

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Identificadores del Estudio

Código de Registro	REec-2014-1217
Fecha de Registro	03/11/2014
Estado de reclutamiento	Finalizado
EUDRACT Nr.	2014-001052-39

Descripción del estudio

Título no científico	Este estudio se ha diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de carfilzomib + filanesib frente a carfilzomib como agente único en pacientes con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos 2 líneas de tratamiento
Título científico	Estudio FACTOR (Tratamiento con filanesib y carfilzomib del mieloma múltiple recidivante/resistente): Estudio de fase 3, multinacional, aleatorizado y abierto en el que se compara filanesib (ARRY-520) + carfilzomib con carfilzomib en monoterapia, en pacientes con mieloma múltiple en estadio avanzado
Acrónimo del estudio	NA
Justificación	
Fecha de dictamen favorable por el CEIC	17/10/2014
Fecha de autorización o clasificación por la AEMPS	03/11/2014
Enfermedad tratada	Mieloma Múltiple
Enfermedad Rara	No
Objetivo principal	Coprincipales: ? Comparar la supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes que reciban carfilzomib + filanesib y carfilzomib en monoterapia. ? Comparar las tasas de respuestas objetivas (TRO) en pacientes que en el momento basal presenten una baja concentración sérica de la alfa-1-glicoproteína ácida (AGA) y hayan recibido tratamiento con carfilzomib + filanesib y carfilzomib en monoterapia.
Variables Evaluación primaria	Coprincipales: ? SSP en el conjunto de la población. ? TRO, definida como el porcentaje de pacientes que alcancen una respuesta objetiva de respuesta parcial (RP) o mejor respuesta, en pacientes que en el momento basal presenten una baja concentración sérica de AGA.
Momentos temporales evaluación primaria	Los pacientes pueden continuar recibiendo tratamiento con carfilzomib ± filanesib en ciclos de 28 días mientras no suceda ninguno de los criterios de discontinuación. Se realizarán evaluaciones de la enfermedad los Días 1 (+/- 4 días) de cada ciclo.

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Descripción del estudio

Objetivo secundario	<p>? Evaluar medidas adicionales de eficacia en pacientes que reciban tratamiento con carfilzomib + filanesib y carfilzomib en monoterapia, en el conjunto de la población, en los pacientes que en el momento basal presenten una baja concentración sérica de AGA y en los pacientes que en el momento basal presenten una alta concentración sérica de AGA.</p> <p>? Evaluar la utilidad de la concentración sérica basal de la AGA como biomarcador pronóstico y predictivo de los resultados clínicos. ? Comparar la seguridad del tratamiento con carfilzomib + filanesib y con carfilzomib en monoterapia.</p> <p>? Medir las concentraciones plasmáticas de filanesib y determinar los parámetros farmacocinéticos (FC) basados en un modelo, en pacientes aleatorizados al tratamiento con carfilzomib + filanesib.</p>
Variables Evaluación secundaria	<p>? SSP en los pacientes que en el momento basal presenten una baja concentración sérica de AGA y en los pacientes que en el momento basal presenten una alta concentración sérica de AGA.</p> <p>? TRO en el conjunto de la población y en aquellos pacientes que en el momento basal presenten una alta concentración sérica de AGA.</p> <p>En el conjunto de la población, en los pacientes que en el momento basal presenten una baja concentración sérica de AGA y en los pacientes que en el momento basal presenten una alta concentración sérica de AGA:</p> <p>? Duración de la respuesta (DdR)</p> <p>? Tiempo hasta la respuesta</p> <p>? Tasa de beneficio clínico, definida como la TRO + respuestas mínimas (RM)</p> <p>? Supervivencia global (SG)</p> <p>? Incidencia, relación con el fármaco e intensidad de los acontecimientos adversos (AA), de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para los Acontecimientos Adversos (CTCAE) v.4.03 del National Cancer Institute (NCI)</p> <p>? Variaciones en los parámetros de los análisis clínicos</p> <p>? Variaciones en los parámetros de los electrocardiogramas (ECG)</p> <p>? Concentraciones plasmáticas y estimaciones de los parámetros FC basados en un modelo para filanesib</p>
Momentos temporales evaluación secundaria	Los pacientes pueden continuar recibiendo tratamiento con carfilzomib ± filanesib en ciclos de 28 días mientras no suceda ninguno de los criterios de discontinuación. Se realizarán evaluaciones de la enfermedad los Días 1 (+/- 4 días) de cada ciclo.
Incluye subestudios	NO

Promotor principal

Nombre	Array BioPharma Inc.
Dirección	3200 Walnut Street 80301 - Boulder, Colorado Estados Unidos
Financiador principal	Array BioPharma Inc.

Punto de Contacto Información Adicional

Nombre Organización	Hospital Clinic de Barcelona
Nombre Funcional Contacto	Dra. Laura Rosiñol Dachs

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Punto de Contacto Información Adicional

Dirección	C/ Villaroel, 170 08036 - Barcelona España
Telefono	+34-93-2275428
E-mail	Irosinol@clinic.ub.es

Clasificación del Estudio

Ambito del estudio	<ul style="list-style-type: none">EficaciaFarmacocinéticaSeguridad
Tipo de Estudio	<ul style="list-style-type: none">IntervencionalMedicamentos

Reclutamiento de casos del estudio

Estado de reclutamiento	Finalizado
Fecha inclusión primer caso en España	01/10/2014
Fecha real	-
Fecha prevista de conclusión del estudio	14/08/2015
Países	<ul style="list-style-type: none">CanadaCzech RepublicFederal Republic of GermanyFrench RepublicHellenic RepublicItalian RepublicKingdom of BelgiumKingdom of SpainKingdom of SwedenKingdom of the NetherlandsRepublic of AustriaRepublic of HungaryRepublic of PolandUnited Kingdom of Great Britain and Northern IrelandUnited States of America
Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none">Haber otorgado su consentimiento informado por escrito, firmado y fechado, antes de que se realice ninguno de los procedimientos o evaluaciones relacionados con el estudio que no se consideren parte de las normas asistenciales.Pacientes de ambos sexos, que en el momento en el que proporcionen su consentimiento informado tengan ? 18 años de edad.Pacientes con mieloma múltiple confirmado, cuyos antecedentes terapéuticos deberán satisfacer los dos siguientes

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Reclutamiento de casos del estudio

requisitos:

a. Haber recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento (aunque no más de 6), incluidos un tratamiento que contenga bortezomib y un tratamiento que contenga un FIM (esto es, lenalidomida, talidomida, pomalidomida). El tratamiento de inducción y el trasplante de hemocitoblastos ± tratamiento de mantenimiento se considerarán una única línea de tratamiento.

b. Que la enfermedad haya presentado resistencia al último tratamiento administrado para el mieloma, esto es, que el paciente haya presentado EP (de acuerdo con los criterios del IMWG) durante dicho tratamiento o en el transcurso de los 60 días posteriores a la última dosis del mismo.

4. Mieloma múltiple mensurable, esto es, la enfermedad deberá cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, en el transcurso de los 14 días previos a la aleatorización: a. Concentración de Ig monoclonal (proteína M) en electroforesis de proteínas séricas (SPEP) $\geq 1,0$ g/dl.

b. Secreción mensurable de cadenas ligeras en orina, mediante un análisis cuantitativo utilizando electroforesis de proteínas en orina (UPEP) de ≥ 200 mg/24 horas.

c. Concentración sérica de cadenas ligeras libres [CLL] implicadas ≥ 10 mg/dl, siempre que la razón de cadenas ligeras libres (CLL) en suero sea anormal.

5. Categoría funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 o 2, en el transcurso de los 14 días previos a la aleatorización.

6. Presentar unos valores hematológicos adecuados, en el transcurso de los 14 días previos a la aleatorización: a. Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, sin la administración de tratamientos con factores de crecimiento (esto es, no deberán haberse administrado factores de crecimiento al menos durante los 14 días previos a la observación). En caso de que la médula ósea contenga $\geq 50\%$ de células plasmáticas, se permite que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$.

b. Plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$, sin recibir transfusiones (esto es, ninguna transfusión de plaquetas al menos durante los 3 días previos a la observación). En caso de que la médula ósea contenga $\geq 50\%$ de células plasmáticas, se permite que el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$.

7. Función renal y hepática adecuadas, en el transcurso de los 14 días previos a la aleatorización:

a. Aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3 \times$ LSN.

b. Bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dl.

c. Aclaramiento de creatinina calculado (fórmula de Cockcroft y Gault) o medido ≥ 25 ml/min.

8. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 40\%$, en el transcurso de los 28 días previos a la aleatorización, de acuerdo con los resultados de una ecocardiografía transtorácica (ECO) bidimensional o, si no puede realizarse una ECO, de una ventriculografía isotópica (MUGA).

9. En el caso de las mujeres en edad fértil (según se define en el apartado 5.3.1), deberán presentar un resultado negativo en una prueba en suero de gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), en el transcurso de los 14 días previos a la aleatorización, y deberán estar de acuerdo en someterse a pruebas de embarazo durante el transcurso del estudio.

10. Los pacientes varones deberán estar de acuerdo en utilizar un método anticonceptivo muy eficaz (según se define en el apartado 5.3.2), hasta que hayan transcurrido 90 días desde la última administración del fármaco del estudio. Las mujeres en edad fértil deberán estar de acuerdo en utilizar un método anticonceptivo muy eficaz (según se define en el apartado 5.3.1) hasta que hayan transcurrido 30 días desde la última administración del fármaco del estudio.

11. Estar dispuesto y ser capaz de realizar las visitas programadas, el plan de tratamiento, las pruebas analíticas y otros procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión

1. Tratamiento previo con filanesib (ARRY-520) o con cualquier otro inhibidor de la KSP.

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Reclutamiento de casos del estudio

2. Tratamiento previo con carfilzomib, a menos que formara parte de un tratamiento de inducción (primera línea tras el diagnóstico) y el paciente alcanzase RP o una mejor respuesta con dicho tratamiento, el paciente tolerara el tratamiento con carfilzomib (el paciente no dejó de recibir tratamiento por toxicidad), y hayan transcurrido al menos 6 meses antes de la aleatorización sin que el paciente haya recibido carfilzomib
3. Haber participado en un estudio clínico de fase 3 en el que se evaluara carfilzomib, independientemente del tratamiento recibido
4. Haber presentado o presentar leucemia de células plasmáticas (recuento de células plasmáticas circulantes $>2 \times 10^9/l$ y $>20\%$ de células plasmáticas en la fórmula diferencial leucocitaria [WBC])
5. Amiloidosis primaria (se permite amiloidosis si está relacionada con el mieloma múltiple)
6. Síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos)
7. Neuropatía periférica grado 3 o 4 en curso (según los CTCAE del NCI, versión 4.03), 24 o neuropatía periférica grado 2 con dolor, a pesar de realizar las intervenciones apropiadas, en los 28 días previos a aleatorización
8. Autotrasplante o alotrasplante de hemocitoblastos o médula ósea en los 3 meses previos a la aleatorización
9. Presentar o haber presentado otras neoplasias malignas (excepto mieloma múltiple), y que el período sin enfermedad hasta el momento de la aleatorización sea inferior a 2 años. Se considerarán idóneos los pacientes con carcinoma basocelular o escamoso de la piel, carcinoma in situ del cuello uterino o de mama, o cáncer de próstata en estadio 1 reseccionados adecuadamente, independientemente de la fecha de diagnóstico
10. Uso de fármaco en investigación que no se espere que se haya eliminado del organismo en el momento de la aleatorización, o que presente efectos secundarios prolongados. Los pacientes deberán haberse recuperado de los efectos secundarios (estos deberán presentar un grado 0 un grado 1) ?excepto en el caso de la alopecia (se permite cualquier grado) y la neuropatía (véase el criterio de exclusión número 6)?
11. Tratamiento con anticuerpos monoclonales para mieloma múltiple, en los 28 días previos a aleatorización
12. Tratamiento citotóxico en los 21 días previos a aleatorización
13. Tratamiento con un inhibidor del proteasoma en los 14 días previos a aleatorización
14. Tratamiento con un fármaco inmunomodulador en los 7 días previos a aleatorización
15. Radioterapia en los 21 días previos a aleatorización. Si se hubiera irradiado $>5\%$ de la reserva de médula ósea, se considerará al paciente idóneo, independientemente de la fecha de finalización de la radioterapia
16. Dosis de corticosteroides >10 mg/día de prednisona o dosis equivalente, en los 14 días previos a aleatorización
17. Antecedentes de reacción alérgica/hipersensibilidad a cualquier de medicación del estudio, sus análogos o excipientes en las distintas formulaciones
18. Antecedentes conocidos de alergia a Captisol® (derivado de la ciclodextrina utilizado para solubilizar el carfilzomib)
19. Contraindicación que impida administrar cualquier fármaco concomitante (incluidos dexametasona y filgrastim) o tratamientos complementarios o fármacos antivíricos, o presentar intolerancia a la hidratación, debido a un deterioro pulmonar, cardíaco o renal preexistente
20. Cualquier intervención de cirugía mayor y que la herida quirúrgica no se haya resuelto adecuadamente antes de la aleatorización
21. Cualquier trastorno médico, psiquiátrico o de otro tipo que pueda interferir con la seguridad del paciente o comprometer su capacidad para comprender la información que se le proporcione, proporcionar el consentimiento informado, cumplir el protocolo del estudio o completar el estudio
22. Hipertensión pulmonar conocida de cualquier intensidad

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Reclutamiento de casos del estudio

	<p>23. Enfermedad cardiaca concurrente (incluidos insuficiencia cardiaca congestiva sintomática [clase III o IV de la New York Heart Association], isquemia cardiaca sintomática, angina inestable o infarto de miocardio en el transcurso de los 6 meses previos, arritmias ventriculares intensas sin controlar, síndrome de disfunción sinusal o indicios electrocardiográficos de isquemia aguda o alteraciones del sistema de conducción de grado 3, a menos que el paciente tenga un marcapasos) que, en opinión del investigador, haga que no sea apropiado que el paciente participe en el estudio</p> <p>24. Infección por VIH</p> <p>25. Infección activa por hepatitis B o hepatitis C</p> <p>26. Infección activa aguda que requiera tratamiento</p> <p>27. Cualquier otra enfermedad o condición concurrente de carácter intenso (entre otras, enfermedad intensa injerto-contra-huésped o que el paciente requiera diálisis) que, en opinión del investigador, haga que no sea apropiado que el paciente participe en el estudio</p> <p>28. Mujeres embarazadas o en período de lactancia</p>
Grupo de edad	<ul style="list-style-type: none">Ancianos (Mayores de 64 años)Adultos (18-64 años)
Sexo	Ambos
Reclutamiento de voluntarios sanos en el estudio	NO

Centros de Investigacion

Nombre del Centro	HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
Provincia	VALENCIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA BADALONA (ICO)
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL SON LLATZER (*)
Provincia	ILLES BALEARS
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA
Provincia	MALAGA

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Centros de Investigacion

Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
Provincia	NAVARRA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA GIRONA (ICO)
Provincia	GIRONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Provincia	SALAMANCA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (H.U.C)
Provincia	SANTA CRUZ DE TENERIFE
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Provincia	BARCELONA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER
Provincia	MURCIA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA
Provincia	GUIPÚZCOA
Estado	INACTIVO
Nombre del Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
Provincia	CANTABRIA
Estado	INACTIVO

Detalle del Estudio - REec-2014-1217

Nombre Organización: Hospital Clinic de Barcelona
Telefono: +34-93-2275428

EUDRACT Nr.: 2014-001052-39
Fecha de Registro: 03/11/2014

Listado de Medicamentos

Nombre Comercial	NA
Nombre Medicamento	Filanesib
Código Medicamento	ARRY-520
Categoría	Experimental
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">filanesib
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía intravenosa
Nombre Comercial	Kyprolis
Nombre Medicamento	Carfilzomib
Código Medicamento	NA
Categoría	Comparador
Principios Activos	<ul style="list-style-type: none">carfilzomib (SUB32911)
Vías de Administración	<ul style="list-style-type: none">Vía intravenosa
Vías de Administración de placebos	