Estudio para evaluar la seguridad y eficacia de midostaurina (PKC412) en combinación con quimioterapia estándar durante la inducción y consolidación seguido por 12 meses de monoterapia en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con mutación FLT3 de nuevo diagnóstico.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	300
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia	NO

Información

Identificador
2016-004440-12

Cod. Protocolo
CPKC412A2408

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Pacientes de nuevo diagnóstico con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Título Científico
Estudio de fase IIIb, abierto y multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia de midostaurina (PKC412) en

pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con mutación FLT3 de Nuevo diagnóstico, que son candidatos a quimioterapia "7+3" o"¿5+2"

Justificación

El propósito de este estudio es reunir y evaluar datos adicionales de seguridad y eficacia de la combinación de midostaurina y el estándar de cuidado para pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con mutación del receptor tirosina quinasa tipo Fms (FLT3) de nuevo diagnóstico, que sean candidatos para inducción estándar y consolidación.
La LMA se encuentra entre las neoplasias malignas hematológicas con menos avances en el arsenal terapéutico. Los pacientes con mutaciones de FLT3 tienen, en general, mal pronóstico, ya que frecuentemente son refractarios a las opciones de tratamiento actuales y presentan recaídas tras conseguir respuesta. Hay una gran necesidad médica no satisfecha en esta población de pacientes. El tratamiento inicial para la LMA para inducir la remisión ha cambiado poco en los últimos 25 años y para pacientes con un estado funcional adecuado, comprende citarabina y una antraciclina, seguida de terapia posterior de consolidación de la respuesta con quimioterapia o con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Con datos positivos de Fase III que respaldan la eficacia de midostaurina en la LMA con mutación FLT3 recientemente diagnosticada, el objetivo de este nuevo estudio Fase IIIb es evaluar con más profundidad la seguridad y eficacia de la midostaurina en terapia de inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con LMA recién diagnosticada de 18 años o mayores con mutación FLT3.
Este protocolo permite la inclusión de pacientes mayores de 60 años así como el régimen "5 2" por lo que permitirá la inclusión, por decisión del médico, de pacientes mayores de 70 años.

Objetivo Principal

Evaluar más en profundidad la seguridad de midostaurina en terapia de inducción, consolidación y mantenimiento, incluyendo el regimen "7+3", dosis más alta de Daunorubicina (60-90 mg/m2/día), la sustitución de Daunorubicina por Idarubicina (12 mg/m2/día) y dosis más baja de Citarabina (100-200 mg/m2/día) y permitir el régimen de dosis reducido "5+2".

Variables de Evaluación Primaria

Proporción de pacientes con AEs, Grado 3& 4 AEs, SAEs, AEs importantes para su discontinuación y muertes

Momentos temporales de evaluación primaria

Al final del estudio

Objetivo Secundario

Evaluar la eficacia clínica de midostaurina en combinación con regímenes de quimioterapia en inducción y consolidación y la eficacia clínica de midostaurina en la fase de mantenimiento (medido mediante la tasa RC/RCi).

Variables de Evaluación Secundaria

Proporción de pacientes con RC/RCi por evaluación local

Momentos temporales de evaluación secundaria

Al final del estudio

Criterios de Inclusión

Los pacientes elegibles para inclusión en este estudio tienen que cumplir todos los criterios siguientes: 1. El consentimiento informado por escrito debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento de selección. 2. Los pacientes deben tener 18 años de edad o más en el momento de firmar el consentimiento informado. 3. Los pacientes deben tener un diagnóstico inequívoco documentado de LMA de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2008. Es necesario un recuento de blastos en médula ósea o en sangre >/= 20%, excepto para LMA con t(15;17), t(8;21), inv(16) o t(16;16) en que el recuento de blastos pueda ser < 20%, y, excluyendo M3 (leucemia promielocítica aguda). 4. Los pacientes con LMA secundaria son elegibles, p.ej., los pacientes con historia previa de tratamiento para neoplasia previa. Los pacientes con LMA con historia previa de tratamiento para mielodisplasia (SMD), p.ej., azacitidina o decitabina, siguen siendo elegibles para tratamiento en este estudio. Estos agentes deben haber sido interrumpidos durante un periodo de al menos 30 días o 5 vidas medias del fármaco (lo que sea más largo) antes de poder administrar midostaurina. 5. Los pacientes deben haber iniciado un primer régimen de quimioterapia de inducción "7+3" o "5+2". 6. Los pacientes deben tener una mutación FLT3 documentada [ITD (duplicación interna en tándem) o TKD (dominio tirosina quinasa)]. 7. Los pacientes deben tener un estado funcional ECOG </= 2. 8. Los pacientes que precisen quimioterapia intratecal deben tener un lavado mínimo de 48 horas antes de la primera dosis de midostaurina. 9. Los pacientes deben tener una Bilirrubina Total </= 2,5 x LSN. 10. Los pacientes deben tener una Creatinina en Suero </= 2,5 x LSN. 11. Los pacientes deben ser capaces de comunicarse bien con el investigador para entender y cumplir con los requisitos del estudio. 12. Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa antes de empezar a utilizar midostaurina.

Criterios de Exclusión

Los pacientes elegibles para este estudio no deben cumplir ninguno de los criterios siguientes: 1. Terapia previa para LMA con las siguientes excepciones: a. leucaféresis de urgencia b. tratamiento de urgencias para hiperleucocitosis con hidroxiurea durante </= 7 días c. Radioterapia (RT) craneal para leucocitosis del SNC (sólo una dosis) d. apoyo con factores de crecimiento/citoquinas 2. Pacientes con Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) de menos del 45% (mediante ecocardiograma o MUGA) o insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (Clase III o IV) según la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). 3. Pacientes con algún infiltrado pulmonar incluyendo los que se sospecha que son de origen infeccioso (a menos que se resuelva a < Grado 1 durante el periodo de selección). 4. Pacientes con alguna enfermedad no controlada, incluyendo, pero no limitada a, pancreatitis aguda o crónica, o infección no controlada. 5. QTc>470 mseg en el ECG de la selección. 6. Antecedentes de hipersensibilidad a algún fármaco o metabolito de clase química similar al tratamiento del estudio. 7. Participación en un estudio (fármaco) en investigación intervencionista previo con administración del producto en investigación en los 30 días o 5 vidas medias del producto en investigación, lo que sea más largo 8. Declaraciones de embarazo y requisitos de anticonceptivos: Mujeres en edad fértil, definidas como toda mujer fisiológicamente capaz de quedarse embarazada, a menos que esté utilizando métodos anticonceptivos altamente eficaces durante la dosificación y durante al menos 4 meses después de suspender la medicación. Los métodos anticonceptivos altamente eficaces incluyen: -Abstinencia total (cuando ello concuerda con el estilo de vida preferido y habitual de la persona). Abstinencia periódica (p.ej., métodos del calendario, ovulación, sintotérmicos, postovulación) y coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables -Esterilización femenina (haber

sufrido ooforectomía bilateral quirúrgica con o sin histerectomía), histerectomía total, o ligadura de trompas al menos seis semanas antes de tomar el tratamiento del estudio. En caso de ooforectomía sola, únicamente cuando el estado reproductivo de la mujer haya sido confirmado mediante seguimiento de la evaluación del nivel hormonal. - Esterilización masculina (al menos 6 meses antes de la selección). La pareja masculina vasectomizada debería ser la única pareja de dicha persona. - Uso de métodos anticonceptivos hormonales orales, inyectados o implantados o colocación de un dispositivo intrauterino o sistema intrauterino, u otras formas de anticonceptivos hormonales que tengan eficacia comparable (tasa de fallos < 1%), por ejemplo, anillo vaginal hormonal o anticonceptivo hormonal transdérmico. En caso de uso de anticonceptivos orales las mujeres también deberían añadir un método anticonceptivo de barrera, en particular debido a que actualmente se desconoce si midostaurina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Los hombres sexualmente activos a menos que utilicen un preservativo durante el coito con mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas y durante al menos 4 meses después de suspender el tratamiento para evitar la concepción o la lesión embriofetal. 9. Los pacientes reclutados en este estudio no pueden participar en estudios paralelos adicionales de fármacos o dispositivos.

Calendario

(Última actualización: 09/10/2022)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
29/11/2017	05/02/2018	23/02/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
28/01/2020	No aportado	No aportado	09/07/2021	09/07/2021

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Javier Malpesa

34 93 3064464

34 93 3064615

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Fundacio de Gestio Sanitaria Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Quintí, 77-79. Planta 1a. Despacho 95 08041 Barcelona

ceimsantpau@santpau.cat

935537813

Centros

Cerrado (07/09/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL SON ESPASES (*)

Palma de Mallorca

Secretaria de hematologia Planta 1 Módulo I(i)

Cerrado (07/09/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

Cerrado (07/09/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Bloque Central laboratorio de Hematología

Cerrado (07/09/2021)

COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Sº de Hematología

Cerrado (07/09/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

C/ Villarroel, 170

Cerrado (07/09/2021)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (07/09/2021)

HOSPITAL DE LEON COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON

León

LEÓN

. Sº de Hematología

Cerrado (07/09/2021)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Cerrado (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Departamento de Hematología,

Cerrado (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA (SEDE TXAGORRITXU)

Vitoria-Gasteiz

Secretaría de Hematología

Cerrado (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Servicio Hematología

Medicamentos

midostaurin (INN)

Cápsula blanda

Código ATC: L01XE39 - MIDOSTAURINA

Principios Activos: midostaurin|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

A clinical trial of midostaurin in adult patients ¿ 18 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). Patients must have a mutation known as FLT3 and eligible for 7+3 or 5+2 chemotherapy

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	300
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness	NO

Information

Identifier
2016-004440-12

Protocol Code
CPKC412A2408

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
newly diagnosed acute myeloid leukemia

Scientific Title
An open-label, multi¿center, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of midostaurin (PKC412) in patients 18 years of age or older with newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) who are eligible for ¿7+3¿ or ¿5+2¿ chemotherapy

Rationale

The purpose of this study is to gather and evaluate additional safety and efficacy data on the combination of midostaurin and standard of care for adult patients with newly diagnosed Fms-like tyrosine kinase receptor (FLT3) mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) who are eligible for standard induction and consolidation
AML is amongst the most challenging hematological malignancies to treat, and patients with activating FLT3 mutations have a particularly poor prognosis and often relapse or are refractory to current treatment options. There is a high unmet medical need in this patient population. Initial therapy for AML to induce remission has changed little in the past 25 years, and for patients with an adequate performance status, it comprises cytarabine and an anthracycline, followed by post-remission therapy with additional intensive chemotherapy or with stem cell transplantation (SCT). With positive Phase III data supporting the efficacy of midostaurin in newly-diagnosed FLT3-mutated AML, the purpose of this new Phase IIIb is to further evaluate the safety and efficacy of midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy in patients 18 years of age or older with newly diagnosed FLT3 mutated AML.
This protocol allows enrollment of patients beyond age 60, and the ¿5 2¿ regimen will permit per physician¿s decision inclusion of patients above 70 years old.

Main Objective

To further assess the safety of midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy, including, the ¿7+3¿ regimen, daunorubicin (60-90mg/m2/day), the substitution of daunorubicin by idarubicin and cytarabine (100-200 mg/m2/day) and also allowing the ¿5+2¿ reduced dose regimen.

Primary Endpoints

Proportion of patients with AEs, Grade 3&4 AEs, SAEs, AEs leading to discontinuation, and deaths.

Temporary moments of secondary assessment

at end of study

Secondary Objective

To assess the clinical efficacy of midostaurin in combination with chemotherapy regimens in induction and consolidation and the clinical efficacy of midostaurin maintenance phase (measured by CR/CRi rate).

Secondary Endpoints

Proportion of patients with CR/CRi as per local assessment

Temporary moments of secondary assessment

at end of study

Inclusion criteria

Inclusion Criteria: Patients eligible for inclusion in this study have to meet all of the following criteria: 1. Written informed consent must be obtained prior to any screening procedures. 2. Patients must be 18 years of age or older at the time of signing informed consent. 3. Patients must have a documented unequivocal diagnosis of AML according to WHO 2008 classification. A bone marrow or blood blast count of ¿20% is required, except for AML with t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16)) where blast count may be <20%, and excluding M3 (acute promyelocytic leukemia). 4. Patients with secondary AML are eligible, e.g. patients with antecedent history of treatment for prior malignancy. AML patients with a history of antecedent treatment for myelodysplasia (MDS), e.g. azacitidine or decitabine, remain eligible for treatment on this study. These agents must have been discontinued for a period of at least 30 days or 5 half-lives of the drug (whichever is greater) before midostaurin can be administered. 5. Patients must have started ¿7+3¿ or ¿5+2¿ first induction chemotherapy regimen. 6. Patients must have a documented FLT3 mutation (ITD or TKD). 7. Patients must have an ECOG Performance Status of ¿ 2 8. Patients requiring intrathecal chemotherapy must have a minimum washout of 48 hours prior to the first dose of midostaurin 9. Patients must have Total Bilirubin ¿ 2.5 x ULN. 10. Patients must have Serum Creatinine ¿ 2.5 x ULN. 11. Patients must be able to communicate well with the investigator to understand and comply with the requirements of the study. 12. Women of child-bearing potential must have a negative pregnancy test before starting use of midostaurin.

Exclusion criteria

Patients eligible for this study must not meet any of the following criteria: 1. Prior therapy for AML with the following exceptions: a. emergency leukapheresis b. emergency treatment for hyperleukocytosis with hydroxyurea for ¿ 7 days c. cranial RT for CNS leukocytosis (one dose only) d. growth factor/cytokine support 2. Patients with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) less than 45% (by echocardiogram or MUGA) or symptomatic congestive heart failure (Class III or IV) according to New York Heart Association (NYHA) classification 3. Patients with any pulmonary infiltrate including those suspected to be of infectious origin (unless resolved to < Grade 1 within screening timeframe) 4. Patients with any uncontrolled illness, including, but not limited to, acute or chronic pancreatitis or uncontrolled infection 5. QTc >470 msec on screening ECG. 6. History of hypersensitivity to any drugs or metabolites of similar chemical classes as the study treatment. 7. Participation in a prior investigational interventional (drug) study with administration of the investigational product within 30 days or 5 half-lives of the investigational product, whichever is longer. 8. Pregnancy statements and contraception requirements: Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective methods of contraception during dosing and for at least 4 months after stopping medication. Highly effective contraception methods include: ¿ Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject). Periodic abstinence (e.g. calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception ¿ Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy), total hysterectomy, or tubal ligation at least six weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment ¿ Male sterilization (at least 6 months prior to screening). The vasectomized male partner should be the sole partner for that subject. ¿ Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or placement of an intrauterine device or intrauterine system , or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate <1%), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception. In case of use of oral contraception women should also add a barrier method of contraception, particularly as it is currently unknown whether midostaurin may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Sexually-active males unless they use a condom during intercourse with females of reproductive potential or pregnant women and for at least 4 months after stopping treatment to avoid conception or embryo-fetal harm. 9. Patients enrolled in this study are not permitted to participate in additional parallel study drug or device studies.

Calendar

(Last Update: 09/10/2022)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
29/11/2017	05/02/2018	23/02/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
28/01/2020	Not aported	Not aported	09/07/2021	09/07/2021

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Javier Malpesa

34 93 3064464

34 93 3064615

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Fundacio de Gestio Sanitaria Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Quintí, 77-79. Planta 1a. Despacho 95 08041 Barcelona

ceimsantpau@santpau.cat

935537813

Sites

Closed (07/09/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL SON ESPASES (*)

Palma de Mallorca

Secretaria de hematologia Planta 1 Módulo I(i)

Closed (07/09/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

Closed (07/09/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Bloque Central laboratorio de Hematología

Closed (07/09/2021)

COMPLEJO UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Sº de Hematología

Closed (07/09/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

C/ Villarroel, 170

Closed (07/09/2021)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (07/09/2021)

HOSPITAL DE LEON COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON

León

LEÓN

. Sº de Hematología

Closed (07/09/2021)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Closed (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Departamento de Hematología,

Closed (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA (SEDE TXAGORRITXU)

Vitoria-Gasteiz

Secretaría de Hematología

Closed (07/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Servicio Hematología

Medication

midostaurin (INN)

Cápsula blanda

ATC code: L01XE39 - MIDOSTAURINA

Active Principles: midostaurin|

Orphan **Experimental**

Has results