

# IFM 2015/HOVON 131: daratumumab in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTD) als eerstelijns-behandeling bij patiënten die kandidaat zijn voor stamceltransplantatie

IFM 2015/HOVON 131: daratumumab in combination with bortezomib, thalidomide, and dexamethason (VTD) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma

drs. R. Wester<sup>1</sup>, dr. N.W.C.J. van de Donk<sup>2</sup> en prof. dr. P. Sonneveld<sup>3</sup>

## Samenvatting

Hoewel de resultaten van therapie bij patiënten met multipel myeloom (MM) de laatste decennia zijn verbeterd, zijn er tot op heden geen curatieve behandelingen beschikbaar. In de afgelopen 2 decennia zijn de mogelijkheden tot behandeling van MM aanzienlijk uitgebreid. De standaardbehandeling in de eerste lijn bestaat uit chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT). Door de introductie van nieuwe middelen is de algehele overleving ('overall survival'; OS) en progressievrije overleving (PFS) verbeterd. Daratumumab, een monokonaal antilichaam gericht tegen CD38, lijkt een veelbelovend middel te zijn. Verschillende fase 1/2-studies laten een verbetering in PFS en OS zien bij voorbehandelde patiënten met een recidief of refractair MM (RRMM). In de IFM2015/HOVON131-studie wordt daratumumab geïncorporeerd in de verschillende fases van behandeling. Belangrijke eindpunten zijn respons, OS en PFS. Tevens zal onder andere de 'minimal residual disease' (MRD)-status worden meegenomen in de evaluatie. Deze studie is een samenwerking tussen HOVON en IFM en wordt uitgevoerd in België, Frankrijk, Luxemburg en Nederland.

*(Ned Tijdschr Hematol 2016;13:156-60)*

## Summary

During the last decades survival of patients with multiple myeloma (MM) have improved, however at present no curative treatments are available. During the last 2 decades treatment modalities in MM have greatly improved. Standard treatment consists of chemotherapy followed by ASCT. OS and PFS have improved with the introduction of novel agents. Daratumumab, an anti-CD38 monoclonal antibody, seems a promising novel agent. Several phase 1/2 trials showed improvement in PFS and OS in patients with relapse or refractory MM (RRMM). In the IFM2015/HOVON131 study daratumumab is incorporated in different phases of therapy. Important end points are response, OS en PFS. Evaluation will include MRD. This study is a cooperation between HOVON and IFM. Besides The Netherlands and France, Belgium and Luxembourg will also participate in this trial.

<sup>1</sup>hematoloog in opleiding, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum Kanker Instituut, <sup>2</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, <sup>3</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum Kanker Instituut. Correspondentie graag richten aan mw. drs. R. Wester, afdeling Hematologie, Na-818, Erasmus MC Kanker Instituut, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, tel.: 010 703 37 40, e-mailadres: r.wester@erasmusmc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: R. Wester geen. N.W.C.J. van de Donk research support van Janssen-Cilag, Celgene en Amgen. P. Sonneveld research support van Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Karyopharm en SkylineDx, advisory

**Trefwoorden:** behandeling, daratumumab, HOVON 131, multipel myeloom

**Keywords:** daratumumab, HOVON 131, multiple myeloma, treatment

## Inleiding

Multipel myeloom (MM) is een maligne plasmacel-aandoening, waarbij sprake is van ongecontroleerde proliferatie van een plasmacelkloon. Er vindt verdringing plaats van het beenmerg door infiltratie van maligne plasmacellen. Dit leidt tot destructie van de architectuur van het beenmerg, disfunctioneren van de normale hematopoëse en tot orgaandisfunctie. Dit kan zich uiten in hypercalciëmie, nierinsufficiëntie, anemie en lytische bothaarden.<sup>1</sup>

Indien patiënten in goede klinische conditie verkeren, zal de eerstelijnsbehandeling bestaan uit intensieve therapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT).<sup>2</sup> 'Eligibility' voor ASCT is met name afhankelijk van leeftijd en comorbiditeit.<sup>3</sup>

In de afgelopen decennia zijn de mogelijkheden tot behandeling aanzienlijk veranderd met de introductie van immuunmodulerende middelen zoals thalidomide, lenalidomide en pomalidomide en de introductie van proteasoomremmers zoals bortezomib en carfilzomib. Toevoegen van deze middelen aan bestaande behandeling heeft geleid tot een betere algehele overleving ('overall survival; OS) en progressievrije overleving (PFS).<sup>4</sup> Palumbo et al. beschrijven een 10-jaars-OS van 30% bij patiënten die in aanmerking komen voor transplantatie.<sup>5</sup>

## Daratumumab

Daratumumab, een humaan monoklonaal antilichaam, heeft een hoge affiniteit met een uniek epitoom op CD38. Het is gericht tegen tumorcellen met een hoge CD38-expressie, zoals plasmacellen bij MM. Verschillende werkingsmechanismen zijn aangetoond: complement-gemedieerde cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke cellulairgemedieerde cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose.<sup>6,7</sup> In een fase 1/2-studie bij voorbehandelde patiënten met RRMM werd een 'overall response rate' (ORR) behaald van 36% met monotherapie daratumumab bij een dosering van 16 mg/kg.<sup>8</sup> Daratumumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason leidde bij patiënten met RRMM tot een ORR van 81% en stringent complete respons (sCR) van 22%.<sup>9</sup> Momenteel is er een aantal fase 3-studies geopend, waaronder HOVON 131.

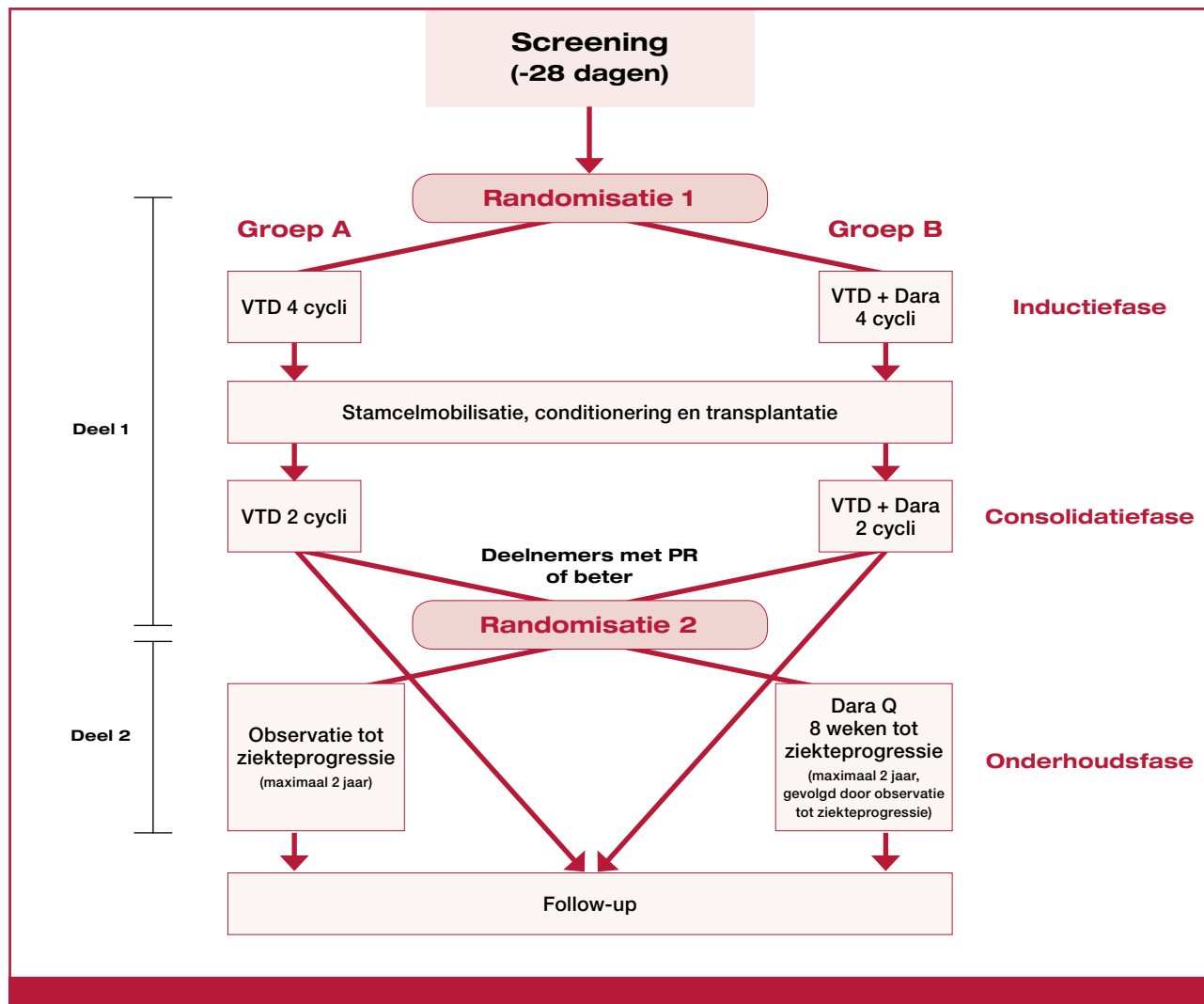
## IFM 2015/HOVON 131

Klinische studies bij MM blijven noodzakelijk aangezien het nog steeds een ongeneeslijke ziekte is. Nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling worden onderzocht, zoals monoklonale antilichamen, waaronder daratumumab. Deze studie is opgezet in samenwerking met

de Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Vijfentertig centra in Nederland, België en Luxemburg nemen deel aan dit onderzoek. Het is een gerandomiseerde, open label, multicentrum, fase 3-studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met MM, die in aanmerking komen voor intensieve therapie en ASCT. Er is sprake van dubbele randomisatie. In de eerste randomisatie wordt het effect van daratumumab onderzocht in de inductie- en consolidatiebehandeling. In een tweede randomisatie wordt het effect van onderhoudstherapie geëvalueerd (zie *Figuur 1*, pagina 158). Patiënten worden gerandomiseerd op basis van risicoclassificatie (ISS en cytogenetica), zodat patiënten met een hoog risico gelijk over de randomisatiegroepen worden verdeeld. De risicoklasse moet bekend zijn voor inclusie in de studie. Daarom is FISH-onderzoek vooraf verplicht, waarvan de uitslag binnen 5 dagen bekend wordt. Honderd dagen na ASCT zal de respons worden gemeten. Er moet minimaal sprake zijn van partiële remissie om deel te kunnen nemen aan de tweede randomisatie. Behandeling wordt beëindigd indien sprake is van progressieve ziekte, onacceptabele toxiciteit, 'ineligibility' voor de tweede randomisatie of indien de 2 jaar durende onderhoudsfase is voltooid. Daarna volgt follow-up. Het primaire eindpunt in deel 1 van deze studie is om vast te stellen of het toevoegen van daratumumab aan de behandeling met VTD en consolidatie door middel van ASCT leidt tot een toename van het bereiken van sCR na het afronden van de consolidatiebehandeling. Er is sprake van sCR indien wordt voldaan aan criteria voor CR met tevens een normale serum vrijlichteketenratio en afwezigheid van klonale plasmacellen in het beenmerg. Dit wordt bepaald door middel van immunohistochemie en/of flowcytometrie. De rationale om te streven naar een diepere remissiestatus is de hypothese dat dit zal leiden tot een verbetering van PFS en OS en eventueel zelfs tot eradicatie van de plasmacelkloon.<sup>10</sup>

Het tweede primaire eindpunt is om vast te stellen of onderhoudsbehandeling met daratumumab na ASCT leidt tot een verbetering van PFS. Tevens zal worden onderzocht of het toevoegen van daratumumab aan de behandeling leidt tot een verbetering van de tijd tot progressie, OS, duur van CR en sCR.

Het plan is om voor de eerste randomisatie 1.080 (540 per groep) patiënten te includeren. Om een verbetering van sCR van 25% naar 35% te bereiken zijn 1.080 patiënten nodig (tweezijdig significantieniveau  $\alpha=0,05$  en 'power'=0,85). De verwachting is dat 75% van de geïncludeerde patiënten in aanmerking komt voor de



**Figuur 1.** Ontwerp van de studie. Groep A bestaat uit 4 kuren VTD gevolgd door hoge dosis chemotherapie en ASCT, gevolgd door 2 kuren VTD. In groep B wordt daratumumab toegevoegd, zowel tijdens de inductie- als de consolidatiefase. Deel 2 van de studie is de onderhoudsfase. Patiënten worden ofwel geobserveerd, ofwel behandeld met daratumumab-monotherapie. MRD wordt bepaald voor start van de eerste inductiekuur, voorafgaand aan ASCT, op dag 100 na ASCT en tijdens de onderhoudsfase in week 25, 52 en 105. Patiënten worden bij eerste randomisatie gestratificeerd op basis van het ‘International Staging System’ (ISS) stadium I, II of III en cytogenetica. Stratificatie bij tweede randomisatie is op basis van inductiebehandeling, respons en MRD status.

tweede randomisatie; dit zijn 800 patiënten. De hypothese is dat onderhoudsbehandeling met daratumumab het risico op progressie of overlijden vermindert met 25% (HR=0,75; geschatte mediane PFS van 60 maanden indien onderhoudsbehandeling met daratumumab). Er zijn 390 PFS-gebeurtenissen nodig om een ‘power’ van 80% te bereiken met een significantieniveau van 0,05.

**Belangrijkste in- en exclusiecriteria**

De belangrijkste inclusiecriteria zijn patiënten met nieuw gediagnosticeerd MM ‘eligible’ voor ASCT, met meetbare ziekte en met een leeftijd tussen 18 en 65 jaar.

Patiënten met extramedullaire ziekte kunnen ook worden geïncludeerd. Er moet worden voldaan aan in het protocol nader gespecificeerde voorwaarden met betrekking tot bloedbeeld, lever- en nierfunctie. Tevens moet het ‘pregnancy prevention programma’ worden gevolgd in verband met de teratogeniciteit van thalidomide en mogelijk daratumumab.

Belangrijkste exclusiecriteria zijn ernstig astma en ernstig COPD met een FEV<sub>1</sub> <50%, perifere polyneuropathie graad 2 of hoger, bestraling binnen 14 dagen voor randomisatie en ‘New York Heart Association’ (NYHA)-klasse III-IV.

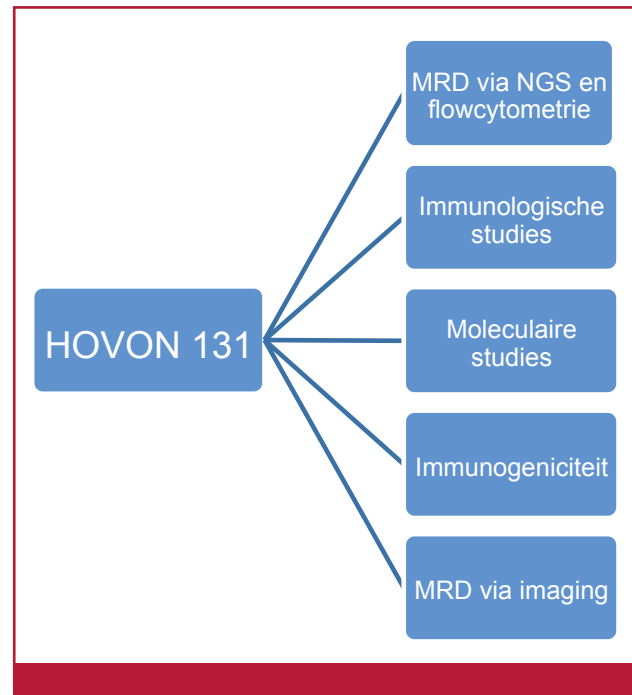
## Nevenstudies

Gedurende het onderzoek zal beenmerg en perifeer bloed worden afgenomen om 'minimal residual disease' (MRD) te bepalen door middel van 'next generation sequencing' (NGS) en flowcytometrie. Daarnaast wordt een groot aantal laboratoriumstudies verricht om meer inzicht te krijgen in factoren die een rol spelen bij het effect van daratumumab. De rol van T- en NK-cellen, immuunsuppressieve cellen en de beenmergmicro-omgeving wordt onderzocht tijdens de behandeling. Een deel van het beenmergaspiraats zal worden gebruikt om hoogrisicosubgroepen te detecteren via RNA/DNA-sequencing van CD138<sup>+</sup> MM-cellen. Specifieke hoogrisicomarkers zullen worden geanalyseerd, zoals t(4;14), t(14;16), 1q21 en del17p. Er zal ook worden gekeken naar GEP-70 en andere 'signatures' gerelateerd aan een slechte prognose. Tevens wordt onderzocht of antilichamen worden gevormd tegen daratumumab (immuunogeniciteit). Ook wordt gekeken naar detectie van MRD door middel van beeldvormingstechnieken als PET-CT (zie *Figuur 2*).

## Aandachtspunten

Het vaststellen van CR kan problemen opleveren, aangezien daratumumab een IgG1-kappa-immuunglobuline is, dat wordt gedetecteerd door middel van serumelektroforese en immuunfixatie-elektroforese. Dit interfereert met de bepaling van serum-M-proteïne door middel van deze technieken. Bij lage M-proteïneconcentraties wordt een test (DIRA-test) verricht waarbij aan patiëntenserum anti-idiotypen wordt toegevoegd dat aan daratumumab bindt. Hierdoor krijgt daratumumab een ander migratiepatroon en kan worden vastgesteld of de patiënt een serologische CR heeft behaald of (nog) niet.<sup>11,12</sup> Deze bepaling zal worden verricht in een centraal laboratorium. Infusiereacties bij daratumumab komen frequent voor, met name gedurende de eerste infusie. Het gaat met name om reacties van graad 1-2, zoals rinitis, faryngitis, braken en bronchospasme.<sup>11</sup> Daarom wordt voorafgaand profylaxe gegeven met paracetamol, antihistaminicum en dexamethason. Voorafgaand aan de eerste infusie met daratumumab wordt tevens montelukast gegeven in verband met het risico op het ontwikkelen van respiratoire klachten. Bij patiënten met astma/COPD is de kans op het ontwikkelen van respiratoire complicaties groter en dienen extra voorzorgsmaatregelen te worden genomen.<sup>11</sup>

CD38 komt zwak tot expressie op erythrocyten. Daratumumab zal binden op CD38 van de test-rode bloedcellen, waardoor de indirecte antiglobulinetest positief



**Figuur 2. Nevenstudies.**

MRD='minimal residual disease', NGS='next generation sequencing'.

zal zijn. Hierdoor is het niet mogelijk om irregulaire antistoffen aan te tonen tot 6 maanden na de laatste daratumumab-infusie, waardoor het selecteren van juiste bloedproducten kan worden bemoeilijkt. Het advies is om voor de start met daratumumab de patiënt te typeren voor klinisch relevante bloedgroepantigenen (serotyping of genotyping). Bij transfusie kunnen dan bloedproducten worden geselecteerd die compatibel zijn met de klinisch relevante bloedgroepantigenen.<sup>11,13</sup>

## Conclusie

In de afgelopen jaren zijn de behandelmogelijkheden voor patiënten met MM aanzienlijk uitgebreid. Introductie van nieuwe middelen zoals immuunmodulerende middelen en proteasoomremmers hebben geleid tot een verbetering van PFS en OS. MM blijft echter vooralsnog een ongeneeslijke ziekte met een tienjaarsoverleving van 30%.<sup>5</sup> Daarom blijft het van belang om middelen met nieuwe aangrijpingspunten te ontwikkelen en te onderzoeken in klinische studies. In de IFM2015/HOVON 131-studie wordt bekeken of het toevoegen van daratumumab in de inductie- en consolidatiefase leidt tot het bereiken van een diepere remissie en verbetering van OS en PFS. Tevens wordt onderzocht of onderhoudsbehandeling met daratumumab een verbetering van OS en PFS geeft.

## Referenties

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
3. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2009;360(25):2645-54.
4. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111(5):2521-6.
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60.
6. De Weers M, Tai YT, Van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186(3):1840-8.
7. Overdijk MB, Verploegen S, Bogels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs* 2015;7(2):311-21.
8. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1207-19.
9. Plesner T, Arkenau H-T, Gimsing P, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: updated results of a phase 1/2 study (GEN503). *Blood* 2015;126(23):507.
10. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4529-35.
11. Van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127(6):681-95.
12. Van de Donk NW, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med* 2016 Jan 21 [E-pub ahead of print].
13. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015;55(6 Pt 2):1555-62.

*Ontvangen 17 februari 2016, geaccepteerd 25 maart 2016.*