

HOVON 124-studie: een multicentrum fase 1/2-studie met ixazomib, dexamethason en rituximab bij patiënten met recidief of progressie van de ziekte van Waldenström

De eerste HOVON-studie voor patiënten met de ziekte van Waldenström

HOVON 124 study: a multicenter phase 1/2 study of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinaemia

drs. J.M.I. Vos¹, dr. M.C. Minnema² en dr. M.J. Kersten³

Samenvatting

De HOVON 124-studie onderzoekt of bij patiënten met recidief of progressie van Morbus Waldenström (MW) behandeling met ixazomibcitraat, rituximab en dexamethason effectief is. Acht cycli combinatietherapie worden bij responsieve ziekte gevolgd door 2 jaar onderhoudstherapie met rituximab. Het betreft (met uitzondering van de eerste kuur) een niet-intraveneus schema, aangezien de rituximab subcutaan wordt toegediend. Proteasoomremmers zoals bortezomib zijn zeer effectief gebleken bij MW, echter neuropathie lijkt bij deze groep significant vaker voor te komen dan bij patiënten met multipel myeloom (MM). Neurotoxiciteit is bij de nieuwe proteasoomremmer ixazomibcitraat een minder frequent voorkomende bijwerking. Bovendien heeft het als voordeel dat het een oraal middel is. De studie bestaat uit een beperkt fase 1-deel, waarin wordt onderzocht of de standaarddosering van 4 mg ixazomibcitraat gegeven op dag 1, 8, 15, zoals die nu bij MM wordt gebruikt, in deze combinatie ook bij patiënten met MW geen dosislimiterende toxiciteit geeft. Vervolgens zal in het fase 2-deel de effectiviteit worden onderzocht met als primair eindpunt de remissiestatus na 8 cycli. De HOVON 124-studie is de eerste HOVON-studie voor patiënten met MW.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:148-52)

Kunt u
een korte
summary
geven?

Summary

¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.M.I. Vos, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, tel.: 030 609 20 88, e-mailadres: jm.vos@antoniuziekenhuis.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: de studie wordt financieel ondersteund door Millennium Pharmaceuticals; ixazomibcitraat en rituximab worden geleverd als studiemedicatie. M.J. Kersten ontvangt financiële ondersteuning voor research van Millennium Pharmaceuticals en Roche. J.M.I. Vos en M.C. Minnema: geen meldingen.

Trefwoorden: fase 2 klinische studie, ixazomib, recidief, ziekte van Waldenström

Keywords: fase 2 clinical study, ixazomib, relapse, Waldenström's macroglobulinaemia

Inleiding

Morbus Waldenström (MW) is in de laatste 'World Health Organization' (WHO)-classificatie (2008) gedefinieerd als een maligniteit bestaande uit kleine B-lymfocyten, plasmacytoïde lymfocyten en plasmacellen, gepaard gaande met een paraproteïnemie (M-proteïne) van het IgM-type, waarbij niet wordt voldaan aan diagnostische criteria voor andere kleincellige B-celmaligniteiten. In 2012 werd voor het eerst beschreven dat bij >90% van de patiënten een specifieke puntmutatie in de lymfoomcellen aantoonbaar is: de MYD88L265P-mutatie.¹ Bij de overige kleincellige B-cellymfomen en bij multipel myeloom wordt deze mutatie bij <5% van de patiënten aangetoond.

MW is een vrijwel altijd in het beenmerg gelokaliseerd laaggradig lymfoom, waarbij bij asymptomatische patiënten een 'wait & see'-beleid kan worden gevoerd. Het advies is om pas te behandelen indien ziektegerelateerde symptomen aanwezig zijn; meestal is dit anemie.

De symptomatologie kan echter zeer divers zijn en ook hyperviscositeit, auto-immuunfenomen als auto-immuun hemolytische anemie en neurologische beelden komen voor. Lymfadenopathie en hepatosplenomegalie worden slechts bij 25-30% van de patiënten gezien.

Behandeling

Er is op dit moment geen standaardbehandeling vastgesteld voor de eerste lijn, maar in de meeste landen, waaronder Nederland, wordt immuunchemotherapie in de vorm van rituximab in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason (DRC) of cyclofosfamide en prednisolon (R-CP) gebruikt.

Bij recidief MW worden internationaal veel verschillende therapeutische modaliteiten gebruikt, zoals herhaling van het bovenstaande, purine-analogen, chloorambucil, bendamustine en proteasoomremmers. Ook in de recidiefsetting is er dus geen standaardbehandeling.^{1,2}

Proteasoomremming is een effectieve behandeling gebleken, zowel in de eerste lijn als bij recidief MW, met snel optredende responsen. Ook op theoretische gronden is proteasoomremming aantrekkelijk, aangezien het de eiwitafbraak in de maligne cellen beïnvloedt, waar vooral ook de zeer sterk immuunglobuline producerende plasmacellen en lymfoplasmacellulaire cellen gevoelig voor zijn. Bovendien kunnen proteasoomremmers de activatie van NFκB verhinderen. Het NFκB-signaleringspad speelt bij MW een belangrijke rol, onder andere door de eerder genoemde MYD88-mutatie 'upstream' van NFκB.^{3,4}

Het nadeel van bortezomib is echter dat het meer ernstige polyneuropathie (PNP) geeft bij patiënten met MW dan

bij patiënten met multipel myeloom (MM). Dit kan leiden tot ernstige klachten, dosisreducties of het moeten staken van de behandeling. Dat MW-patiënten gevoeliger zijn voor PNP is een bekend fenomeen; ook bij het gebruik van vincristine en thalidomide bij MW komt meer PNP voor dan bij andere lymfomen of MM.^{1,2}

Een ander nadeel van de huidige proteasoomremmers is het feit dat ze intraveneus of subcutaan moeten worden toegediend, wat frequenter ziekenhuisbezoek betekent.

Rationale voor de huidige studie

Ixazomibcitraat is een orale proteasoomremmer die effectief is gebleken in studies bij voornamelijk MM-patiënten. In deze studies blijkt het middel weinig PNP te veroorzaken (12-20% graad 1-2, <2% graad 3 of meer).^{5,6} Ixazomibcitraat lijkt derhalve op grond van het gebruiksgemak en gunstig toxiciteitsprofiel een interessant middel voor de behandeling van recidief MW. Er zijn echter nog geen studies bekend over de effectiviteit van ixazomibcitraat bij MW. Omdat bij MW de maligne B-celkloon ook effectief moet worden behandeld, wordt ixazomibcitraat gecombineerd met dexamethason en rituximab.

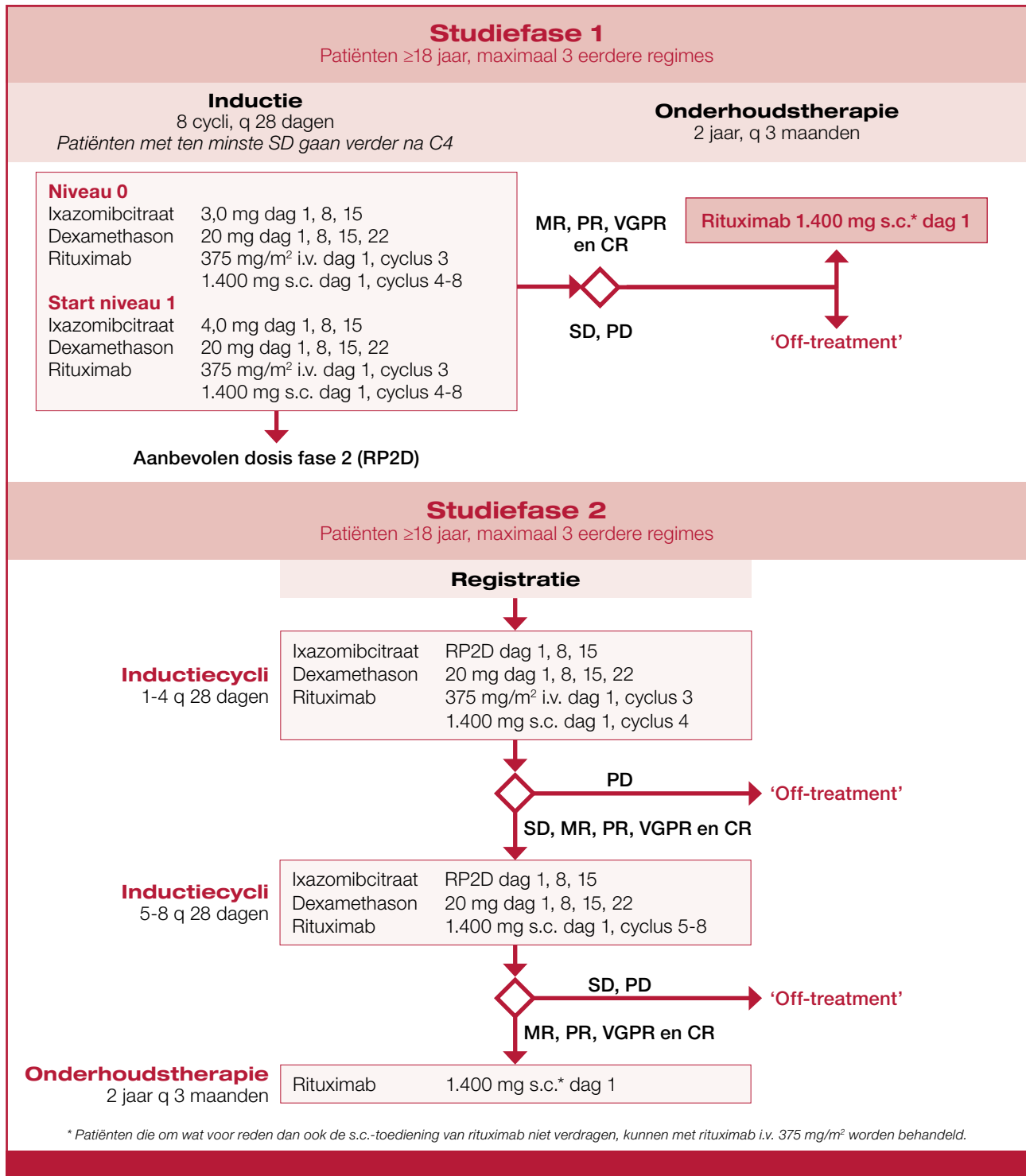
Belangrijkste inclusiecriteria

- Patiënten van ≥ 18 jaar met de diagnose refractair of recidief ziekte van Waldenström na 1-3 behandelronden kunnen worden geïncludeerd. M. Waldenström is gedefinieerd als lymfoplasmacytair lymfoom in het beenmerg met een IgM-M-proteïne.
- Er moet meetbare ziekte zijn met een IgM-M-proteïne van >10 g/l (dit wordt wellicht nog versoepeld).
- Er moet symptomatische ziekte zijn (dus er moet een behandelindicatie zijn volgens de gebruikelijke criteria, zie studieprotocol of richtlijn op <http://hovon.nl/behandeladvies/behandeladvies-lymfomen.html>).
- Patiënten mogen eerder met rituximab of bortezomib zijn behandeld, maar zij mogen niet refractair zijn op deze middelen (zie hieronder).

Belangrijkste exclusiecriteria

- Bortezomib-refractair: dat wil zeggen geen PR/CR na behandeling met bortezomib of progressie binnen 6 maanden na einde van bortezomib bevattende behandeling.
- Rituximab-refractair, gedefinieerd als progressie tijdens of binnen 6 maanden na behandeling met rituximab
- Perifere neuropathie graad 3 of hoger of pijnlijke neuropathie graad 2.
- Amyloïdose.

Voor de overige in- en exclusiecriteria: zie studieprotocol.



Figuur 1. Studieopzet HOVON 124.

Ixazomibcitraat en studieopzet (zie Figuur 1)

Er wordt gestart met een kort fase 1-gedeelte om te onderzoeken of de combinatie van de 3 middelen mogelijk is en geen dosislimiterende toxiciteit geeft. Omdat er geen overlappende toxiciteit van de middelen wordt verwacht, is er in principe slechts 1 dosisniveau (ixazomibcitraat

4 mg). Mocht er echter toch dosislimiterende toxiciteit optreden, dan voorziet het protocol in een lager dosisniveau (ixazomibcitraat 3 mg). Na het afsluiten van het fase 1-gedeelte zal het fase 2-gedeelte starten. Het primaire eindpunt van het fase 1-deel is dosislimiterende toxiciteit ten aanzien van de combinatie ixazomib en dexamethason. Het primaire eindpunt van het

Tabel 1. Dosisschema fase 2.

Behandelschema geneesmiddel	Dosis/dag	Toediening	Dagen
Ixazomibcitraat	RP2D* (waarschijnlijk 4,0 mg) o.d.	p.o.	dag 1, 8, 15 cycli 1-8
Rituximab	375 mg/m ² (max. 800 mg) o.d. 1.400 mg 'fixed dose' o.d.	i.v. s.c.	dag 1 cyclus 3 dag 1 cycli 4-8
Dexamethason	20 mg 'fixed dose' o.d.	p.o.	dag 1, 8, 15, 22 cycli 1-8

* Aanbevolen dosis fase 2.

fase 2-deel is 'overall response rate' (CR, VGPR, PR en MR) na 8 cycli inductiebehandeling.

Er zijn verschillende secundaire eindpunten, waarbij speciaal aandacht wordt besteed aan het optreden van toxiciteit, waaronder kwaliteit van leven en vooral natuurlijk eventuele neuropathieklachten. Deze worden gemeten met een specifieke vragenlijst, 'Dutch CIPN tool' genaamd, die is ontwikkeld om zowel sensore, motore als autonome neuropathie te monitoren en direct te relateren aan de CTCAE, zoals ook wordt toegepast in andere HOVON-studies (104, 123). Bij inclusie worden alle patiënten gescreend voor huidsymptomen in het kader van onderzoek naar het Schnitzler's syndroom (een zeldzame dermatologische uiting van de ziekte gepaard gaande met chronische urticaria).

De voornaamste gemelde bijwerkingen op grond van de ervaringen met ixazomibcitraat bij MM-patiënten zijn passagère trombopenie, neutropenie, diarree en vermoeidheid. Graad 3 of meer PNP wordt niet of nauwelijks gezien.

De rituximab zal pas bij de derde cyclus worden gestart, vooral om het risico op hyperviscositeit bij IgM-'flare' te verminderen, maar ook om het effect van alleen ixazomibcitraat met dexamethason te kunnen bestuderen. De eerste toediening van rituximab zal altijd intraveneus zijn. Indien dit goed wordt verdragen, zijn alle volgende toedieningen subcutaan. Rituximab en ixazomibcitraat worden geleverd als studiemedicatie.

Als er na 8 cycli ten minste sprake is van een 'minor response' wordt nog gedurende maximaal 2 jaar elke 3 maanden rituximab onderhoudstherapie gegeven (s.c.). In een retrospectieve analyse is gesuggereerd dat onderhoudstherapie ook bij MW-patiënten een significant betere progressievrije en algehele overleving geeft.⁷ Een gerandomiseerd onderzoek naar het nut van onderhoud loopt momenteel in Duitsland.

De extra studiebelasting voor de patiënt bestaat voornamelijk uit enkele extra bloedafnames (tijdens reguliere afname) en extra beenmergonderzoek voor kuur 5 en voor start van de onderhoudsbehandeling. Patiënten kunnen een separaat 'informed consent' tekenen voor aanvullend beenmergonderzoek 48 uur na start van de behandeling met ixazomibcitraat; dit is optioneel. Daarnaast wordt gevraagd een dagboekje bij te houden en vragenlijsten in te vullen ten behoeve van monitoring van therapietrouw, kwaliteit van leven en neuropathie.

Translationeel onderzoek

Gezien de recente ontwikkelingen in het veld van MW wordt uitgebreid gekeken naar de aanwezigheid van mutaties in de WM-cellen; niet alleen van de *MYD88L265P*-mutatie, maar ook van andere relevante mutaties zoals *ARID1A*, *CXCR4* en *TAP2*. Gedurende de behandeling en follow-up zal *MYD88L265P* ook kwantitatief in het bloed worden gemeten met een kwantitatieve allel-specifieke PCR. Hopelijk hebben we daarmee in de toekomst een betere bloedtumormarker dan het huidige IgM-M-proteïne dat pas laat tijdens de behandeling gaat dalen en dat initieel ten gevolge van de zogenoemde IgM-'flare'-reactie zelfs kan stijgen (ook bij patiënten die uiteindelijk wel responderen).

Omdat de respons bij MW verschillend lijkt te verlopen voor de maligne lymfocytenpopulatie en de bij de kloon behorende maligne plasmacellen in het beenmerg, zal 8 kleuren flowcytometrie op het beenmerg worden gedaan voor beide compartimenten, zowel bij de diagnose als tijdens de behandeling en bij het bereiken van complete remissie. De invloed van proteasoomremming op WM-cellen in vivo wordt bekeken met genexpressie-profilering voor en 48 uur na start met ixazomibcitraat bij een deel van de patiënten dat daar specifiek toestemming voor heeft gegeven.

Verder worden verschillende markers onderzocht die gerelateerd kunnen zijn aan tumormassa, angiogenese en botmetabolisme, en diverse cytokines (zoals interleukines) die betrokken kunnen zijn bij de pathogenese van MW en Schnitzler's syndroom.

Conclusie

Voor recidief ziekte van MW is er momenteel geen standaardbehandeling. De HOVON 124-fase 1/2-studie onderzoekt of het gebruik van ixazomibcitraat in combinatie met dexamethason en rituximab subcutaan veilig en effectief is. De studie wordt uitgevoerd in Nederland (15 centra) en Griekenland (1 centrum). In totaal worden 60-72 patiënten in 2,5 jaar geïncludeerd. De studie is geopend in oktober 2014.

MW is een bijzonder ziektebeeld dat anders kan reageren op behandelingen dan de zuster B-celmaligniteiten laaggradig NHL en MM. MW zal een eigen specifieke behandelingsaanpak nodig hebben en we hopen deze allereerste WM HOVON 124-studie daarom tot een succes te maken met ieders inzet in de deelnemende ziekenhuizen en de omringende ziekenhuizen.

Referenties

1. Vos JM, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth J Med* 2013;71:54-62.
2. Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;124:1404-11.
3. Dimopoulos MA, et al. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:235-7.
4. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276-82.
5. Richardson PG, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038-46.
6. Kumar SK, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047-55.
7. Treon SP, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357-62.

Ontvangen 17 oktober 2014, geaccepteerd 8 februari 2015.

Verkorte productinformatie ECALTA (opgesteld: september 2014). **De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Samenstelling:** ECALTA bevat 100 mg anidulafungine per injectieflacon. De gereconstitueerde oplossing bevat 3,33 mg/ml anidulafungine en de verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungine. **Indicaties:** Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten. **Farmacotherapeutische groep:** Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02 AX 06. **Dosering:** De behandeling met ECALTA moet worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties. De eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen. De veiligheid en werkzaamheid van ECALTA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan geen doseringsadvies worden gedaan. Het wordt aanbevolen om ECALTA toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). ECALTA mag niet worden toegediend als een bolusinjectie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** ECALTA is niet onderzocht bij patiënten met *Candida-endorcarditis*, osteomyelitis of meningitis. **De werkzaamheid van ECALTA is alleen geëvalueerd in een beperkt aantal neutropene patiënten.** Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungine werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungine, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoornis, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungine dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungine geëvalueerd te worden. Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungine te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven. Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungine, waaronder uitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungine wordt geïnfundieerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut. In een onderzoek bij ratten is verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdige behandeling met anesthesica waargenomen waarvan de klinische relevantie onbekend is. Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungine en anesthesica. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen waren meestal licht tot matig en leidden zelden tot stopzetting van de behandeling. De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$) zijn: hypokaliëmie, diarree, misselijkheid. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zijn waargenomen: hyperglykemie, convulsie, hoofdpijn, hypotensie, hypertensie, bronchospasme, dyspneu, braken, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde bilirubine in het bloed, cholestase, uitslag, pruritus, verhoogd creatininegehalte in het bloed. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) zijn waargenomen: coagulopathie, blozen, opvliegers, pijn in de bovenbuik, verhoogde gamma-glutamyl-transferase, urticaria, pijn op de infusieplaats. Bijwerkingen van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn: anafylactische shock, anafylactische reactie (zie "Waarschuwingen en voorzorgen"). **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** ECALTA, 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie: EU/1/07/416/002 (1 injectieflacon met 100 mg poeder). **Vergoeding en prijzen:** ECALTA wordt vergoed volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

2e Tasigna