

Estudio en el que se compara el tratamiento con carfilzomib una vez por semana frente a dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona 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 III	460

Información

Identificador

2018-000665-36

Enfermedad investigada

Cáncer de Médula Ósea

Título Científico

Estudio de fase 3 aleatorizado y abierto en el que se compara el tratamiento con carfilzomib una vez por semana frente a dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario (A.R.R.O.W.2)

Justificación

El mieloma múltiple es un cáncer que afecta a algunas células inmunitarias y al crecimiento y funcionamiento normales de las células sanguíneas.

Este estudio se realiza para profundizar en los conocimientos sobre carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en personas con mieloma múltiple en recaída (la enfermedad ha reaparecido) o refractario (un tratamiento previo no fue capaz de controlar la enfermedad). En él se evaluará la eficacia del tratamiento con carfilzomib (también denominado Kyprolis[®]) una vez por semana frente a dos veces por semana en combinación con lenalidomida (también denominado REVLIMID[®]) y dexametasona y si causa efectos secundarios.

Objetivo Principal

Comparar la eficacia del tratamiento con 56 mg/m² de carfilzomib administrado una vez por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (56 mg/m² de KRd) con la del tratamiento con 27 mg/m² de carfilzomib administrado dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (27 mg/m² de KRd) en sujetos con mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) con 1 a 3 líneas de tratamiento previas.

Variables de Evaluación Primaria

Índice de Respuesta General (ORR, definido como la proporción entre la mejor respuesta general estricta completa [sCR], la respuesta completa [CR], la respuesta parcial muy buena [VGPR] y la respuesta parcial [PR] según los Criterios de Respuesta Uniforme del Grupo Internacional Especializado en Mieloma [IMWG-URC]) durante la duración del estudio.

Momentos temporales de evaluación primaria

Por encima de la duración del estudio

Objetivo Secundario

- *Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos de tratamiento.
- *Comparar la comodidad notificada por los pacientes con la pauta de administración de carfilzomib entre los grupos de tratamiento.

Variables de Evaluación Secundaria

*1 año PFS

*la comodidad es medida a partir del cuestionario de comodidad del paciente con el horario de dosis de Carfilzomib después de 4 ciclos de tratamiento.

Momentos temporales de evaluación secundaria

*1 año PFS

*la comodidad es medida a partir del cuestionario de comodidad del paciente con el horario de dosis de Carfilzomib después de 4 ciclos de tratamiento.

Criterios de Inclusión

*El sujeto ha proporcionado su consentimiento informado antes de iniciar cualquier actividad o procedimiento específico del estudio o el representante legal autorizado del sujeto ha proporcionado el consentimiento informado antes de iniciar cualquier actividad o procedimiento específico del estudio cuando el sujeto presenta algún tipo de trastorno que, según el criterio del investigador, impide al sujeto proporcionar su consentimiento informado por escrito.

*Hombres o mujeres \geq 18 años de edad.

*Mieloma múltiple en recaída o progresivo documentado durante o después de cualquier tratamiento (los sujetos refractarios a la línea más reciente de tratamiento son elegibles, a no ser que el último tratamiento contuviera IP o lenalidomida y dexametasona).

*Los sujetos deben tener como mínimo una RP a al menos 1 línea de tratamiento previa.

*Los sujetos deben haber recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previas para el mieloma múltiple (el tratamiento de inducción seguido de trasplante de células madre y tratamiento de consolidación/mantenimiento se considerará como 1 línea de tratamiento). Consulte el apartado 12.8 para obtener directrices para documentar el tratamiento previo.

*El tratamiento previo con IP o lenalidomida y dexametasona está permitido, siempre que el paciente haya experimentado como mínimo una RP al tratamiento más reciente con IP o lenalidomida y dexametasona, no fuera retirado debido a toxicidad y tenga un intervalo de como mínimo 6 meses sin tratamiento con IP o lenalidomida y dexametasona desde la última dosis recibida hasta el primer tratamiento del estudio. (Los pacientes pueden recibir tratamiento de mantenimiento con lenalidomida durante este intervalo de 6 meses sin tratamiento con IP o lenalidomida y dexametasona.)

*El tratamiento previo con un régimen que contenga lenalidomida y dexametasona está permitido, siempre que el sujeto no haya progresado durante los primeros 3 meses después de iniciar un tratamiento que contenga lenalidomida y dexametasona.

*Enfermedad medible con, como mínimo, 1 de los siguientes parámetros evaluados durante los 21 días previos a la aleatorización:

¿Mieloma múltiple de tipo IgG: nivel de proteína monoclonal en suero (proteína M) ¿ 1,0 g/dl.

¿Mieloma múltiple de tipo IgA, IgD, IgE: nivel de proteína M en suero ¿ 0,5 g/dl.

¿Proteína M en orina ¿ 200 mg en 24 horas.

¿En sujetos sin proteína M medible en suero u orina, cadena ligera libre en suero (SFLC) ¿ 100 mg/l (cadena ligera afectada) y una proporción kappa lambda anormal en suero.

*Estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ¿ 2 (consulte el apartado 12.9).

Criterios de Exclusión

Relacionados con la enfermedad

Macroglobulinemia de Waldenström

Mieloma múltiple de subtipo IgM

Síndrome de POEMS

Leucemia de células plasmáticas(>2,0x10⁹/l de células plasmáticas circulantes mediante diferencial estándar)

Amiloidosis primaria (los pacientes con mieloma múltiple y una acumulación asintomática de placas amiloides observada en una biopsia podrían ser elegibles si cumplen el resto de criterios)

Síndrome mielodisplásico

Otras enfermedades

Ante. de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, con las excepciones siguientes

¿Tumor maligno tratado con intención curativa y sin presencia de enfermedad activa confirmada durante ¿3 años antes de la inclusión y que el médico encargado del trm considere de bajo riesgo de recurrencia

¿Cáncer de piel no melanomatoso o lentigo maligno trtd adecuadamente sin evidencia de enfermedad

¿Carcinoma in situ de cuello uterino trtd adecuadamente sin evidencia de enfermedad

¿Carcinoma ductal in situ de mama trtd adecuadamente sin evidencia de enfermedad

¿Neoplasia intraepitelial prostática sin evidencia de cáncer de próstata

¿Carcinoma urotelial papilar no invasivo o carcinoma in situ tratados adecuadamente

¿Cáncer papilar o medular de tiroides trtd

¿Una enfermedad neoplásica similar con expectativa de >95% de supervivencia libre de enfermedad durante 5 años

Infección conocida por el VIH, infección por hepatitis C (los sujetos con hepatitis C que alcanzan una respuesta virológica sostenida después del trm antivírico sí están permitidos) o infección por hepatitis B (los sujetos con antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpo core que alcanzan una respuesta virológica sostenida con trm antivírico sí están permitidos). Si es necesario se deben realizar pruebas según las normativas locales

Enfermedad del injerto contra el huésped en curso

Infección activa aguda que requiera antibióticos, antifúngicos, agentes antivíricos (salvo tratamiento antivírico destinado a la hepatitis B) sistémicos en los 14 días previos a la aleatorización

Cirrosis conocida

Neuropatía significativa (grados 3 a 4, o grado 2 con dolor) en los 14 días previos a la aleatorización

Sujetos con derrames pleurales que requieran toracocentesis o con ascitis que requiera paracentesis en los 14 días previos a la aleatorización

Enfermedades cardiopulmonares

Hipertensión no controlada, definida como el promedio de la PA sistólica ¿ 160 mmHg o diastólica ¿ 100 mmHg a pesar de un tratamiento óptimo (determinada según las directrices de 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología; apartado 12.10)

Insuficiencia cardíaca congestiva activa (de clase III a IV, según la New York Heart Association), isquemia sintomática, arritmias no controladas, ECG de selección con un intervalo QT corregido > 470 ms, enfermedad del pericardio o infarto de miocardio durante los 4 meses previos a la aleatorización

Intolerancia a la hidratación debido a un deterioro pulmonar o cardíaco ya existente

Ante. de enfermedad pulmonar intersticial o en curso

Trm previo/concomitante

Inmunoterapia en los 21 días previos a la aleatorización

Trm con anticuerpos monoclonales en los21días previos a la aleatorización
 Quimioterapia con un agente terapéutico anticanceroso aprobado en los 21días previos a la aleatorización.
 Trm con glucocorticoides en los14días previos a la aleatorización que supere una dosis acumulativa de160mg de dexametasona o una dosis equivalente de otros corticosteroides
 Radioterapia focal en los7días previos a la aleatorización.Radioterapia ampliada del campo con afectación de un volumen significativo de médula ósea en los21días previos a la aleatorización(es decir, la irradiación previa debe haber sido<30%de la médula ósea)
 Cirugía mayor(salvo cifoplastia) en los28días previos a la aleatorización
 Traspl. autólogo o alogénico de células progenitoras en los90días previos a la aleatorización
 Contraindicación o intolerancia a lenalidomida, dexametasona o carfilzomib
 Ante. conocidos de alergia a Captisol(un derivado de la ciclodextrina utilizado para solubilizar carfilzomib)
 El sujeto presenta hipersensibilidad conocida a alguno de los productos o componentes que se deben administrar durante el trm, incluida la hipersensibilidad a fármacos antivíricos
 Experiencia previa/concomitante en ensayos clínicos
 Estar recibiendo trm en otro estudio de un fármaco o dispositivo en investigación o haber transcurrido<28días desde el fin del trm en otro estudio de un fármaco o dispositivo en investigación
 Evaluaciones de la función orgánica
 Disfunción hepática en los21días previos a la aleatorización
 ¿Bilirrubina¿1,5veces el límite superior de la normalidad
 ¿Aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa¿2,5veces el LSN
 Fracción de eyección ventricular izquierda<40%,determinada con un ecocardiograma transtorácico
 Recuento absoluto de neutrófilos<1x10⁹/l en los21días previos a la aleatorización.El RAN de la selección debe ser independiente del tratamiento de apoyo con factor de crecimiento durante¿1sem

Calendario

(Última actualización: 24/05/2019)

Autorización 19/03/2019	Inicio de Ensayo 03/05/2019	Inclusión Primer Paciente 06/05/2019	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

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive CA 91320-1799 Thousand Oaks

Contact Person

Amgen (EUROPE) GmbH - IHQ Medical Info-Clinical Trials

medinfointernational@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.]

Centros

No iniciado (19/03/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

No iniciado (19/03/2019)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

No iniciado (19/03/2019)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

No iniciado (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

No iniciado (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

BALEARES

Servicio de Hematología

No iniciado (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Medicamentos

Kyprolis

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: carfilzomib|

Huérfano

Experimental

Sin resultados

A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

State	Type of participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Expected Participants
Both	Phase III	460

Information

Identifier

2018-000665-36

Investigated Disease

Bone marrow Cancer

Scientific Title

A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (A.R.R.O.W.2)

Rationale

Multiple myeloma is a cancer that affects some of your immune cells and affects how your normal blood cells grow and work.

This study is being done to learn more about carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in people with relapsed (your disease came back) or refractory (a prior treatment was not able to control your disease) multiple myeloma. It will compare efficacy of a once-weekly vs twice-weekly Carfilzomib (also known as Kyprolis[®]) in combination with Lenalidomide (also known as REVLIMID[®]) and Dexamethasone and whether it causes any side effects.

Main Objective

compare efficacy of
56 mg/m² carfilzomib administered
once-weekly in combination with
lenalidomide and dexamethasone
(KRd 56 mg/m²) to

27 mg/m² carfilzomib administered twice-weekly in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd 27 mg/m²) in subjects with RRMM with 1 to 3 prior lines of therapy

Primary Endpoints

overall response rate (ORR, defined as the proportion of best overall response of stringent complete response [sCR], complete response [CR], very good partial response [VGPR], and partial response [PR] per International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria [IMWG-URC]) over the duration of the study

Temporary moments of secondary assessment

Over the duration of the study

Secondary Objective

- *compare progression-free survival (PFS) between treatment arms
- *compare patient-reported convenience with carfilzomib-dosing schedule between treatment arms

Secondary Endpoints

- *1-year PFS
- *convenience as measured by the Patient-reported Convenience With Carfilzomib-dosing Schedule Question after cycle 4 of treatment

Temporary moments of secondary assessment

- *1-year PFS
- *convenience as measured by the Patient-reported Convenience With Carfilzomib-dosing Schedule Question after cycle 4 of treatment

Inclusion criteria

- *Subject has provided informed consent prior to initiation of any study-specific activities or procedures or subject's legally acceptable representative has provided informed consent prior to any study-specific activities/procedures being

initiated when the subject has any kind of condition that, in the opinion of the Investigator, may compromise the ability of the subject to give written informed consent.

*Males or females \geq 18 years of age.

*Documented relapse or progressive multiple myeloma on or after any treatment (subjects refractory to the most recent line of therapy are eligible, unless last treatment contained PI or lenalidomide and dexamethasone).

*Subjects must have at least PR to at least 1 line of prior therapy.

*Subjects must have received at least 1 but not more than 3 prior lines of therapy for multiple myeloma (induction therapy followed by stem cell transplant and consolidation maintenance therapy will be considered as 1 line of therapy). See Section 12.8 for guidelines for documenting prior treatment.

*Prior therapy with a PI or lenalidomide and dexamethasone is allowed, as long as the patient had at least a PR to most recent therapy with PI or lenalidomide and dexamethasone, was not removed due to toxicity, and will have at least a 6-month PI or lenalidomide and dexamethasone treatment-free interval from last dose received until first study treatment. (Patients may receive maintenance therapy with lenalidomide during this 6-month PI or lenalidomide and dexamethasone treatment-free interval).

*Previous treatment with a lenalidomide and dexamethasone containing regimen is allowed, as long as the subject did not progress during the first 3 months after initiating lenalidomide and dexamethasone containing therapy.

Measurable disease with at least 1 of the following assessed within 21 days prior to randomization:

\geq IgG multiple myeloma: serum monoclonal protein (M-protein) level \geq 1.0 g/dL

\geq IgA, IgD, IgE multiple myeloma: serum M-protein level \geq 0.5 g/dL

\geq urine M-protein \geq 200 mg per 24 hours

\geq in subjects without measurable serum or urine M-protein, serum-free light chain (SFLC) \geq 100 mg/L (involved light chain) and an abnormal serum kappa lambda ratio

*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 \geq 2 (see Section 12.9).

Exclusion criteria

Disease-related

*Waldenström macroglobulinemia.

*Multiple myeloma of IgM subtype.

*POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes).

*Plasma cell leukemia ($> 2.0 \times 10^9/L$ circulating plasma cells by standard differential).

*Primary amyloidosis (patients with multiple myeloma with asymptomatic deposition of amyloid plaques found on biopsy would be eligible if all other criteria are met).

*Myelodysplastic syndrome.

Other Medical Conditions

*History of other malignancy within the past 5 years, with the following exceptions:

\geq Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for \geq 3 years before enrollment and felt to be at low risk for recurrence by the treating physician

\geq Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease

\geq Adequately treated cervical carcinoma in situ without evidence of disease

\geq Adequately treated breast ductal carcinoma in situ without evidence of

disease

¿ Prostatic intraepithelial neoplasia without evidence of prostate cancer
 ¿ Adequately treated urothelial papillary noninvasive carcinoma or carcinoma in situ

¿ Treated medullary or papillary thyroid cancer

¿ Similar neoplastic conditions with an expectation of > 95% 5-year disease-free survival

*Known HIV infection, hepatitis C infection (subjects with hepatitis C that achieve a sustained virologic response after antiviral therapy are allowed), or hepatitis B infection (subjects with hepatitis B surface antigen or core antibody that achieve sustained virologic response with antiviral therapy are allowed). Tests to be performed if required per local country regulations.

*Ongoing graft-vs-host disease.

*Acute active infection requiring systemic antibiotics, antifungal, antiviral (except antiviral therapy directed at hepatitis B) agents within 14 days prior to randomization.

*Known cirrhosis.

*Significant neuropathy (grades 3 to 4, or grade 2 with pain) within 14 days prior to randomization.

*Subjects with pleural effusions requiring thoracentesis or ascites requiring paracentesis within 14 days prior to randomization.

Cardiopulmonary Conditions

*Uncontrolled hypertension, defined as an average systolic blood pressure ¿ 160 mmHg or diastolic ¿ 100 mmHg despite optimal treatment (measured following European Society of Hypertension/European Society of Cardiology 2013 guidelines; Section 12.10).

*Active congestive heart failure (New York Heart Association Class III to IV), symptomatic ischemia, uncontrolled arrhythmias, screening ECG with corrected QT interval (QTc) of > 470 msec, pericardial disease, or myocardial infarction within 4 months prior to randomization.

*Intolerance to hydration due to pre-existing pulmonary or cardiac impairment.

*History of interstitial lung disease or ongoing interstitial lung disease.

Prior/Concomitant Therapy

*Immunotherapy within 21 days prior to randomization.

*Monoclonal antibody therapy within 21 days prior to randomization.

*Chemotherapy with approved anticancer therapeutic within 21 days prior to randomization.

*Glucocorticoid therapy within 14 days prior to randomization that exceeds a cumulative dose of 160 mg of dexamethasone or equivalent dose of other corticosteroids.

*Focal radiation therapy within 7 days prior to randomization. Radiation therapy to an extended field involving a significant volume of bone marrow within 21 days prior to randomization (ie, prior radiation must have been to < 30% of the bone marrow).

*Major surgery (except kyphoplasty) within 28 days prior to randomization.

*Autologous or allogeneic stem cell transplant within 90 days prior to randomization.

*Contraindication or intolerance to lenalidomide, dexamethasone, or carfilzomib.

*Known history of allergy to Captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilize carfilzomib).

*Subject has known hypersensitivity to any of the products or components to be administered during dosing, including hypersensitivity to antiviral drugs.

Prior/Concurrent Clinical Study Experience

*Currently receiving treatment in another investigational device or drug study, or < 28 days since ending treatment on another investigational device or drug study(ies).

Organ Function Assessments

*Hepatic dysfunction within 21 days prior to randomization:

¿ bilirubin ¿ 1.5x the upper limit of normal (ULN)

¿ aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) ¿ 2.5x ULN

*Left ventricular ejection fraction < 40% assessed by transthoracic echocardiogram (ECHO).

*Absolute neutrophil count (ANC) < 1 x 10⁹/L within 21 days prior to randomization. Screening ANC should be independent of growth factor support for ¿ 1 week.

Calendar

(Last Update: 24/05/2019)

Authorization 19/03/2019	Start of Trial 03/05/2019	First patient inclusion 06/05/2019	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

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive CA 91320-1799 Thousand Oaks

Contact Person

Amgen (EUROPE) GmbH - IHQ Medical Info-Clinical Trials

medinfointernational@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.]

Sites

not initialized (19/03/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

not initialized (19/03/2019)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

not initialized (19/03/2019)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

not initialized (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

not initialized (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

BALEARES

Servicio de Hematología

not initialized (19/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Medication

Kyprolis

Polvo para solución inyectable

Active Principles: carfilzomib|

Orphan

Experimental

No results