

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
EC Finalizado

Tipo de Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

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

Género
Ambos

Fases
Fase III

Participantes esperados
460

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica, dosis

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2018-000665-36

Cod. Protocolo
20180015

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]

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

Respuesta global, definida como la mejor respuesta completa estricta [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

*SLP a lo largo del estudio

*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 SLP

*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 ≥ 18 años de edad. *Mieloma múltiple en recaída o progresivo documentado después del último 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. *Se permite el tratamiento previo con un IP si el paciente alcanzó al menos una RP al tratamiento más reciente con un IP, no recayó en los 60 días posteriores a la interrupción del IP y el IP no se retiró por toxicidad. *Se permite el tratamiento previo con un régimen con lenalidomida y dexametasona si el paciente alcanzó al menos una RP al tratamiento más reciente con lenalidomida y dexametasona, no progresó en los primeros meses posteriores al inicio de un tratamiento con lenalidomida y dexametasona o recayó en los 60 días posteriores a la interrupción del tratamiento con lenalidomida y dexametasona y el tratamiento no se interrumpió por toxicidad. * Se permiten antecedentes de neuropatías previas no superior a grado 2 que ya se haya resuelto o que, si sigue activa, es de grado ≤ 1). *Se permite que los pacientes hayan recibido lenalidomida en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en los 60 días previos a la inclusión. *Enfermedad medible con, como mínimo, 1 de los siguientes parámetros evaluados durante los 28 días previos a la aleatorización: •Mieloma múltiple de tipo IgG: nivel de proteína monoclonal en suero (proteína M) $\geq 1,0$ g/dl. •Mieloma múltiple de tipo IgA, IgD, IgE: nivel de proteína M en suero $\geq 0,5$ 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($>2,0 \times 10^9/l$ 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 un sujeto cuya presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg cuando se toma según las directrices de 2018 de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología (apartado 12.10; Williams et al., 2018).

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 28 días previos a la aleatorización

Trm con anticuerpos monoclonales en los 28 días previos a la aleatorización

Quimioterapia con un agente terapéutico anticanceroso aprobado en los 28 días previos a la aleatorización.

Trm con glucocorticoides en los 14 días previos a la aleatorización que supere una dosis acumulativa de 160 mg de dexametasona o una dosis equivalente de otros corticosteroides

Radioterapia focal en los 7 días previos a la aleatorización.

Radioterapia ampliada del campo con afectación de un volumen significativo de médula ósea en los 28 días previos a la aleatorización (es decir, la irradiación previa debe haber sido $< 30\%$ de la médula ósea)

Cirugía mayor (salvo cefaloplastia) en los 28 días previos a la aleatorización

Traspl. autólogo o alogénico de células progenitoras en los 90 días 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 < 28 días desde el fin del trm en otro estudio de un fármaco o dispositivo en investigación

Evaluaciones de la función orgánica

Disfunción hepática en los 28 días previos a la aleatorización

• Bilirrubina $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)

• Aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa $\geq 2,5$ veces el LSN

Fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$, determinada con un ecocardiograma transtorácico

Recuento absoluto de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$ en los 28 días previos a la aleatorización.

El RAN de la selección debe ser independiente del trat. de apoyo

Calendario

(Última actualización: 18/09/2024)

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 28/02/2022	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España 13/02/2023	Fin del ensayo global No aportado

Promotor

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive CA 91320-1799 Thousand Oaks

Contact Person

IHQ Medical Info-Clinical Trials

+34 93 6001860

informacion.medica.es@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Ctra. Canyet, s/n Edificio General - 1a planta / Módulos urgencias - 1a planta 08916 Badalona

ceic.germanstrias@gencat.cat

934978956

Centros

Cerrado (13/05/2024)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

Cerrado (02/10/2023)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (27/09/2023)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (04/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (17/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

BALEARES

Servicio de Hematología

Cerrado (16/01/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Medicamentos

Kyprolis

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: carfilzomib|

Huérfano

Experimental

Tiene 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

Finished CT

Type of participants

Population especially vulnerable , Patient

Age Ranges

Older than 64 , Adults (18-64 years)

Gender

Both

Phases

Phase III

Expected Participants

460

Results

Has results

Low level of intervention

No

Rare disease

Yes

Geographic coverage

National multicenter, International multicenter

Areas of the study

treatment, safety, effectiveness,
pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose

Advanced therapy

NO

Information

Identifier

2018-000665-36

Protocol Code

20180015

Therapeutic area

Diseases [C] - Cancer [C04]

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 (OR, 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

* PFS over the duration of the study
 *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 ≥ 18 years of age. *Documented relapse or progressive multiple myeloma after last 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 is allowed if the patient achieved at least a PR to the most recent therapy with a PI, did not relapse within 60 days of discontinuation, and PI was not removed due to toxicity * Prior therapy with a lenalidomide and dexamethasone is allowed if the patient achieved at least a PR to the most recent therapy with lenalidomide and dexamethasone, did not progress within 3 months of a lenalidomide and dexamethasone-containing treatment, did not relapse within 60 days of discontinuation of treatment, and treatment was not removed due to toxicity • History of prior neuropathy is permitted if not exceeding grade 2 which has either resolved within 14 days of enrollment or if ongoing is $\leq$ grade 1), • Patients are permitted to have received single agent lenalidomide as maintenance therapy during the 6-months prior to first study treatment. *Measurable disease with at least 1 of the following assessed within 28 days prior to randomization: • IgG multiple myeloma: serum monoclonal protein (M-protein) level ≥ 1.0 g/dL • IgA, IgD, IgE multiple myeloma: serum M-protein level ≥ 0.5 g/dL • urine M-protein ≥ 200 mg per 24 hours • in subjects without measurable serum or urine M-protein, serum-free light chain (SFLC) ≥ 100 mg/L (involved light chain) and an abnormal serum kappa lambda ratio *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 $\leq$ 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: Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for ≥ 3 years before enrollment and felt to be at low risk for recurrence by the treating physician Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease Adequately treated cervical carcinoma in situ

without evidence of disease 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 subject whose blood pressure exceeds ≥ 160 mmHG - systolic or ≥ 100 mmHG diastolic when taken in accordance with the European Society of hypertension/European Society of cardiology 2018 guidelines. (Section 12.10; Williams et al, 2018). *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 28 days prior to randomization. *Monoclonal antibody therapy within 28 days prior to randomization. *Chemotherapy with approved anticancer therapeutic within 28 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 28 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 28 days prior to randomization: • direct bilirubin ≥ 1.5 x the upper limit of normal (ULN) • aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) ≥ 2.5 x ULN *Left ventricular ejection fraction $< 40\%$ assessed by transthoracic echocardiogram (ECHO). *Absolute neutrophil count (ANC) $< 1 \times 10^9/L$ within 28 days prior to randomization. Screening ANC should be independent of growth factor support for ≥ 1 week.

Calendar

(Last Update: 18/09/2024)

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 28/02/2022	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) 13/02/2023	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Amgen Inc Estados Unidos

One Amgen Center Drive CA 91320-1799 Thousand Oaks

Contact Person

IHQ Medical Info-Clinical Trials

+34 93 6001860

informacion.medica.es@amgen.com

Monetary support: Amgen Inc.

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Ctra. Canyet, s/n Edificio General - 1a planta / Módulos urgencias - 1a planta 08916 Badalona

ceic.germanstrias@gencat.cat

934978956

Sites

Closed (13/05/2024)	CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA Pamplona/Iruña NAVARRA Servicio de Hematología
Closed (02/10/2023)	HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA Barcelona BARCELONA Servicio de Hematología
Closed (27/09/2023)	HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID Pozuelo de Alarcón MADRID Servicio de Hematología
Closed (04/07/2024)	HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA Badalona BARCELONA Servicio de Hematología
Closed (17/11/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES Palma de Mallorca BALEARES Servicio de Hematología
Closed (16/01/2024)	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA Salamanca SALAMANCA Servicio de Hematología

Medication

Kyprolis

Polvo para solución inyectable

Active Principles: carfilzomib|

Orphan

Experimental

Has results