

Estudio de venetoclax en combinación con carfilzomib y desametasona en pacientes con mieloma múltiple (MM) recidivante o resistente.

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase II	Participantes esperados 120
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara No

Información

Identificador

2019-004340-30

Enfermedad investigada

Mieloma múltiple

Título Científico

Estudio en fase 2, abierto y multicéntrico de venetoclax en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

¿Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de venetoclax en combinación con carfilzomib y dexametasona cuando se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente (MMRR)

¿Determinar la tasa de respuestas objetivas (TRO) y la tasa de respuestas parciales muy buenas (RPMB) o mejores

con venetoclax-carfilzomib-dexametasona (VenKd) en la combinación de dosis deseada en pacientes con MMRR y en pacientes con MMRR y positividad de t(11;14)

¿Investigar y comparar la seguridad y la eficacia preliminar de la combinación VenKd en dosis de 400 u 800 mg de venetoclax con la pauta de carfilzomib-dexametasona (Kd) (control). Se investigarán las tasas de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG) (según el investigador), entre ellas, TRO, RPMB o mejor y tasa de respuestas completas (RC) o mejor.

Variables de Evaluación Primaria

¿Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de venetoclax en combinación con carfilzomib y dexametasona cuando se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente (MMRR)

¿Determinar la tasa de respuestas objetivas (TRO) y la tasa de respuestas parciales muy buenas (RPMB) o mejores con venetoclax-carfilzomib-dexametasona (VenKd) en la combinación de dosis deseada en pacientes con MMRR y en pacientes con MMRR y positividad de t(11;14)

¿Investigar y comparar la seguridad y la eficacia preliminar de la combinación VenKd en dosis de 400 u 800 mg de venetoclax con la pauta de carfilzomib-dexametasona (Kd) (control). Se investigarán las tasas de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG) (según el investigador), entre ellas, TRO, RPMB o mejor y tasa de respuestas completas (RC) o mejor.

Momentos temporales de evaluación primaria

¿La seguridad será monitorizada a lo largo de la participación del sujeto en el estudio

¿Las tasas de respuesta de IMWG dependen de las respuestas de los pacientes al tratamiento. Todos los sujetos serán tratados hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otra razón para la interrupción

Objetivo Secundario

¿Investigar las tasas de respuesta del IMWG en los pacientes con expresión elevada de BCL-2 y en los pacientes con exposición previa a lenalidomida

¿Evaluar los criterios de valoración del tiempo hasta el episodio: supervivencia sin progresión (SSP), tiempo hasta la respuesta (TTR), tiempo hasta la progresión (TTP), duración de la respuesta (DR) y supervivencia global (SG) con la combinación VenKd en pacientes con MMRR

¿Caracterizar la farmacocinética (FC) en plasma de venetoclax y carfilzomib

¿Evaluar la enfermedad residual mínima (ERM) en la médula ósea mediante secuenciación masiva (NGS)

Variables de Evaluación Secundaria

¿Investigar las tasas de respuesta del IMWG en los pacientes con expresión elevada de BCL-2 y en los pacientes con exposición previa a lenalidomida

¿Evaluar los criterios de valoración del tiempo hasta el episodio: supervivencia sin progresión (SSP), tiempo hasta la respuesta (TTR), tiempo hasta la progresión (TTP), duración de la respuesta (DR) y supervivencia global (SG) con la combinación VenKd en pacientes con MMRR

¿Caracterizar la farmacocinética (FC) en plasma de venetoclax y carfilzomib

¿Evaluar la enfermedad residual mínima (ERM) en la médula ósea mediante secuenciación masiva (NGS)

Momentos temporales de evaluación secundaria

- ¿Las tasas de respuesta de IMWG dependen de las respuestas de los pacientes al tratamiento. Todos los sujetos serán tratados hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otra razón para la interrupción.
- ¿La SSP se monitorizará durante todo el estudio para detectar la primera enfermedad progresiva documentada o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.
- ¿La seguridad y la investigación de biomarcadores serán monitorizadas a lo largo de la participación del sujeto en el estudio.

Criterios de Inclusión

1.Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ¿ 2 2.El paciente presenta MMRR documentado durante o después de cualquier pauta o es resistente a la línea de tratamiento más reciente ¿El mieloma recidivante se define como un mieloma tratado previamente que progresa y requiere el inicio de un tratamiento de rescate, pero que no cumple los criterios de mieloma resistente ¿El mieloma resistente se define como una enfermedad que no responde (ausencia de respuesta mínima o aparición de progresión de la enfermedad [PE]) durante el tratamiento primario o de rescate o que progresa en los 60 días siguientes al último tratamiento ¿En la parte 4, los pacientes deberán cumplir los criterios anteriores y presentar también la translocación t(11;14), determinada mediante un análisis de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) validado analíticamente según los análisis del laboratorio central 3.El paciente ha recibido previamente al menos una línea de tratamiento para el MM ¿Partes 1, 2 y 3: El paciente ha recibido previamente entre una y tres líneas de tratamiento ¿Parte 4: El paciente ha recibido previamente al menos una línea de tratamiento ¿Una línea de tratamiento consta de ¿ 1 ciclo completo de un solo fármaco, una pauta consistente en una combinación de varios medicamentos o un tratamiento secuencial previsto de varias pautas 4.El paciente presenta enfermedad mensurable en la selección, definida como al menos una de las circunstancias siguientes ¿Proteína M en suero ¿ 0,5 g/dl (¿ 5 g/l) O ¿Proteína M en orina ¿ 200 mg/24 horas O ¿Cadenas ligeras libres (CLL) en suero ¿ 10 mg/dl, siempre que el cociente de CLL en suero sea anómalo 5.El paciente deberá presentar los siguientes parámetros analíticos en las 2 semanas previas a la primera dosis, según el intervalo de referencia del laboratorio: ¿Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ¿ 1000/ μ l; el paciente podrá utilizar apoyo con factores de crecimiento para cumplir los criterios de elegibilidad relativos al RAN ¿Recuento de plaquetas ¿¿ 50.000/mm³ en los pacientes con afectación ¿ 50% de la médula ósea por el mieloma ¿¿ 30.000/mm³ en los pacientes con afectación > 50% de la médula ósea por el mieloma ¿Los pacientes no podrán haber recibido una transfusión de plaquetas en las 72 horas previas al recuento de plaquetas utilizado para determinar la idoneidad ¿Hemoglobina ¿ 8,0 g/dl; el paciente podrá recibir transfusiones de eritrocitos conforme a las normas del centro para cumplir este criterio ¿ALT y AST ¿ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) ¿Bilirrubina total ¿ 1,5 veces el LSN; el paciente con síndrome de Gilbert documentado puede tener una bilirrubina > 1,5 veces el LSN con la aprobación del Director médico del área terapéutica principal ¿Aclaramiento de creatinina ¿ 30 ml/min, medido mediante recogida de orina de 24 horas o calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault

Criterios de Exclusión

1.El paciente presenta alguna de las situaciones siguientes ¿MM no secretor u oligosecretor ¿Leucemia de células plasmáticas activa, es decir, 20% de leucocitos periféricos o > 2,0 × 10⁹/l de células plasmáticas circulantes según la fórmula leucocitaria convencional ¿Macroglobulinemia de Waldenström ¿Amiloidosis primaria ¿Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y alteraciones cutáneas) ¿Enfermedad cardiovascular importante, como angina no controlada, hipertensión, arritmia, infarto de miocardio reciente en los 6 meses previos a la primera dosis, insuficiencia cardíaca congestiva de clase ¿ 3 de la New York Heart Association (NYHA) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo ¿ 40% determinada mediante ventriculografía isotópica en equilibrio (MUGA) o ecocardiografía ¿Intervención de cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis ¿Infecciones agudas con necesidad de tratamiento antibiótico, antimicótico o antiviral en los 14 días previos a la primera dosis ¿Neuropatía periférica de grado ¿ 3 o de grado ¿ 2 con dolor en las 2 semanas previas a la primera dosis ¿Diabetes no controlada o hipertensión no controlada en los 14 días previos a la primera dosis ¿Cualquier otra

enfermedad que, en opinión del investigador, pueda afectar negativamente a la participación del paciente en el estudio 2.El paciente tiene antecedentes de otras neoplasias malignas activas, incluido el síndrome mielodisplásico (SMD), en los 3 años previos a la incorporación al estudio, con las siguientes excepciones ¿Carcinoma in situ de cuello uterino o mama debidamente tratado, ¿Carcinoma basocelular o espinocelular localizado de la piel, ¿Cáncer de próstata de grado 6 de Gleason o inferior Y con concentraciones estables de antígeno prostático específico (PSA) sin tratamiento, ¿Neoplasia maligna previa sin signos de enfermedad confinada y reseca quirúrgicamente (o tratada con otras modalidades) con intención curativa y con pocas probabilidades de influir en la supervivencia durante el estudio 3.Si el paciente se ha sometido previamente a un alotrasplante de células progenitoras (TCP), presenta signos de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en curso 4.El paciente ha recibido tratamiento previo con carfilzomib o presenta hipersensibilidad o alergia a captisol (un derivado de ciclodextrina utilizado para solubilizar carfilzomib) o a dexametasona 5.El paciente es resistente a cualquier inhibidor de la familia BCL-2 6.El paciente ha recibido cualquiera de lo siguiente: ¿TCP alogénico o singénico en los 6 meses previos a la primera dosis ¿Auto-TCP en las 12 semanas previas a la primera dosis ¿Vacunación con una vacuna de microorganismos vivos en las 8 semanas previas a la primera dosis ¿Anticuerpos monoclonales en las 6 semanas previas a la primera dosis ¿Cualquier tratamiento contra el mieloma (distinto de los anticuerpos monoclonales), como quimioterapia, radioterapia, tratamiento biológico, inmunoterapia o un tratamiento en investigación, incluidos fármacos dirigidos de molécula pequeña, en el plazo de 5 semividas (o 14 días si se desconoce la semivida) antes de la primera dosis ¿Tratamiento con corticosteroides en una dosis equivalente a ¿ 4 mg/día de dexametasona en las 3 semanas previas a la primera dosis ¿Inhibidor o inductor potente o moderado de la CYP3A en la semana previa a la primera dosis.

Calendario

(Última actualización: 02/07/2020)

Autorización 02/07/2020	Inicio de Ensayo No aportado	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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Alemania

Knollstrasse 67061 Ludwigshafen

Contact Person

AbbVie Ltd. - EU Clinical Trials Helpdesk

+44 1628 561090

+44 1628 461153

abbvie_reec@abbvie.com

Monetary support: AbbVie Inc.]

Centros

No iniciado (02/07/2020)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (02/07/2020)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN**

Madrid

MADRID

No iniciado (02/07/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

No iniciado (02/07/2020)

**HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS
TRIAS I PUJOL DE BADALONA**

Badalona

BARCELONA

Medicamentos

Krypolis

Polvo para solución para perfusión

-

Principios Activos: Carfilzomib|

Huérfano

Experimental

Venetoclax

Comprimido recubierto con película

-

Principios Activos: VENETOCLAX|

Huérfano

Experimental

Sin resultados

Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 120
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2019-004340-30

Investigated Disease

Multiple Myeloma

Scientific Title

A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Rationale

Not provided

Main Objective

- To assess the safety and tolerability of venetoclax in combination with carfilzomib and dexamethasone when administered in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM).
o assess the objective response rate (ORR) and very good partial response (VGPR) or better rate of venetoclax

carfilzomib dexamethasone (VenKd) at the target dose combination in subjects with RRMM, and in t(11;14)-positive RRMM subjects.

- To explore and compare safety and preliminary efficacy of VenKd combination at 400 mg or 800 mg venetoclax dose levels with carfilzomib dexamethasone (Kd) (control) regimen. International Myeloma Working Group (IMWG) response rates (per investigator) including ORR, VGPR, or better rate, and complete response (CR) or better rate will be investigated.

Primary Endpoints

- To assess the safety and tolerability of venetoclax in combination with carfilzomib and dexamethasone when administered in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM).
- To assess the objective response rate (ORR) and very good partial response (VGPR) or better rate of venetoclax carfilzomib dexamethasone (VenKd) at the target dose combination in subjects with RRMM, and in t(11;14)-positive RRMM subjects.
- To explore and compare safety and preliminary efficacy of VenKd combination at 400 mg or 800 mg venetoclax dose levels with carfilzomib dexamethasone (Kd) (control) regimen. International Myeloma Working Group (IMWG) response rates (per investigator) including ORR, VGPR, or better rate, and complete response (CR) or better rate will be investigated.

Temporary moments of secondary assessment

- Safety will be monitored throughout the subject's participation in the study.
- IMWG response rates are dependent on the individual subject's response to therapy. All subjects will be treated until progressive disease, unacceptable toxicity or other reason for discontinuation.

Secondary Objective

- ¿ To investigate the IMWG response rates for subjects with high BCL-2 expression, and for subjects with prior exposure to lenalidomide.
- ¿ To assess the time-to-event endpoints: progression-free survival (PFS), time to response (TTR), time to progression (TTP), duration of response (DOR), and overall survival (OS) of the VenKd combination in RRMM subjects.
- ¿ To characterize the pharmacokinetics (PK) in plasma of venetoclax and carfilzomib.
- ¿ To assess minimal residual disease (MRD) in the bone marrow by next generation sequencing (NGS).

Secondary Endpoints

- To investigate the IMWG response rates for subjects with high BCL-2 expression, and for subjects with prior exposure to lenalidomide.
 - To assess the time-to-event endpoints: progression-free survival (PFS), time to response (TTR), time to progression (TTP), duration of response (DOR), and overall survival (OS) of the VenKd combination in RRMM subjects.
 - To characterize the pharmacokinetics (PK) in plasma of venetoclax and carfilzomib.
 - To assess minimal residual disease (MRD) in the bone marrow by next generation sequencing (NGS).
-

Temporary moments of secondary assessment

- IMWG response rates are dependent on the individual subject's response to therapy. All subjects will be treated until progressive disease, unacceptable toxicity or other reason for discontinuation.
- PFS will be monitored throughout the study for first documented progressive disease or death due to any cause, whichever comes first.
- Safety and biomarker research will be monitored throughout the subject's participation in the study.

Inclusion criteria

1. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of ≤ 2 . 2. Subject has documented RRMM on or after any regimen or is refractory to the most recent line of therapy. - Relapsed myeloma is defined as previously treated myeloma that progresses and requires initiation of salvage therapy, but does not meet criteria for refractory myeloma. - Refractory myeloma is defined as disease that is nonresponsive (failure to achieve minimal response or development of progressive disease [PD]) while on primary or salvage therapy, or progresses within 60 days of last therapy. - For Part 4, subjects must meet the above criteria and also be positive for translocation t(11;14) as determined by an analytically validated Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) assay per central laboratory testing. 3. Subject has received prior treatment with at least one prior line of therapy for MM. - Parts 1, 2, 3: Subject has received prior treatment with one to three prior lines of therapy. - Part 4: Subject has received prior treatment with at least one prior line of therapy. - A line of therapy consists of ≤ 1 complete cycle of a single agent, a regimen consisting of a combination of several drugs, or a planned sequential therapy of various regimens. 4. Subject has measurable disease at Screening, defined as at least one of the following: - Serum M-protein ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L), OR - Urine M-protein ≥ 200 mg/24 hours, OR - Serum free light chain (FLC) ≥ 10 mg/dL, provided serum FLC ratio is abnormal. 5. Subject must meet the following laboratory parameters within 2 weeks prior to first dose, per laboratory reference range: - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$; subject may use growth factor support to achieve ANC eligibility criteria. - Platelet count: $\geq 50,000/\text{mm}^3$ for subject with $\leq 50\%$ myeloma involvement in the bone marrow; $\geq 30,000/\text{mm}^3$ for subject with $> 50\%$ myeloma involvement in the bone marrow; \circ Subject may not have received a platelet transfusion within 72 hours prior to the platelet count used for eligibility. - Hemoglobin ≥ 8.0 g/dL; subject may receive red blood cell (RBC) transfusions in accordance with institutional guidelines to meet this criteria. - AST and ALT $\leq 3 \times$ upper limit of normal (ULN). - Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN; subject with documented Gilbert's syndrome may have bilirubin $> 1.5 \times$ ULN with the approval of the Primary Therapeutic Area Medical Director. - Creatinine clearance ≥ 30 mL/min, measured by 24-hour urine collection or calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Exclusion criteria

1. Subject has any of the following conditions: - Non-secretory or oligo-secretory MM - Active plasma cell leukemia, i.e., either 20% of peripheral white blood cells or $> 2.0 \times 10^9/\text{L}$ circulating plasma cells by standard differential - Waldenström's macroglobulinemia - Primary amyloidosis - POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes) - Active hepatitis B or C infection based on screening blood testing - Significant cardiovascular disease, including uncontrolled angina, hypertension, arrhythmia, recent myocardial infarction within 6 months of first dose, congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) Class ≥ 3 , and/or left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ as assessed by multiple gated acquisition scan (MUGA) or ECHO. - Major surgery within 4 weeks prior to first dose - Acute infections requiring antibiotic, antifungal, or antiviral therapy within 14 days prior to first dose. - Peripheral neuropathy \geq Grade 3 or \geq Grade 2 with pain within 2 weeks prior to first dose - Uncontrolled diabetes or uncontrolled hypertension within 14 days prior to first dose - Any other medical condition that, in the opinion of the Investigator, would adversely affect the subject's participation in the study. 2. Subject has a history of other active malignancies, including myelodysplastic syndrome (MDS), within the past 3 years prior to study entry, with the following exceptions: - Adequately treated in situ carcinoma of the cervix uteri or the breast, - Basal cell carcinoma of the skin or localized squamous cell carcinoma of the skin, - Prostate cancer Gleason grade 6 or lower AND with stable Prostate Specific Antigen (PSA) levels off treatment, - Previous

malignancy with no evidence of disease confined and surgically resected (or treated with other modalities) with curative intent and unlikely to impact survival during the duration of the study. 3. If subject had a prior allogeneic stem cell transplant (SCT), subject has evidence of ongoing graft-versus-host disease (GvHD). 4. Subject has had prior treatment with carfilzomib or has a hypersensitivity or allergy to captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilize carfilzomib) or dexamethasone. 5. Subject is refractory to any BCL-2 family inhibitor. 6. Subject has been treated or received any of the following: - Allogeneic or syngeneic SCT within 6 months prior to first dose. - Autologous SCT within 12 weeks prior to first dose. - Immunization with live vaccine within 8 weeks prior to first dose. - Monoclonal antibodies within 6 weeks prior to first dose. - Any anti-myeloma therapy (other than monoclonal antibodies), including chemotherapy, radiotherapy, biological, immunotherapy or an investigational therapy, including targeted small molecule agents within 5 half-lives (or 14 days if half-life is unknown) prior to first dose. - Corticosteroid therapy at a dose equivalent to \geq 4 mg/day of dexamethasone within 3 weeks prior to first dose. - A strong or moderate CYP3A inhibitor or inducer within 1 week prior to first dose.

Calendar

(Last Update: 02/07/2020)

Authorization 02/07/2020	Start of Trial Not aported	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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Alemania

Knollstrasse 67061 Ludwigshafen

Contact Person

AbbVie Ltd. - EU Clinical Trials Helpdesk

+44 1628 561090

+44 1628 461153

abbvie_reec@abbvie.com

Monetary support: AbbVie Inc. |

Sites

not initialized (02/07/2020)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

not initialized (02/07/2020)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

not initialized (02/07/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

not initialized (02/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Medication

Krypolis
Polvo para solución para perfusión

-

Active Principles: Carfilzomib|

Orphan Experimental

Venetoclax
Comprimido recubierto con película

-

Active Principles: VENETOCLAX|

Orphan Experimental

No results