

Revlimid, Endoxan, Prednison Evaluatie na eerdere revlimid behandeling (REPEAT): Een fase 1/2 studie van lenalidomide (Revlimid) in combinatie met cyclophosphamide (endoxan) en prednison (REP) bij patiënten met recidief of refractair myeloom

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Doel en achtergrond van het onderzoek Het doel van het onderzoek is om: • De effectiviteit van de gecombineerde behandeling van Lenalidomide met Cyclophosphamide en Prednison te onderzoeken in patiënten die een recidief hebben na hun eerdere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41710

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPEAT

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Overige ondersteuning: Celgene, Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cyclophosphamide, lenalidomide, myeloom, prednison

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

Primary endpoint

- Dose-limiting toxicity (DLT), maximum tolerated dose (MTD) en recommended phase 2 dose (RDL) van lenalidomide, cyclofosfamide, gecombineerd met prednison (REP).

Fase 2

Primary endpoint

- Overall response rate.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1

Secondary endpoints

- Toxiciteit

Phase 2

Secondary endpoints

- Toxiciteit
- Progressie vrije overleving
- Overall survival
- Prognostische factoren voor repons en overleving
- Immunomodulatoire effecten van lenalidomide

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling:

In de laatste jaren is onderzocht of een intensievere behandeling, met hoge dosis chemotherapie al of niet gecombineerd met totale lichaamsbestraling en soms ondersteund met een stamcel transplantatie, de vooruitzichten van de patiënt met multipel myeloom verbetert. Dit lijkt inderdaad het geval, maar deze behandeling is uitsluitend toepasbaar bij jongere patiënten tot 65 jaar. Bij ouderen bestaat de eerste keuze van behandeling uit melfalan met prednison, vaak aangevuld met Thalidomide, Lenalidomide of Bortezomib. Gebleken is dat een groot percentage van de patiënten positief op de eerste behandeling reageert en dat bij hen die goed reageren de ziekte langdurig (meerdere jaren) onder controle kan komen. Helaas is het wel zo dat ook na een zeer goede reactie op de behandeling de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd.

Behandeling met Lenalidomide

Lenalidomide is een relatief nieuw medicijn, dat effectief is bij multipel myeloom. Het is een middel dat de groei van myeloom cellen in het beenmerg onderdrukt. In twee recent afgesloten internationale onderzoeken met Lenalidomide in uitgebreid voorbehandelde patiënten bleek 40% van de patiënten goed te reageren op therapie met Lenalidomide. Echter na verloop van tijd komt de ziekte weer terug, zoals ook bij u gebeurd is. Hierna kunnen alternatieve behandelingen gegeven worden.

Behandeling met de combinatie lenalidomide (Revlimid), cyclofosfamide en prednison (REP)

Cyclofosfamide (endoxan) is een medicijn dat al gedurende lange tijd gebruikt

wordt bij de behandeling van multipel myeloom vaak in combinatie met prednison. Wij hebben in een eerder onderzoek gevonden dat het REP schema effectief is bij patiënten bij wie de ziekte terug gekomen is tijdens of na therapie met lenalidomide.

Bovendien waren de bijwerkingen van deze combinatie mild. In deze studie willen we deze combinatie verder onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Doel en achtergrond van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om:

- De effectiviteit van de gecombineerde behandeling van Lenalidomide met Cyclophosphamide en Prednison te onderzoeken in patiënten die een recidief hebben na hun eerdere behandeling.
- Te bepalen wat de optimale dosering van deze gecombineerde behandelingen is
- Te bepalen wat de bijwerkingen van deze behandeling zijn.

Onderzoeksopzet

De behandeling

De behandeling bestaat uit chemotherapie kuren van elk 4 weken. Van deze 4 weken wordt lenalidomide gedurende 21 aaneengesloten dagen geslikt (1 tablet per dag). Na deze 21 dagen volgt een periode van 7 dagen waarin geen lenalidomide genomen wordt. Lenalidomide wordt gecombineerd met cyclophosphamide (iedere dag 1 gift, dus alle 28 dagen) en prednison (iedere dag 1 tablet van 20 mg, dus alle 28 dagen; na een aantal weken wordt dit afgebouwd naar 10 mg). Deze behandeling gaat door zolang als de ziekte gunstig reageert en stopt als de ziekte terugkeert of progressief is.

Twee gedeelten

Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van de combinatie van lenalidomide, cyclofosfamide en prednison te onderzoeken in de optimale dosering. Alle drie de middelen zijn inmiddels uitgebreid bekend, maar het gebruik van de middelen samen moet nog verder worden onderzocht.

Om die reden wordt in het eerste gedeelte van de studie de combinatie onderzocht van 5 verschillende dosis-niveaus:

Eerst wordt in een 1e patiëntengroep gestart met 10 mg lenalidomide, 100 mg cyclofosfamide en 20 mg prednison. In een 2e patiëntengroep wordt 15 mg lenalidomide gegeven in combinatie met 50 mg cyclofosfamide en 20 mg prednison. In een 3e patiëntengroep wordt 15 mg Lenalidomide gecombineerd met 100 mg cyclofosfamide en 20 mg prednison. In een 4e patiëntengroep wordt 25 mg lenalidomide gegeven samen met 50 mg cyclofosfamide en 20 mg prednison. Tenslotte wordt in de vijfde patiëntengroep 25 mg lenalidomide gecombineerd met 100 mg cyclofosfamide en 20 mg prednison (zie ook Tabel 1). Patienten in de vijfde groep krijgen ook op dag 1 van elke behandelingscyclus een onderhuidse injectie met neulasta, een groeifactor voor witte bloedcellen, met als doel om

infecties te voorkomen.

Alleen als aan bepaalde veiligheidscriteria wordt voldaan, wordt doorgegaan met een volgende patiëntengroep.

Patiënten die aan het tweede gedeelte van de studie meedoen worden behandeld volgens de dosering die in eerste gedeelte het meest optimaal bleek te zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met REP (lenalidomide, endoxan en prednisone)

Inschatting van belasting en risico

Naast potentieel gunstige effecten zoals respons en daardoor langere overleving, bestaat er door de REP kuur met combinatie van de 3 middelen lenalidomide, endoxan en prednisone risico op beenmergsuppressie en daardoor infectierisico. Andere bijwerkingen van de geneesmiddelen staan beschreven in de patiënten informatie.

Tot op heden is het aantal behandelmodaliteiten bij myeloom zeer beperkt en zijn dus nieuwe schema's noodzakelijk.

De mogelijke toxiciteit is derhalve gerechtvaardigd om zo bij deze groep kanker patiënten met recidief ziekte te komen tot een nieuwe respons op chemotherapie en daardoor verbetering prognose/overleving.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Multipel myeloom/Salmon & Durie stadium II/III A of B
 - Lenalidomide-refractaire ziekte (refractaire ziekte betekent progressieve ziekte op de laatste therapielijn, een best behaalde respons van stabiele ziekte (dus geen CR, VGPR, PR of PD) op voorafgaande lijn, of progressie binnen 3 maanden (International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma))
 - * 1 voorafgaande therapielijn
 - Leeftijd * 18 jaar
 - WHO performance 0, 1, 2, or 3
 - Meetbare ziekte
 - Levensverwachting minstens 3 maanden
 - Geschreven informed consent
 - Patient doet mee aan het programma ter preventie van zwangerschappen (sectie 10.1 in het protocol)
 - Negatieve zwangerschapstest voor inclusie als het een vrouw betreft die zwanger kan worden;
- Mannen mogen geen kind verwekken en moeten een condoom gebruiken als de partner een kind zou kunnen krijgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Non-secretoir myeloom
- Bekende overgevoeligheid voor lenalidomide
- Inadequate beenmergreserve zoals gedefinieerd met plaatjes $<100 \times 10^9/L$ of een absoluut neutrofiel getal van $<1.5 \times 10^9/L$
- Systemische AL amyloidose

- Niet goed gecontroleerde of ernstige cardiovasculaire problematiek (NYHA class III of IV hartfalen; myocard infarct binnen 6 maanden voor aanvang studie); instabiele angina pectoris; instabiele hartritmestoornis; klinisch significante pericardziekten)
- Significant leverlijden, tenzij gerelateerd aan myeloom
- Creatinine klaring <30 mL/min
- Ernstige en/of niet goed gecontroleerde medische aandoening (e.g. niet goed gereguleerde diabetes mellitus, infectie, hypertensie etc.)
- Bekende HIV-positiviteit
- Voorgeschiedenis met actieve maligniteit gedurende de laatste 5 jaar , behalve basaalcel carcinoom of stadium 0 cervix carcinoomg
- Niet in staat of niet willen participeren in het zwangerschaps preventie programma (zie ook sectie 10.1 van het protocol)
- Niet kunnen /willen gebruiken van adequate anticonceptie
- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-08-2011
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	prednison
Generieke naam:	prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2010-023577-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01352338
CCMO	NL34649.041.11

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-05-2016
Totaal aantal deelnemers:	82