

Een gerandomiseerde fase II studie waarin de T-cel gedepleteerde niet myeloablatieve allogene stamcel transplantatie wordt onderzocht, gevolgd door vroege consolidatie met lenalidomide of lenalidomide met bortezomib en daaropvolgende DLI voor patiënten met multiple myeloom in progressie of relapse na eerste lijnsbehandeling.

Gepubliceerd: 16-09-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair doel: Bepalen van de haalbaarheid en toxiciteit van T cel gedepleteerde NMA Allo-SCT gevolgd door lenalidomide of lenalidomide gecombineerd met bortezomib, en daaropvolgende DLI; als behandeling van een recidief multiple myeloom. Secundair...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36688

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HO108 MM

Aandoening

- Plasmacelneoplasma

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: stichting HOVON;KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allogene-SCT, Immune therapie, multiple myeloom, nieuw middel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Failure free duration (FFD) 9 maanden na transplantatie. Patienten worden als een failure (= event) geteld op het eerste tijdstip waarop zich een van de volgende gebeurtenissen voordoet binnen 9 maanden na Allo-SCT :

- Aanvang van acute GvHD graad 3-4 zonder voorgaande DLI;
- Aanvang van uitgebreide chronische GvHD zonder voorgaande DLI;
- Niet-hematologische toxiciteit CTCAE graad 4;
- Systemische behandeling van ongecontroleerd myeloom anders dan de toegewezen onderzoeksbehandeling met lenalidomide of lenalidomide/bortezomib en DLI
- Overlijden niet ten gevolge van (progressieve) MM, wat in feite TRM is.

Patienten zonder failure binnen 9 maanden na Allo-SCT zullen worden gecensureerd op 9 months, op datum van progressie, of op de datum van off protocol treatment gaan, wat zich het eerste voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

- Toxiciteits profiel en naleving van protocolbehandeling gerelateerd aan iedere stap van behandeling en intervallen tussen de behandelingsstappen (Allo-SCT, consolidatie chemotherapie, evenals pre-emptieve DLI);
- Percentage patienten met een eerste pre-emptieve DLI binnen 6-9 maanden vanaf de datum van Allo-SCT;
- Respons, verbetering van respons en conversie naar volledig donor chimerisme gedurende de verschillende behandelingsfases (bijv. van Allo-SCT tot consolidatie; van consolidatie tot DLI en na DLI);
- CR rate;
- Progressie-vrije overleving (Progression Free Survival, PFS; tijd vanaf registratie tot progressie, recidief of overlijden, wat zich het eerste voordoet);
- PFS vanaf Allo-SCT;
- algehele overleving (Overall survival, OS) gemeten vanaf tijdstip registratie;
- OS vanaf Allo-SCT;
- het aantal patienten dat inductiekuren 1,2 respectievelijk 3 afrond;
- Kwaliteit van leven zoals gedefinieerd door de EORTC QLQ-C30 en QLQ-MY20.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie zal de haalbaarheid en effectiviteit van T-cel gedepleteerde NMA Allo-SCT, gevolgd door vroege consolidatie met lenalidomide al of niet gecombineerd met bortezomib en daaropvolgende DLI bij patienten met een recidief myeloom, onderzoeken. Patienten met een recidief of progressie na

eerste lijns behandeling hebben een slechte prognose. Dit wordt geïllustreerd door een mediane overleving van 19 maanden na een recidief van thalidomide onderhoud bij patiënten die in de HOVON 50 studie waren geïncludeerd. T cel gedepleteerde NMA Allo-SCT zal acute en chronische GvHD voorkomen en zal het mogelijk maken om aanvullende immuuntherapie uit te voeren met een preventieve donor lymfocyten infusie.

Tijdige consolidatie na een allogene-SCT met T cel depletie is echter noodzakelijk om een vroeg recidief te voorkomen. Als consolidatie zal de thalidomide analoog lenalidomide (CC-5013) gebruikt worden of lenalidomide gecombineerd met bortezomib. Lenalidomide is een medicijn met een lage toxiciteitsprofiel, is zeer effectief tegen myelomen en heeft sterk immuno modulerende effecten. Toevoeging van Bortezomib eens per week aan de lenalidomide zou de effectiviteit van lenalidomide nog verder kunnen verhogen, terwijl het anderzijds onwenselijke excessieve immuno stimulerende effecten van lenalidomide kan verminderen, zoals de inductie van Graf versus Host Disease.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Bepalen van de haalbaarheid en toxiciteit van T cel gedepleteerde NMA Allo-SCT gevolgd door lenalidomide of lenalidomide gecombineerd met bortezomib, en daaropvolgende DLI; als behandeling van een recidief multiple myeloom.

Secondair doel:

Het effect van deze behandeling onderzoeken met betrekking tot complete remissie rate, algehele en progressie vrije overleving.

De kwaliteit van leven bij deze behandeling onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde phase II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

T cel gedepleteerd NMA Allo-SCT, gevolgd door 3 kuren met lenalidomide 10 mg/dag of lenalidomide 10 mg/dag gecombineerd met wekelijks bortezomib 1.3 mg/m² and preemptieve DLI. De conditionering van de NMA Allo-SCT wordt uitgevoerd met melphalan/fludarabine en in vitro en in vivo T cell depletie met Alemtuzumab (voor MUD in combinatie met ciclosporin).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met een recidief van multiple myeloom hebben een beperkte levensverwachting. Deze patiënten hebben mogelijk baat van Allo-SCT die een langere remissie, met name, wanneer deze wordt gevold door vroege consolidatie met nieuwe antimyeloom medicatie en daaropvolgende pre-emptieve DLI die het

Graft versus Myeloma effect zou kunnen versterken. De risico's die met deze behandeling samenhangen zijn een verwachte behandeling gerelateerd overlijden van 10-15 % die samenhangt met Allo-SCT en een verminderde kwaliteit van leven door acute en chronische GvHD.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, 4 noord 138 (PK 5 X 176), De Boelelaan 1117
NL - 1007 MB AMSTERDAM
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, 4 noord 138 (PK 5 X 176), De Boelelaan 1117
NL - 1007 MB AMSTERDAM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- patiënten met multiple myeloom in eerste relapse of progressie na eerste lijns behandeling;

- patiënten met een relapse of progressie die reinductiebehandeling hebben gehad voor inclusie in deze studie;
- Ten minste PR na reinductiebehandeling;
- leeftijd 18 tot en met 65 jaar;
- HLA identieke broer of zus of niet gerelateerde donor met een volledige match (10/10) (met uitzondering van identieke tweeling);
- WHO-performance status 0-2;
- Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet eerder behandeld met Allo-SCT;
- ernstige longfunctiestoornis (CTCAE graad III- IV, zie appendix D van protocol);
- ernstige neurologische of psychiatrische ziekte;
- patiënten met neuropathy, CTC graad 3 of hoger;
- ernstige leverfunctie stoornis (serum bilirubine of transaminase * 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde;
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 30 ml/min na rehydration);
- ernstige en/of oncontroleerbare medische conditie (bijv. oncontroleerbare diabetes, infectie, hypertensie, kanker, etc.);
- Geschiedenis van actieve maligniteit in de afgelopen vijf jaar met uitzondering van basaalcelcarinoma van de huid of carcinoma in situ van de cervix;
- Patient waarvan bekend is dat deze HIV positief is;
- Patient met hersenaandoening met uitzondering van die patiënten wiens hersenaandoening behandeld is met radiotherapie of operatie en die asymptomatisch blijft, zonder actieve hersenziekte, zichtbaar op CT scan of MRI gedurende tenminste 6 maanden.
- De ontwikkeling van erythema nodosum, gekarakteriseerd door een schilferende huiduitslag tijdens behandeling met thalidomide, lenalidomide of bromium;
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven. Een negatieve zwangerschapstest is verplicht voor vrouwelijke patiënten die nog zwanger kunnen worden;
- Niet in staat zijn en niet van plan zijn om adequate anticonceptie te gebruiken gedurende behandeling;
- Enige psychische, familiale, sociologische en geografische conditie die mogelijk de compliance aan studie protocol en het follow-up schema in de weg staat;
- Ernstige hartfunctie stoornis (NYHA classificatie II-IV, zie protocol appendix E).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2011
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	alemtuzumab
Generieke naam:	alemtuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	bortezomib
Generieke naam:	bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	fludarabine
Generieke naam:	fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	lenalidomide
Generieke naam:	lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	melphalan

Generieke naam: melphalan
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	20-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-018494-37-NL
CCMO	NL32525.000.10