

Vergelijking van intensieve therapie (hoge dosis melfalan) met standaard dosis melfalan plus Bortezomib en Prednison, gevolgd door Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidatie therapie en Lenalidomide onderhoudstherapie bij patiënten met multipel myeloom

Gepubliceerd: 06-04-2010 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

*Het bepalen van de effectiviteit van VMP in vergelijking met hoge dosisi therapie (HDT) en stam cel transplantatie in patiënten met MM die niet eerder behandeld zijn, gemeten aan de hand van progressie vrije overleving.**Het bepalen van het effect...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54491

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 95 MM

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, Janssen-Cilag, KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bortezomib, Lenalidomide, Multipel Myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Voor alle geregistreerde patienten: progressie vrije overleving (PFS)
gedefinieerd als de tijdsduur van registratie tot , wat het eerste optreedt,
progressie of overlijden ongeacht de oorzaak,
- Voor alle patienten in R1; PFS gedefinieerd als de tijdsduur van randomisatie
R1 tot , wat het eerste optreedt, progressie of overlijden ongeacht de oorzaak,
- Voor alle patienten in R2; PFS gedefinieerd als de tijdsduur van randomisatie
R2 tot , wat het eerste optreedt, progressie of overlijden ongeacht de oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

- Respons (PR, VGPR, CR and stringent CR), en verbetering van respons gedurende
de verschillende stadia van de behandeling
- Algehele overleving gemeten van het tijdstip van registratie/randomisatie R
1/ randomisatie R2,
- Toxiciteit,
- Kwaliteit van leven volgens de EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 definities.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase III studie om de effectiviteit en haalbaarheid te testen van Bortezomib gecombineerd met Melphalan en Prednisone (VMP) in vergelijking met intensieve behandeling (HDM) gevolgd door ASCT(s). Daarnaast wordt gekeken naar de rol van een korte consolidatie behandeling met VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone). In een subgroep van patienten, wordt 2 kuren HDM + ASCT vergeleken met 1 kuur HDM + ASCT. Tenslotte wordt de algemene effectiviteit van deze behandelingen in relatie met klinische en moleculaire prognostische factoren van multiple myeloom geëvalueerd

De rationale voor Bortezomib in VCD inductie chemotherapie is gebaseerd op de verschillende werkingsmechanismen en de potentiële synergie van Bortezomib met Cyclophosphamide en/of Dexamethason. Het is aangetoond dat Bortezomib (1.3 mg/m²) gecombineerd kan worden met Doxorubicin en/of Dexamethason (BD, PAD) of Cyclophosphamide en/of Dexamethasone. Daarnaast is de combinatie van Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone gebruikt in refractory/relapsed als ook in onbehandelde patienten met goed resultaat.

Bortezomib is ook gecombineerd met Melphalan/Prednisone voor behandeling van patienten die niet voor transplantatie in aanmerking komen, resulterend in een hoge CR percentage (35 %) en significante verlenging van remissie duur en overleving.

Met deze resultaten lijkt het tevens haalbaar om de standaard behandeling van inductie gevolgd door hoge dosis therapie en stam cel transplantatie te vergelijken met een op Bortezomib gebaseerde aanpak die dezelfde inductie bevat gevolgd door VMP.

Daarnaast wordt onderzocht of een consolidatie behandeling met een combinatie van Bortezomib en Lenalidomide (VRD) de CR-rate, de progressievrije overleving en de algemene overleving verder kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

- *Het bepalen van de effectiviteit van VMP in vergelijking met hoge dosisi therapie (HDT) en stam cel transplantatie in patienten met MM die niet eerder behandel zijn, gemeten aan de hand van progressie vrije overleving.
- **Het bepalen van het effect van consolidatie met VRD gevolgd door Lenalidomide maintenance op progressie vrije overleving.vergeleken met Lenalidomide maintenance zonder consolidatie vooraf .
- *Het vergelijken van VMP met enkel HDT+ ASCT; of VMP met dubbel HDT + ASCT; of enkel met dubbel HDT + ASCT.
- *Het vergelijken van overall response rate en CR + VGPR (complete en very good partial response) na inductie behandeling, na VMP of HDT, na consolidation en

tijdens maintenance.

*Het evalueren van overall survival.

*Het bepalen van veiligheid en toxiciteit

*Het bepalen van de prognostische waarde van risico factoren bij diagnose, waaronder beta2-microglobulin, FISH abnormaliteiten del1p, ampli 1q, t(4;14), t(14;16), t(11;14), ampli 9, del13q/13-, del17p bepaald in beenmerg plasma cellen, met betrekking tot progressie vrije overleving.

*Het bepalen van de prognostische waarde van myeloma gen expressie profielen op de algehele respons op inductie behandeling van alle patienten en van patienten die in verschillende randomisatie armen behandeld worden.

* Het bepalen van de kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, gerandomiseerde fase 3, multicenter, intergroup studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten zullen behandeld worden met 3 inductiekuren VCD, gevolgd door cyclophosphamide voor stam cellmobilizatie en verzameling. Daarna worden patienten gerandomiseerd tussen 2 intensificatie behandelingen: VMP vs. HDM (R1) Als een allogene SCT gepland is zullen patienten niet gerandomiseerd worden. In ziekenhuizen waar dubbele intensificatie het beleid is zullen bij R1 gerandomiseerd worden tussen VMP, 1 HDM en 2 HDM, om behandeling met 1 HDM te vergelijken met 2 HDM Na intensificatie behandeling volgt een 2e randomisatie om VRD consolidatie te vergelijken met geen consolidatie (R2), gevolgd door lenalidomide maintenance in beide armen.

Inschatting van belasting en risico

Geen extra risico.

De VMP behandeling geeft wel een langere behandelduur

Contactpersonen

Publiek

HOVON

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patienten met een bevestigde diagnose van symptomatisch multiple myeloma stadium I tot III volgens de International Staging System ISS, tenminste 1 van de CRAB criteria moet aanwezig zijn
- Meetbare ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van M-proteïne in serum of urine (serum M-proteïne > 10 g/l of urine M-proteïne > 200 mg/24 uur), of een abnormale vrije lichte keten ratio met betrokken vrije lichte keten (FLC) > 100 mg/l of bewezen plasmacytoma d.m.v. biopsie.
- Leeftijd 18-65 jaar;
- WHO performance status 0-3 (WHO=3 is alleen toegestaan wanneer veroorzaakt door MM en niet door co-morbiditeit)
- Negatieve zwangerschapstest indien van toepassing;
- Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende intolerantie voor Boron;
- Systemische AL amyloidosis;

- Primaire Plasmacel Leukemie
- Non-secretoir MM;
- Eerdere behandeling met chemotherapie of radiotherapie m.u.v. lokale radiotherapie i.g.v. lokale progressie van MM of corticosteroiden gedurende maximaal 5 dagen voor controleren van symptomen;
- Ernstige cardiale dysfunctie (NYHA classificatie II-IV),
- Significante lever dysfunctie (serum bilirubin ≥ 30 mmol/l or transaminases ≥ 2.5 keer normaal waarde), tenzij gerelateerd aan myeloma;
- Patienten met GFR <15 ml/min,
- Patienten die HIV positief zijn
- Patienten met actieve infecties, die niet onder controle zijn;
- Patienten met neuropatie CTC graad 2 of hoger
- Patienten met actieve maligniteiten in de voorgeschiedenis gedurende de afgelopen 5 jaar met uitzondering van basaal carcinoom van de huid of stadium 0 cervix carcinoom
- Patienten die geen adequate anti-conceptiva willen of kunnen gebruiken (alle mannen, alle pre-menopausale vrouwen);
- Vrouwen die borstvoeding geven;

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-01-2011
Aantal proefpersonen:	356
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	Bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2012

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2012

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-01-2022
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:	12-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2023
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	EUCTR2009-017903-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01208766

Register

CCMO

ID

NL31466.078.10