

Panobinostat with bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed-and-refractory multiple myeloma

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase II	240

Information

Identifier

2015-001564-19

Investigated Disease

Cancer of plasma cells

Scientific Title

A multicenter, randomized, open-label Phase 2 study evaluating the safety and efficacy of three different regimens of oral panobinostat in combination with subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma who have been previously exposed to immunomodulatory agents

Summary

¿The purpose of this study is to investigate the safety and efficacy of three different regimens of PAN (20 mg TIW, 20 mg BIW, and 10 mg TIW) in combination with s.c. BTZ and Dex and to provide exposure, safety and efficacy data to identify the optimal regimen of PAN in a randomized, 3-arm parallel design. This study will also assess the impact of administering s.c. BTZ (in combination with PAN and Dex) twice weekly for 4 cycles, and then weekly starting from Cycle 5 until disease progression in patients ¿ 75 years of age. Patients > 75 years of age will receive for the entire treatment period s.c. BTZ weekly (in combination with PAN and Dex) until disease progression.

Patients will be treated until disease progression or until they discontinue earlier due to unacceptable toxicity or for other reasons.

Patients who discontinued study treatment for reasons other than disease progression will be followed for efficacy every 6 weeks.

All patients will be followed for survival until the last patient entering long-term follow-up has completed a 3 year survival follow-up or discontinued earlier.¿

Main Objective

- To assess best overall response rate (ORR) up to 8 cycles

Primary Endpoints

- ORR (according to IMWG criteria by IRC assessment) comprised of immunophenotypic CR (iCR), stringent Complete Response (sCR), Complete Response (CR), Very Good Partial Response (VGPR) and Partial Response (PR)

Temporary moments of secondary assessment

approximately after 30 months

Secondary Objective

- To assess best overall response rate (ORR)
- To assess the individual iCR, sCR, CR, VGPR rates
- To assess progression free survival (PFS)
- To assess overall survival (OS)
- To evaluate overall safety of the combination of PAN, BTZ and Dex
- To assess pharmacokinetics
- To assess exposure-response (efficacy and safety) relationship
- To assess Time to Progression (TTP), Time to Response (TTR), Duration of Response (DOR)
- To assess health-related quality of life (HRQoL)

Secondary Endpoints

- ORR (according to IMWG criteria by IRC assessment)
- iCR, sCR, CR, VGPR rates (according to IMWG criteria by IRC assessment)
- PFS (according to IMWG criteria by IRC assessment)
- OS
- AEs (graded by CTCAE v4.03), SAEs Abnormalities in vital signs, ECG parameters, and laboratory test values. This will include events up to 30 days after discontinuation of study treatment.
- Cmax (PAN, BTZ), C24h (PAN), Cmin (BTZ) and AUC0-8h (PAN, BTZ)
- ORR, Grade 3/4 Thrombocytopenia, Grade 3/4 Diarrhea (relationship with PAN, BTZ PK parameters derived from NCA or Pop PK analysis)
- TTP, TTR, DOR (according to IMWG criteria by IRC assessment)
- HRQoL as measured by EORTC QLQ-C30 and FACT/GOG-Ntx

Temporary moments of secondary assessment

- best ORR: approximately after 70 months
 - individual iCR, sCR, CR, VGPR rates: approximately after 30 and 70 months
 - PFS: approximately after 30 and 70 months
 - OS: approximately after 30 and 70 months
 - Overall safety of combination of PAN, BTZ and Dex: approximately after 30 and 70 months
 - Pharmacokinetics: approximately after 30 months
 - Exposure-response: approximately after 30 months
 - TTP, TTR, DOR: approximately after 30 and 70 months
 - HRQoL: approximately after 30 and 70 months
-

Criteria of inclusion

- Multiple Myeloma as per IMWG 2014 definition
 - Requiring treatment for relapsed or relapsed/refractory disease
 - Measurable disease based on central protein assessment
 - 1 to 3 prior lines of therapy
 - Prior IMiD exposure
 - Acceptable lab values prior to starting study treatment
- Other protocol-defined inclusion criteria may apply.

Criteria of exclusion

- Primary refractory myeloma
 - Refractory to bortezomib
 - Concomitant anti-cancer therapy (other than BTZ/Dex and bisphosphonates)
 - Prior treatment with DAC inhibitors
 - Clinically significant, uncontrolled heart disease and/or recent cardiac event (within 6 month prior to screening)
 - Unresolved diarrhea ? CTCAE grade 2 or presence of medical condition associated with chronic diarrhea (such as irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease)
- Other protocol-defined exclusion criteria may apply.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
29/04/2016	17/06/2016	No aportado	13/01/2017

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Departamento Medico Oncologia

+34 90 0353036

+34 93 2479903

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma Services AG|

Centers

Active

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
PAMPLONA/IRUÑA
NAVARRA

Servicio Hematología

Active

COMPLEJO HOSPITALARIO DE
ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA
MÁLAGA
MALAGA

Servicio de Hematología

Active

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE CANARIAS
SAN CRISTÓBAL DE LA LAGUNA
SANTA CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE
BARCELONA
BARCELONA
BARCELONA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
LOZANO BLESÁ
ZARAGOZA
ZARAGOZA

Active

Hospital Parc Taulí
BARCELONA
BARCELONA

Investigación OncoHematológica

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

BADALONA

BARCELONA

Servicio Hematología, clínica planta ático

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET

VALENCIA

VALENCIA

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

MADRID

MADRID

Servicio de Hematología

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

MADRID

Sº de Hematología

Active

ICO Bellvitge

BARCELONA

BARCELONA

Servicio de Hematología Clínica

Medication

Farydak
Cápsula dura

Farydak
Cápsula dura

Active Principles: Panobinostat|

Orphan

Experimental

Active Principles: Panobinostat|

Orphan

Experimental

Fortecortín

Comprimido*

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental

Fortecortín

Comprimido*

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental

Velcade

Polvo para solución inyectable

Active Principles: BORTEZOMIB|

Experimental

Fortecortín

Comprimido*

Active Principles: DEXAMETHASONE|

Experimental

Farydak

Cápsula dura

Active Principles: Panobinostat|

Orphan

Experimental

Estudio de seguridad y eficacia de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona en mieloma múltiple recidivante o recidivante/refractario

Estado Reclutando	Tipo Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases Fase II	Participantes 240

Información

Identificador

2015-001564-19

Enfermedad investigada

El cáncer de células plasmáticas

Título Científico

Estudio de Fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que evalúa la seguridad y eficacia de tres regímenes diferentes de panobinostat en combinación con bortezomib subcutáneo y dexametasona oral en pacientes con mieloma múltiple recidivante o recidivante/refractario que hayan sido previamente expuestos a agentes inmunomoduladores

Justificación

¿El propósito de este estudio es investigar la seguridad y eficacia de tres regímenes diferentes de panobinostat (20mg tres veces al día, 20 mg dos veces al día y 10 mg tres veces al día) en combinación con Bortezomib subcutáneo y dexametasona y proporcionar datos de exposición, seguridad y eficacia para identificar el régimen óptimo de panobinostat en un diseño aleatorizado, paralelo de 3 brazos. Este estudio también evaluará el impacto de administrar Bortezomib subcutáneo (en combinación con panobinostat y dexametasona) dos veces por semana durante 4 ciclos, y luego semanalmente empezando desde el ciclo 5 hasta la progresión de la enfermedad en pacientes >75 años. Los pacientes >75 años recibirán Bortezomib subcutáneo semanalmente (en combinación con panobinostat y dexametasona) durante todo el periodo de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes serán tratados hasta progresión de la enfermedad o hasta discontinuación prematura debido a toxicidad inaceptable o por otras razones.

Los pacientes que se retiren del tratamiento del estudio por otras razones distintas a la progresión de la enfermedad, deben seguir siendo seguidos para las evaluaciones de eficacia cada 6 semanas.

Todos los pacientes serán seguidos para supervivencia hasta que el último paciente que entra en el seguimiento a largo plazo haya completado al menos 3 años de seguimiento de supervivencia o se haya retirado del seguimiento

prematuramente.¿

Objetivo Principal

Evaluar la tasa de respuesta global (ORR) durante un máximo de 8 ciclos

Variables de Evaluación Primaria

ORR (según los criterios IMWG mediante evaluación por IRC) constituida por RC inmunofenotípica (iRC), Respuesta Completa restrictiva (sRC), Respuesta Completa (RC), Muy Buena Respuesta Parcial (VGRP) y Respuesta Parcial (RP)

Momentos temporales de evaluación primaria

aproximadamente después de 30 meses

Objetivo Secundario

- Evaluar la tasa de respuesta global (ORR) - Evaluar las tasas individuales de iRC, sRC, RC, VGRP - Evaluar la supervivencia libre de progresión (PFS) - Evaluar la supervivencia global (OS) - Evaluar la seguridad global de la combinación de PAN, BTZ y Dex - Evaluar la farmacocinética - Evaluar la relación exposición-respuesta (eficacia y seguridad) - Evaluar el tiempo hasta progresión (TTP), tiempo hasta respuesta (TTR), duración de respuesta(DOR) - Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)

Variables de Evaluación Secundaria

- ORR (según los criterios IMWG mediante evaluación por IRC) - Tasas iRC, sRC, RC, VGRP (según los criterios IMWG mediante evaluación por IRC) - PFS (según los criterios IMWG mediante evaluación por IRC) - OS - AAs (clasificados mediante CTCAE v4.03), Anomalías AAGs en constantes vitales, parámetros ECG, y valores de análisis de laboratorio. Esto incluirá acontecimientos hasta 30 días después de la retirada del tratamiento del estudio. - Cmax (PAN, BTZ), C24h (PAN), Cmin (BTZ) y AUC0-8h (PAN, BTZ) - ORR, Trombocitopenia Grado 3/4, Diarrea Grado 3/4 (relación con los parámetros PAN, BTZ PK obtenidos del NCA o análisis Pob PK) - TTP, TTR, DOR (según los criterios IMWG mediante evaluación por IRC) - HRQoL medido mediante EORTC QLQ-C30 and FACT/GOG-Ntx

Momentos temporales de evaluación secundaria

- aproximadamente después de 70 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses
- aproximadamente después de 30 meses
- aproximadamente después de 30 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses
- aproximadamente después de 30 y 70 meses

Criterios de Inclusión

- El paciente tiene un diagnóstico previo de mieloma múltiple, en base a la definición IMWG 2014
-

- Los pacientes deben tener enfermedad medible definida por al menos 1 de las siguientes condiciones presentes en la selección mediante evaluación central - Paciente con 1 a 3 líneas de terapia previa que precisa re-tratamiento de mieloma - Pacientes con exposición a IMiD previa
 - Paciente que tiene los valores analíticos aceptables (realizados en un laboratorio local) en las 3 semanas antes del inicio del fármaco del estudio
- Se pueden aplicar otros criterios de inclusión definidos en el protocolo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con mieloma refractario primario - Pacientes refractarios a BTZ - Cualquier terapia anti-cáncer concomitante (aparte de BTZ/Dex) - El paciente recibió tratamiento previo con inhibidores DAC incluyendo Panobinostat - Diarrea sin resolver ? grado 2 de CTCAE o presencia de alteración médica asociada con diarrea crónica (como síndrome del colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria) Se pueden aplicar otros criterios de exclusión definidos en el protocolo.

Calendario

Autorización 29/04/2016	Inicio de Ensayo 17/06/2016	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 13/01/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Departamento Medico Oncologia

+34 90 0353036

+34 93 2479903

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma Services AG|

Centros

Activo

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
PAMPLONA/IRUÑA
NAVARRA

Servicio Hematología

Activo

COMPLEJO HOSPITALARIO DE
ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA
MÁLAGA
MALAGA

Servicio de Hematología

Activo

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE CANARIAS
SAN CRISTÓBAL DE LA LAGUNA
SANTA CRUZ DE TENERIFE

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE
BARCELONA
BARCELONA
BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
LOZANO BLESÁ
ZARAGOZA
ZARAGOZA

Servicio de Hematología

Activo

Hospital Parc Taulí
BARCELONA
BARCELONA

Investigación OncoHematológica

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I
PUJOL DE BADALONA
BADALONA
BARCELONA

Servicio Hematología, clínica planta ático

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
BARCELONA
BARCELONA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
MADRID
MADRID

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SALAMANCA
SALAMANCA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET
VALENCIA
VALENCIA

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
MADRID
MADRID

Servicio de Hematología

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
MADRID
MADRID

Sº de Hematología

Activo

ICO Bellvitge
BARCELONA
BARCELONA

Servicio de Hematología Clínica

Medicamentos

Farydak
Cápsula dura

Principios Activos: Panobinostat|

Huérfano Experimental

Farydak
Cápsula dura

Principios Activos: Panobinostat|

Huérfano Experimental

Fortecortín
Comprimido*

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental

Fortecortín
Comprimido*

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental

Velcade
Polvo para solución inyectable

Principios Activos: BORTEZOMIB|

Experimental

Fortecortín
Comprimido*

Principios Activos: DEXAMETHASONE|

Experimental

Farydak

Cápsula dura

Principios Activos: Panobinostat|

Huérfano

Experimental