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	**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	460
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, dosis	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 despues 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 despues 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) >= 1,0 g/dl. •Mieloma múltiple de tipo IgA, IgD, IgE: nivel de proteína M en suero >= 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(>2,0x109/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 insitu 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 insitu tratados adecuadamente •Cáncer papilar o medular de tiroides trtd •Una enfermedad neoplásica similar con expectativa de>95%de supervivencia libre de enfermedad durante5años Infección conocida por el VIH,infección por hepatitisC(los sujetos con hepatitisC 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 hepatitisB 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 hepatitisB)sistémicos en los14días previos a la aleatorización

Cirrosis conocida Neuropatía significativa(grados3a4,o grado2 con dolor)en los14días previos a la aleatorización Sujetos con derrames pleurales que requieran toracocentesis o con ascitis que requiera paracentesis en los14días 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 claseIII a IV, según la NewYorkHeartAssociation), isquemia sintomática, arritmias no controladas,ECG de selección con un intervalo QTcorregido> 470ms,enfermedad del pericardio o infarto de miocardio durante los4meses 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 los14días previos a la aleatorización que supere una dosis acumulativa de160mg de dexametasona o una dosis equivalente de otros corticosteroides Radioterapia focal en los7días 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 cifoplastia) en los28días previos a la aleatorización Traspl. autólogo o alogénico de células progenitoras en los90días 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<28días 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 >= 1,5veces el límite superior de la normalidad (LSN) •Aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa >=2,5veces el LSN Fracción de eyección ventricular izquierda<40%,determinada con un ecocardiograma transtorácico Recuento absoluto de neutrófilos<1x109/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	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
19/03/2019	03/05/2019	06/05/2019	No aportado	No aportado

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

Cerrado (02/10/2023)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Cerrado (27/09/2023)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematologia

Cerrado (04/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Cerrado (17/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

BALEARES

Servicio de Hematologia

Cerrado (16/01/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematologia

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	**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	460
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose	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 no 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 no 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 <= 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 <= 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 × 109/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 >= 100mmHg diastolic when taken in accordance with the European Society of hypertensions/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 >= 1.5x 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 x 109/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	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
19/03/2019	03/05/2019	06/05/2019	Not aported	Not aported

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

Closed (02/10/2023)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Closed (27/09/2023)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematologia

Closed (04/07/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematologia

Closed (17/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Palma de Mallorca

BALEARES

Servicio de Hematologia

Closed (16/01/2024)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematologia

Medication

Kyprolis
Polvo para solución inyectable

-

Active Principles: carfilzomib|

Orphan **Experimental**

Has results