de haz extensa con más de un 25% de distribución en médula ósea (MO).
 - b) Treinta días para cualquier medicamento en fase de investigación (MFI).
 - c) Veintiún días para corticoesteroides (> 10 mg/día de prednisona o equivalente).
 - d) Quince días para cualquier agente biológico, plasmaféresis, cirugía mayor, radioterapia distinta de tratamiento local para lesiones óseas asociadas al mieloma, uso de cualquier terapia farmacológica antimieloma sistémica.
- 8) Estado funcional (EF) en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group \geq 2.
- 9) Función metabólica, hepática, renal y de MO adecuadas:
- a) Hemoglobina \geq 8 g/dl.
 - b) Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) \geq $1,0 \times 10^9/l$. La selección de RAN debe ser independiente del apoyo con factor estimulador de colonias de granulocitos y de granulocitos/macrófagos (FEC-G/ FEC-GM) durante, al menos, una semana y de FEC-G pegilado durante un mínimo de dos semanas.
 - c) Número de plaquetas \geq $75 \times 10^9/l$ para pacientes en los que < 50% de las células nucleadas de MO son células plasmáticas.
 - d) Número de plaquetas \geq $50 \times 10^9/l$ para pacientes en los que \geq 50% de las células nucleadas de MO son células plasmáticas.
 - e) Bilirrubina total en suero < $1,5 \times$ límite superior del valor normal (LSN) conforme a los estándares institucionales (salvo cuando el síndrome de Gilbert se ha documentado claramente y otras pruebas de función hepática se sitúan en niveles normales).
 - f) Aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) \geq $3,0 \times$ LSN.
 - g) Fosfatasa alcalina (FA) \geq $2,5 \times$ LSN.
 - h) Aclaramiento de creatinina (ACr) calculado \geq 30 ml/minuto (fórmula de Cockcroft-Gault).
 - i) Albúmina \geq 2,5 g/dl.
- 10) Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediante ecocardiograma (ECO) o ventriculografía nuclear (MUGA) dentro de un intervalo normal (según los estándares institucionales).
- 11) Las mujeres en edad fértil (MEF) deben presentar una prueba de embarazo en suero u orina con un resultado negativo y con una sensibilidad de, al menos, 25 mUI/ml 14 días antes y, también, 24 horas antes del inicio del tratamiento con pomalidomida.

Criterios de Exclusión

- 1) Tratamiento previo con plitidepsin (a cualquier dosis) o doxorubicina (a dosis acumuladas > 400 mg/m²).
- 2) Afecciones/enfermedades concomitantes:
 - a) Neoplasia maligna primaria metastásica o activa distinta de MM.
 - b) Enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica.
 - c) Leucemia de células plasmáticas.
 - d) MM no secretor.
 - e) Hipercalcemia sintomática relacionada con la enfermedad a pesar de recibir una terapia médica óptima.
 - f) Neuropatía de grado \geq 1 con dolor o cualquier otra secuela (salvo alopecia) de un tratamiento previo.
 - g) Antecedentes o presencia de angina, infarto de miocardio, valvulopatía cardiaca, amiloidosis cardiaca o insuficiencia cardiaca congestiva en los 12 meses anteriores.
 - h) Arritmia sintomática (excluyendo taquicardia sinusal relacionada con anemia de grado \geq 2) o cualquier arritmia que requiere un tratamiento continuo y/o QT-QTc de grado \geq 2 prolongado o presencia de fibrilación auricular inestable. Se permiten pacientes con fibrilación auricular estable que reciben tratamiento siempre y cuando no cumplan ningún otro criterio de exclusión por motivos cardiacos o fármacos prohibidos.
 - i) Hipertensión arterial no controlada (\geq 150/100 mgHg) a pesar de recibir una terapia médica óptima.
 - j) Hepatopatía no neoplásica significativa.
 - k) Enfermedad endocrina no controlada (es decir, que requiere cambios relevantes en el tratamiento en el último mes o ingreso hospitalario en los últimos tres meses).
 - l) Infección sistémica no controlada.
 - m) Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) activa

- conocida (no se requiere un análisis de VIH a menos que exista una sospecha clínica de infección).
- n) Seropositividad conocida o infección por el virus de la hepatitis B (VHB) activa.
 - i) Los sujetos con un resultado negativo para HBsAg y ADN viral se consideran elegibles.
 - ii) Los pacientes que padecieron hepatitis B pero que han recibido un tratamiento antiviral y muestran ADN viral no detectable durante 6 meses son elegibles.
 - iii) Los sujetos seropositivos debido a la vacuna frente al virus de la hepatitis B son elegibles.
 - o) Seropositividad conocida o infección por el virus de la hepatitis C (VHC) activa.
 - i) Los pacientes que padecieron hepatitis C pero que han recibido un tratamiento antiviral y muestran ARN viral no detectable durante 6 meses son elegibles.
 - p) Miopatía de grado > 2 o cualquier situación clínica que produce una elevación significativa y persistente de CPK (> 2,5 × LSN en dos determinaciones diferentes realizadas con una semana de diferencia).
 - q) Cualquier afección que precisa un tratamiento inmunosupresor o con corticoesteroides crónico (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus) y que es probable que requiera una terapia inmunosupresora o con corticoesteroides adicional durante el tratamiento del estudio.
 - r) Limitación de la capacidad del paciente para cumplir con los requisitos de tratamiento o seguimiento.
 - s) Cualquier enfermedad psiquiátrica no controlada u otra afección importante que, a juicio del Investigador, afectará la tolerancia del paciente al medicamento del estudio o aumentará de manera sustancial los riesgos derivados de la participación en el estudio.
- 3) Cualquier contraindicación con respecto al uso de corticoesteroides.
 - 4) Hipersensibilidad conocida a bortezumib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, aceite de ricino polioxil 35 o manitol.
 - 5) Exantema de grado \geq 3 durante el tratamiento previo con talidomida, lenalidomida o pomalidomida.
 - 6) Incapacidad o poca disposición a recibir un tratamiento profiláctico para herpes zóster o tromboembolia conforme a lo dispuesto en el protocolo.
 - 7) Embarazo o lactancia. Pacientes fértiles (hombres y mujeres) que no emplean un método anticonceptivo eficaz. Todos los pacientes (hombres y mujeres) deben aceptar utilizar un método anticonceptivo eficaz (si fuera aplicable) durante un máximo de seis meses después de la suspensión del tratamiento.

Calendario

Autorización

01/02/2017

Inicio de Ensayo

19/07/2017

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

20/07/2017

Promotor

Pharma Mar, S.A. España

Avda de los Reyes,1. Pol. Ind. La Mina 28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Contact Person

Pharma Mar, S.A. - Clinical Trials

34 91 8466000

34 91 8466003

clinicaltrials@pharmamar.com

Monetary support: Pharma Mar, S.A. |

Centros

Activo	Hospital Universitari Vall d'Hebron
	Barcelona
	BARCELONA
	Servicio de Hematología

Inactivo	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
	Salamanca
	SALAMANCA
	Servicio de Hematología

Inactivo	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
	Madrid
	MADRID
	Servicio de Hematología

Inactivo	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO
	Sevilla
	SEVILLA
	Servicio de Hematología y Hemoterapia

Medicamentos

Aplidin

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: PLITIDEPSIN|

Huérfano

Experimental

dexamethasone

Comprimido

Principios Activos: DEXAMETHASONE|DEXAMETHASONE|

Experimental

bortezomib

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: BORTEZOMIB|

Experimental

pomalidomide

Cápsula dura

Principios Activos: POMALIDOMIDE|POMALIDOMIDE|

Huérfano

Experimental