

A study to decide what is the highest dose of CC-220 to take alone and with dexamethasone to assess the side effects, effectiveness and how the body deals with the drug in patients with multiple myeloma that recurs or is resistant to already tried medicines by patients.

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase I , Phase II	106

Information

Identifier

2016-000860-40

Investigated Disease

Multiple Myeloma that recurs or is resistant to already tried medicines by patients

Scientific Title

A PHASE 1B/2A MULTICENTER, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION STUDY TO DETERMINE THE MAXIMUM TOLERATED DOSE, ASSESS THE SAFETY AND TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PRELIMINARY EFFICACY OF CC-220 MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Summary

Not provided

Main Objective

To determine the maximum tolerated doses (MTDs) of CC-220 as monotherapy (MonoT) and in combination with dexamethasone (DEX) (DoubleT) in subjects with RRMM

Primary Endpoints

Recommended Dose - Establish the maximum tolerated doses (MTDs) of CC-220 monotherapy and in combination with dexamethasone

Temporary moments of secondary assessment

The endpoint of MTD is estimated after cycle 1 for each subject in the dose escalation phase. Further details are available in the clinical study protocol and Table 4 - Table of Events page 39-42 of the protocol

Secondary Objective

- To evaluate the safety of CC-220 as MonoT and in combination with DEX (DoubleT) in subjects with RRMM
- To estimate the preliminary efficacy of CC-220 as MonoT and in combination with DEX (DoubleT) in subjects with RRMM
- To evaluate the pharmacokinetics (PK) of CC-220 in subjects with RRMM

Secondary Endpoints

Safety - Type, frequency, seriousness and severity of adverse events (AEs) (and AEs of special interest) and relationship of AEs to investigational product

Overall Response Rate - Tumor response, including progressive disease (PD) according to the International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (IMWG)

Time to Response (TTR) - Time from enrollment to response (partial response [PR] or greater)

Duration of Response - Time from the first documentation of response (PR or greater) to the first documentation of PD

PK parameters - PK of CC-220 in plasma, eg, area under the plasma concentration-time curve from time zero to tau, where tau is the dosing interval (AUC_{0-?}), maximum plasma concentration of drug (C_{max}), time to C_{max} (T_{max}), terminal-phase elimination half life (t_{1/2}), apparent total plasma clearance when dosed daily (CL_{ss}/F) and apparent total volume of distribution at steady state when dosed orally (V_{ss}/F)

Temporary moments of secondary assessment

Safety - Continuous until 28 days after the last dose of study medication.

Overall response rate - Tumor response, including progressive disease (PD) according to the International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria (Rajkumar, 2011)

Time to response - Time from enrollment to the first documentation of response (partial response [PR] or greater)

Duration of Response - Time from the first documentation of response (PR or greater) to the first documentation of PD

Pharmacokinetics (intensive) - Day 8, 15 (pre-dose), 22 of Cycle 1, Day 8, 15 and 22 of Cycles 2-4.

PK (sparse) - all pre-dose - Day 8, 15, 22 of Cycle 1, Day 8, 15 and 22 of Cycles 2-4.

Further details are available Table 4 - Table of Events page 39-42 of the protocol

Criteria of inclusion

Subjects must satisfy the following criteria to be enrolled in the study:

1. Subject is ? 18 years of age at the time of signing the informed consent form (ICF)
2. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted
3. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements
4. Subjects must have a documented diagnosis of MM and have measurable disease by serum and/or urine protein electrophoresis (sPEP or uPEP): sPEP ?0.5 g/dL or uPEP ?200 mg/24 hours
5. All subjects must have received at least 2 prior myeloma regimens (note: induction with or without bone marrow transplant and with or without maintenance therapy is considered one regimen)
6. All subjects must have received prior treatment with at least 2 consecutive cycles of a lenalidomide or pomalidomide-containing regimen
7. All subjects must have received prior treatment with at least 2 consecutive cycles of a proteasome inhibitor or a proteasome inhibitor-containing regimen
8. All subjects must have documented disease progression on or within 60 days from the last dose of their last

myeloma therapy

9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0, 1 or 2

10. Females of childbearing potential (FCBP) must:

a. Have a negative pregnancy test as verified by the Investigator prior to starting study therapy. She must agree to ongoing pregnancy testing during the course of the study, and after the end of IP. This applies even if the subject practices true abstinence* from heterosexual contact.

b. Either commit to true abstinence* from heterosexual contact (which must be reviewed on a monthly basis and source documented) or agree to use, and be able to comply with, effective contraception without interruption, 28 days prior to starting investigational product, during the study therapy (including dose interruptions), and for 28 days after discontinuation of study therapy.

11. Male subjects must:

a. Practice true abstinence* (which must be reviewed on a monthly basis) or agree to use a condom during sexual contact with a pregnant female or a female of childbearing potential while participating in the study, during dose interruptions and for at least 28 days following investigational product discontinuation, even if he has undergone a successful vasectomy. * True abstinence is acceptable when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. [Periodic abstinence (eg, calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception.]

12. Males must agree to refrain from donating sperm while on CC-220 and for 90 days after discontinuation from IP.

13. All subjects must agree to refrain from donating blood while on IP and for 90 days after discontinuation from IP.

Criteria of exclusion

The presence of any of the following will exclude a subject from enrollment:

1. Subject has any significant medical condition, laboratory abnormality, or psychiatric illness that would prevent the subject from participating in the study
2. Subject has any condition including the presence of laboratory abnormalities, which places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study
3. Subject has any condition that confounds the ability to interpret data from the study
4. Subject has nonsecretory or oligosecretory multiple myeloma
5. Subjects with Plasma Cell leukemia
6. Any of the following laboratory abnormalities
 - Absolute neutrophil count (ANC) <1,000/?L
 - Hemoglobin <8 g/dL (<4.9 mmol/L)
 - Platelet count <75,000/?L Corrected serum calcium >13.5 mg/dL (>3.4 mmol/L)
 - Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)/aspartate aminotransferase (AST) or serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)/alanine aminotransferase (ALT) ?2.0 x upper limit of normal (ULN)
 - Serum total bilirubin and alkaline phosphatase >1.5 x ULN
 - Subjects with serious renal impairment (24-hour creatinine clearance [CrCl] <50 mL/min) or requiring dialysis would be excluded
7. Subjects with peripheral neuropathy ?Grade 2
8. Subjects with gastrointestinal disease that may significantly alter the absorption of CC-220
9. Subjects with a prior history of malignancies, other than MM, unless the subject has been free of the disease for ?5 years with the exception of the following noninvasive malignancies:
 - Basal cell carcinoma of the skin
 - Squamous cell carcinoma of the skin
 - Carcinoma in situ of the cervix
 - Carcinoma in situ of the breast
 - Incidental histological findings of prostate cancer such as T1a or T1b using the Tumor/Node/Metastasis (TNM) classification of malignant tumors or prostate cancer that is curative
10. Subject has a history of anaphylaxis or hypersensitivity to thalidomide, lenalidomide, pomalidomide or DEX
11. Subject has known or suspected hypersensitivity to the excipients contained in the formulation of CC-220 or DEX
12. Subject has received any of the following within the last 14 days of initiating IP:
 - Plasmapheresis
 - Major surgery (as defined by the Investigator)
 - Radiation therapy other than local therapy for MM associated bone lesions
 - Use of any systemic myeloma drug therapy

13. Subject has been treated with an investigational agent within 28 days or 5 half-lives (whichever is longer) of initiating IP 14. Subject has any one of the following:

- Clinically significant abnormal electrocardiogram (ECG) finding at Screening
- Congestive heart failure (New York Heart Association Class III or IV)
- Myocardial infarction within 12 months prior to starting IP

15. Subject has current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days prior to the first dose of IP. The following are exceptions to this criterion:

- Intranasal, inhaled, topical or local steroid injections (eg, intra-articular injection)
- Systemic corticosteroids at physiologic doses that do not exceed 10 mg/day of prednisone or equivalent
- Steroids as premedication for hypersensitivity reactions (eg, computed tomography [CT] scan premedication)

16. Subject has taken a strong inhibitor or inducer of CYP3A4/5 at least one week prior to dosing and during the course of study and grapefruit or related products ?1 week prior to dosing and intends to eat these products throughout the study

17. Subject known to test positive for human immunodeficiency virus (HIV), chronic or active hepatitis B, or active hepatitis A or C

18. Subject is unable or unwilling to undergo protocol required thromboembolism prophylaxis

19. Subject is a female who is pregnant, nursing or breastfeeding, or who intends to become pregnant during the participation in the study

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
19/09/2016	23/09/2016	No aportado	14/12/2016

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

34 91 4229000

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Centers

Active

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Medication

CC-220

Cápsula dura

Active Principles: CC-220|

Experimental

CC-220

Cápsula dura

Active Principles: CC-220|

Experimental

Dexamethasone tablets BP 2 mg

Comprimido*

CC-220

Cápsula dura

Active Principles: dexamethasone|

Experimental

Active Principles: CC-220|

Experimental

Dexamethasone-ratiopharm 4 mg tablets

Comprimido*

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental

Un estudio para decidir cuál es la dosis más alta de CC-220 para tomar en solitario y con dexametasona para evaluar los efectos secundarios, la eficacia y la reacción del cuerpo al fármaco en los pacientes con mieloma múltiple recurrente o es resistente a medicamentos previamente probados.

Estado
Reclutando

Tipo Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)

Género

Fases
Fase I , Fase II

Participantes
106

Información

Identificador

2016-000860-40

Enfermedad investigada

Mieloma múltiple recurrente o resistente a medicamentos previamente probados

Título Científico

ESTUDIO DE FASE IB/IIA ABIERTO, DE ESCALADA DE DOSIS Y MULTICÉNTRICO PARA DETERMINAR LA DOSIS MÁXIMA TOLERADA Y EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA TOLERABILIDAD, LA FARMACOCINÉTICA Y LA EFICACIA PRELIMINAR DE CC-220 EN MONOTERAPIA Y EN COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA EN SUJETOS CON MIELOMA MÚLTIPLE RECIDIVANTE Y RESISTENTE

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Determinar las dosis máximas toleradas (DMT) de CC 220 en monoterapia (MonoT) y en combinación con DEX (DobleT) en sujetos con MMRR.

Variables de Evaluación Primaria

Establecer las dosis máximas toleradas (DMT) de CC-220 en monoterapia y en combinación con dexametasona.

Momentos temporales de evaluación primaria

El criterio de valoración de DMT se estima después del ciclo 1 para cada sujeto en la fase de escalada de dosis. Más detalles están disponibles en el protocolo del estudio clínico y en la Tabla 4 - Calendario de actividades páginas 43-47 del protocolo.

Objetivo Secundario

- Evaluar la seguridad de CC-220 en MonoT y en combinación con DEX (DobleT) en sujetos con MMRR.
- Estimar la eficacia preliminar de CC-220 en MonoT y en combinación con DEX (DobleT) en sujetos con MMRR.
- Evaluar la farmacocinética de CC-220 en pacientes con MMRR.

Variables de Evaluación Secundaria

Seguridad-Tipo, frecuencia, gravedad e intensidad de los acontecimientos adversos (AA) (y AA de interés especial) y relación de los AA con el producto en investigación.

Tasa de respuesta global (TRG)-Respuesta tumoral, incluida la progresión de la enfermedad (PE) según los criterios uniformes de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG)

Tiempo hasta la respuesta (ThR)-Tiempo desde la inclusión hasta la primera documentación de respuesta (respuesta parcial [RP] o superior).

Duración de la respuesta (DdR)-Tiempo desde la primera documentación de respuesta (RP o superior) hasta la primera documentación de PE.

Parámetros de FC-FC de CC-220 en plasma, por ejemplo, área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde tiempo cero a tau, donde tau es el intervalo de administración de la dosis (ABC0-?), concentración plasmática máxima del fármaco (C_{máx}), tiempo hasta la C_{máx} (T_{máx}), semivida de eliminación terminal (t_{1/2}), aclaramiento plasmático total aparente cuando se administra diariamente (CL_{ss}/F) y volumen de distribución aparente en estado de equilibrio cuando se administra por vía oral (V_{ss}/F).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Seguridad-continua hasta 28 días después de la última dosis de la medicación del estudio.

Tasa global de respuesta-respuesta del tumor, incluyendo Progresión de la Enfermedad (PE) según el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) Criterios de Respuesta Uniforme (Rajkumar, 2011)

Tiempo de respuesta-tiempo desde el reclutamiento hasta la primera respuesta (respuesta parcial [RP] o superior)

Duración de la respuesta-Tiempo desde la primera respuesta (PR o superior) a la primera documentación de PE

Farmacocinética (intensiva)-Día 8, 15 (pre-dosis), 22 de Ciclo 1, Día 8, 15 y 22 de los Ciclos 2-4.

FC (dispersa)-todas pre-dosis - Día 8, 15, 22 del ciclo 1, Día 8, 15 y 22 de Ciclos 2-4.

Más detalles disponibles Tabla 4 - Calendario de actividades páginas 43-47 del protocolo

Criterios de Inclusión

1. El paciente tiene ≥ 18 años en el momento de la firma del formulario de consentimiento informado (FCI).
2. El paciente debe comprender y firmar de forma voluntaria un FCI antes de que se realice cualquier evaluación o procedimiento relacionado con el estudio.
3. El paciente es capaz y tiene la voluntad de cumplir con el calendario de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo.
4. Los pacientes deben tener un diagnóstico documentado de MM y presentar una enfermedad cuantificable mediante electroforesis de proteínas séricas y/o de orina (EFPs o EFPO): EFPs $\geq 0,5$ g/dl o EFPO ≥ 200 mg/24 horas.
5. Todos los pacientes deben haber recibido al menos 2 regímenes terapéuticos previos para el mieloma (nota: la inducción con o sin trasplante de médula ósea y con o sin tratamiento de mantenimiento se considera un único régimen terapéutico).
6. Todos los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con al menos 2 ciclos consecutivos de un régimen

terapéutico que contenga lenalidomida o pomalidomida.

7. Todos los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con al menos 2 ciclos consecutivos de un régimen terapéutico con un inhibidor de proteosomas o que contuviera un inhibidor de proteosomas.

8. Todos los pacientes deben presentar una progresión de la enfermedad documentada a los 60 días o dentro del periodo de 60 días desde la última dosis de su último tratamiento para el mieloma.

9. Puntuación del estado general de 0, 1 o 2 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

10. Las mujeres potencialmente fértiles (MPF) deben:

a. Presentar una prueba de embarazo negativa con la verificación del investigador antes de comenzar con el tratamiento del estudio. Aceptar someterse a pruebas de embarazo de forma regular durante el transcurso del estudio y una vez terminado el tratamiento con el PEI. Esto será así incluso si la participante practica la abstinencia total* de contacto heterosexual.

b. Se ha de comprometer bien a la abstinencia total* de contacto heterosexual (que se debe revisar de forma mensual y con fuente documentada) o bien a aceptar el uso y ser capaz de cumplir con un método anticonceptivo eficaz sin interrupción, 28 días antes del inicio del tratamiento con el producto en investigación, durante el tratamiento del estudio (incluidas las suspensiones temporales de la dosis) y durante 28 días tras la suspensión definitiva del tratamiento del estudio.

11. Los pacientes varones deben:

a. Practicar abstinencia total* (que se debe revisar de forma mensual) o aceptar el uso de preservativo durante las prácticas sexuales con una mujer embarazada o potencialmente fértil mientras participe en el estudio, durante las suspensiones temporales de la dosis y durante al menos 28 días tras la suspensión definitiva del producto en investigación, incluso aunque se haya sometido con éxito a una vasectomía.

* La abstinencia total es aceptable si está en consonancia con el estilo de vida preferido y habitual del paciente. (La abstinencia periódica [p. ej., métodos de Ogino, de ovulación, sintotérmico o de posovulación] y el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables.)

12. Los varones deben abstenerse de donar semen mientras estén en tratamiento con CC-220 y durante 90 días después de la suspensión definitiva del PEI.

13. Todos los varones deben aceptar abstenerse de donar sangre mientras estén en tratamiento con el PEI y durante 90 días después de la suspensión definitiva del PEI.

Criterios de Exclusión

1. El paciente tiene cualquier afección médica, anomalía de laboratorio o enfermedad psiquiátrica importante que pudiera impedir su participación en el estudio.

2. El paciente presenta cualquier afección, incluida la presencia de anomalías de laboratorio, que lo expondría a un riesgo inaceptable si participase en el estudio.

3. El paciente tiene cualquier afección que altera la capacidad para interpretar los datos del estudio.

4. El paciente tiene mieloma múltiple no secretor u oligosecretor.

5. Pacientes con leucemia de células plasmáticas.

6. Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000/ μ l.

- Hemoglobina <8 g/dl (<4,9 mmol/l).

- Recuento de plaquetas <75 000/ μ l Calcio sérico corregido >13,5 mg/dl (>3,4 mmol/l).

- Transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT)/aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)/alanina aminotransferasa (ALT) \geq 2,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

- Bilirrubina total y fosfatasa alcalina en suero >1,5 veces el LSN.

- Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] en 24 horas <50 ml/min) o que requieren diálisis serán excluidos.

7. Pacientes con neuropatía periférica de grado \geq 2.

8. Pacientes con enfermedad gastrointestinal que pueda alterar significativamente la absorción de CC-220.

9. Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna, aparte de MM, salvo que el paciente haya permanecido sin la enfermedad durante \geq 5 años, con excepción de las siguientes neoplasias malignas no invasivas:

- Carcinoma basocelular de la piel.

- Carcinoma de células escamosas de la piel.

- Carcinoma in situ de cuello uterino.

- Carcinoma in situ de mama.

- Signos histológicos circunstanciales de cáncer de próstata como T1a o T1b usando la clasificación tumor/ganglio/metástasis (TNM) de tumores malignos o cáncer de próstata que se puede curar.
- 10. El paciente tiene antecedentes de anafilaxia o hipersensibilidad a la talidomida, lenalidomida, pomalidomida o DEX.
- 11. El paciente tiene hipersensibilidad conocida o sospecha de hipersensibilidad a los excipientes que contiene la formulación de CC-220 o DEX.
- 12. El paciente ha recibido cualquiera de los siguientes tratamientos en los últimos 14 días anteriores al inicio del tratamiento con el PEI:
 - Plasmaféresis.
 - Cirugía mayor (según la definición del investigador).
 - Radioterapia, aparte de la terapia local para el MM asociada con lesiones óseas.
 - Uso de cualquier farmacoterapia sistémica para el mieloma.
- 13. El paciente ha recibido tratamiento con un fármaco en investigación durante los 28 días o 5 semividas (lo que sea más largo) previos al inicio del tratamiento con el PEI.
- 14. El paciente tiene cualquiera de las siguientes afecciones:
 - Signos anómalos en el electrocardiograma (ECG) clínicamente significativos en la selección.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV según la New York Heart Association).
 - Infarto de miocardio en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con el PEI.
 - Angina de pecho inestable o mal controlada, incluida la variante de angina de pecho de Prinzmetal.
- 15. El paciente usa actualmente o ha usado previamente medicación inmunodepresora en los 14 días previos a la primera dosis del PEI. Se aplicarán las siguientes excepciones a este criterio:
 - Esteroides intranasales, tópicos, inhalados e inyecciones locales de esteroides (p. ej., inyección intraarticular).
 - Corticosteroides sistémicos a dosis fisiológicas no superiores a 10 mg/día de prednisona o equivalente.
 - Esteroides como premedicación para reacciones de hipersensibilidad (p. ej., premedicación para tomografía axial computarizada [TAC]).
- 16. El paciente ha tomado un inhibidor o inductor potente de CYP3A4/5 al menos una semana antes de la dosis y durante el transcurso del estudio, pomelo u otros productos relacionados ?1 semana antes del tratamiento y tiene la intención de tomar estos productos a lo largo del estudio.
- 17. El paciente tiene una prueba positiva conocida para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B crónica o activa o hepatitis A o C activa.
- 18. El paciente no es capaz o no está dispuesto a someterse a profilaxis para la tromboembolia que requiere el protocolo.
- 19. El paciente es una mujer embarazada, en periodo de lactancia o que pretende quedarse embarazada durante su participación en el estudio.

Calendario

Autorización	Inicio de Ensayo	Fin de ensayo	Última actualización
19/09/2016	23/09/2016	No aportado	14/12/2016

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

34 91 4229000

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Centros

Activo

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Medicamentos

CC-220

Cápsula dura

Principios Activos: CC-220|

Experimental

CC-220

Cápsula dura

Principios Activos: CC-220|

Experimental

Dexamethasone tablets BP 2 mg

CC-220

Comprimido*

Principios Activos: dexamethasone|

Experimental

Cápsula dura

Principios Activos: CC-220|

Experimental

**Dexamethasone-ratiopharm 4 mg
tablets**

Comprimido*

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental