

Carfilzomib, Lenalidomide en Dexamethason versus Lenalidomide en Dexamethason in Hoog- Risico Smoldering Multipel Myeloom: Een gerandomiseerd fase II onderzoek.

Gepubliceerd: 01-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Het primaire doel van het onderzoek is: • Onderzoeken van MRD negativiteit middels NGF bij KRd versus Rd behandeling bij patienten met hoog risico smeulend multipel myeloom. Secundaire doelen: • Onderzoeken van MRD negativiteit na 4 kuren inductie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53146

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 147 SMM

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

'sluimerend' multipel myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Amgen; Celgene, Amgen, Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carfilzomib, Dexamethason, Lenalidomide, Smeulend Multipel Myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Minimale residuale ziekte (MRD) negativiteit gedefinieerd door next generation flow (NGF) na 9 cycli.

Secundaire uitkomstmaten

- MRD negativiteit na 4 inductie kuren middels NGF
- MRD negativiteit na onderhoudsbehandeling middels NGF
- Correlatie van MRD (NGF) negativiteit met PFS
- Algehele respons (ORR) (of minimaal gedeeltelijke respons (PR)) 9 kuren inductiebehandeling
- Progressie vrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en progressie of overlijden, wat zich als eerste voordoet
- Progressie vrije overleving-2 (PFS2), gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en progressie of overlijden, wat zich als eerste voordoet
- Duur van respons (DOR), gedefinieerd als tijd van respons tot progressie of overlijden, wat zich het eerste voordoet
- Algehele overleving (OS), gedefinieerd als tijd van study entry tot overlijden ongeacht de oorzaak
- Correlatie van MRD (NGF) negativiteit met PFS, PFS2, DOR en OS

- Toxiciteit van de combinatie therapie (carfilzomib, lenalidomide, en dexamethason)
- Veiligheid (type, frequentie, ernst AEs en relatie van AEs en studiemedicatie, SAEs)
- Ziekte heterogeniteit in relatie met klinische uitkomsten (molecular profiling op beenmerg samples)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een recente studie heeft laten zien dat het gebruik van nieuwe middelen in smoldering myeloma (SMM) resulteert in een verlengde PFS en OS zonder significante toxiciteit. Een meer recente pilot studie waarin patienten met hoog risico SMM behandeld werden met carfilzomib, lenalidomide in combinatie met dexamethasone resulteerde in 100% CR en 10 van de 12 patienten behaalden MRD negativiteit.

Deze studies vormen de rationale voor een vergelijking van efectiviteit en veiligheid van carfilzomib, lenalidomide en dexamethasone versus lenalidomide en dexamethason, beide gevolgd door 24 maanden lenalidomide onderhoudsbehandeling in patienten met een hoog risico SMM.

De studie is ontworpen om 2 behandelingen te vergelijken met als doel de optimale behandeling te vinden wat betreft efectiviteit en veiligheid, om nieuwe stratificatie factoren voor respons op behandeling te bepalen en om de biologie van SMM beter te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is:

- Onderzoeken van MRD negativiteit middels NGF bij KRd versus Rd behandeling bij patienten met hoog risico smeulend multipel myeloom.

Secondaire doelen:

- Onderzoeken van MRD negativiteit na 4 kuren inductie behandeling
- Onderzoeken van MRD negativiteit na onderhoudsbehandeling
- Onderzoeken van de correlatie tussen MRD (NGF) negativiteit en PFS
- Onderzoeken van algehele respons (ORR) na 4 en 9 kuren inductie behandeling en na onderhoudsbehandeling

- Bepalen van progressieve vrije overleving (PFS)
- Bepalen van progressieve vrije overleving -2 (PFS2)
- Bepalen van duur van respons (DOR)
- Bepalen van algehele overleving (OS)
- Bepalen van de correlatie van MRD (NGF) negativiteit met PFS, PFS2, DOR en OS
- Evalueren van de toxiciteit van de combinatiebehandeling (carfilzomib, lenalidomide, en dexamethasone)
- Evalueren van veiligheid (type, frequentie, ernst AEs en relatie van AEs en studiemedicatie, SAEs)
- Bepalen van de ziekte heterogeniteit in relatie met klinische uitkomsten (molecular profiling op beenmerg samples)

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde multi-center open-label fase 2 onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden behandeld met 9 kuren KRd (carfilzomib , lenalidomide , dexamethason) of Rd (lenalidomide, dexamethason) gevolgd door behandeling met lenalidomide gedurende 24 kuren.

Inschatting van belasting en risico

Gezien het hoge progressie percentage bij patienten met hoog risico SMM en het lage risico profiel van combinatietherapie, lijkt het risico van de behandeling niet op te wegen tegen de voordelen die de patient kan hebben van de behandeling

Veel van de morbiditeit van patienten met MM hangt samen met irreversibele skelet gerelateerde aandoeningen. Deze studie is er opgericht om de ziekte te behandelen voordat irreversibele botschade ontstaat of voordat agressieve MM ontstaat.

Ongemak en pijn als gevolg van bloedprikken, beenmerg biopsie en CT scan is beperkt en het risico van deze procedures is minimaal.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

Dr. Molewaterplein 40

Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

HOVON

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Patienten moeten een histologisch of cytologisch bewezen Smoldering Multipel Myeloom hebben gebaseerd op de 2014 International Myeloma Working Group Criteria:
 - o Serum M-proteïne ≥ 3 g/dl
 - Of monocloonaal eiwit in urine > 500 mg per 24 uur
 - En/of monoclonale beenmerg plasma cellen $\geq 10-60$ %
 - o Afwezigheid van CRAB symptomen en myeloma criteria..
- Patienten moeten een hoog risico Smoldering Multipel Myeloom hebben gebaseerd op de Mayo Clinic en/of de PETHEMA criteria
- Meetbare ziekte
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- WHO/ECOG performance status ≤ 2
- Patienten moeten een normale orgaan en beenmerg functie hebben
- Berekende Creatinine klaring ≥ 50 ml/min
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben in de 10-14 dagen voor registratie en nog een keer binnen 24 uur

voordat gestart wordt met de Lenalidomide behandeling

- Patienten moeten bereid zijn en in staat zijn om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en na de behandeling (alle mannen en alle pre-menopausale vrouwen). Patienten moeten in staat zijn zich te houden aan de regels in het Lenalidomide Pregnancy Prevention Plan
- Schriftelijk informed consent
- Patient is in staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met symptomatische multiple myeloom (aanwezigheid van myeloma criteria)
- Amyloid Light-chain (AL) amyloidose
- Patienten die een andere onderzoeksmedicatie gebruiken.
- Patienten die tegelijkertijd of binnen 4 weken voor registratie een andere systemische behandeling krijgen voor SMM
- Contraindicatie voor de andere medicatie die gegeven dient te worden, zoals antivirale middelen, anticoagulantia, tumor lysis prophylaxe, of hydratatie
- Voorgeschiedenis van allergische reacties als gevolg van immunomodulatoire middelen en proteasoom inhibitors.
- Overgevoeligheid op werkzame stoffen of hulpstoffen van de onderzoeksmedicatie
- Ongecontroleerde hypertensie of diabetes
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Significante cardiovasculaire ziekte met NYHA graad III of IV symptomen, of hypertrofische cardiomegalie, of restrictieve cardiomegalie, of myocard infarct binnen 3 maanden voor inclusie, of onstabiele angina, of onstabiele arrhythmie
- Actieve hepatitis B of C infectie
- Bekend HIV infectie of verdacht van HIV infectie
- Gastrointestinale ziekte die absorptie verhindert.
- Patiënten met maag- of darmzweren
- Significante neuropathie $\geq$ graad 3 of graad 2 met pijn binnen 14 dagen voor inclusie
- Ongecontroleerde bijkomende ziekte inclusief maar niet beperkt tot voortdurende of actieve infectie.
- Andere maligniteiten in de voorgeschiedenis (m.u.v. basaal cel carcinoma van de huid of in situ cervix carcinoma) behalve als de patient de afgelopen 5 jaar vrij van symptomen is en geen actieve therapie heeft gehad
- Ingrijpende chirurgie binnen 1 maand voor inclusie
- Reeds bestaande pulmonale, cardiale of nier afwijking die hydratatie verhindert
- Iedere psychologische, familiale, sociale en geografische situatie die in potentie de compliance met protocol en follow up schema in gevaar brengt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-01-2019
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dexamethason Merck
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dexamethason ratiopharm
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kyprolis
Generieke naam:	Carfilzomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-000555-10-NL
CCMO	NL62302.078.17