

EMN011/HOVON 114-studie: gerandomiseerde fase 2-studie van nieuwe generatie proteasoomremmer (carfilzomib) en immunomodulatoire remmer (pomalidomide) plus dexamethason gevolgd door pomalidomide/ dexamethason vs. pomalidomide-onderhoud bij patiënten met eerste recidief multipel myeloom na eerdere behandeling in HOVON 95/EMN02

Phase II study: pomalidomide combined with carfilzomib and dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by pomalidomide combined with dexamethasone vs pomalidomide maintenance for patients with multiple myeloma in progression after prior first line treatment with lenalidomide and bortezomib

prof. dr. P. Sonneveld

Samenvatting

De EMN011/HOVON 114-studie is een onderzoek van de HOVON Myeloom Werkgroep en het 'European Myeloma Network' (EMN) naar de waarde van pomalidomide en carfilzomib bij multipel myeloom dat progressief of refractair is voor bortezomib en lenalidomide. Tevens wordt de klonale ontwikkeling van multipel myeloom tijdens uitgebreide, intensieve behandeling onderzocht.

(*Ned Tijdschr Hematol 2016;13:64-7*)

Summary

The EMN011/HOVON 114 is a study of HOVON and the European Myeloma Network of the effect of pomalidomide and carfilzomib in myeloma that is progressive or refractory to bortezomib and lenalidomide. Additional analysis is performed to the clonal selection of multiple myeloma during extended, intensive treatment.

Inleiding

Multipel myeloom (MM) is een maligne plasmacelproliferatie, gekenmerkt door productie van een monoklonaal serum- en/of urine-immuunglobuline, beenmerginfiltratie met klonale plasmacellen en ROTI ('related organ and/or tissue impairment').¹ De mediane leeftijd bij diagnose is 69 jaar. De prognose varieert sterk, afhankelijk

van genetische en moleculaire factoren en klinisch stadium. Patiënten worden geclassificeerd volgens de 'Revised International Staging System score' (R-ISS).²

Behandeling

De standaardbehandeling van MM tot 65-70 jaar bestaat uit inductiekuren met een bortezomib-combinatie (VCD,

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. P. Sonneveld, hematoloog, afdeling Hematologie, kamer Na822, Erasmus MC Kanker Instituut, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 01 48, e-mailadres: p.sonneveld@erasmusmc.nl

Belangenconflict: deelname aan adviesraden van Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Karyopharm, Takeda. Financiële ondersteuning: onderzoeksgelden van Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Karyopharm, Takeda.

Trefwoorden: carfilzomib, myeloom, pomalidomide, relapse

Keywords: carfilzomib, myeloma, pomalidomide, relapse

VTD) gevolgd door intensivering met hoge dosis melifalan (HDM) en autologe stamceltransplantatie (ASCT). Consolidatiekuren met VCD of VTD worden in toenemende mate toegepast. De rol van onderhoudstherapie met lenalidomide staat nog ter discussie en wordt in diverse studies onderzocht. Een belangrijk probleem is de groep patiënten die recidiveert na een dergelijke intensieve behandeling. Een retrospectieve analyse heeft uitgewezen dat patiënten die refractair zijn voor bortezomib en een recidief hebben of refractair zijn op lenalidomide een overleving hebben van slechts 9 maanden.³ Vanwege klonale selectie zijn de tumorcellen bij recidief veelal refractair voor bestaande behandelingen. Een keuze voor middelen die geen of geringe kruisresistentie hebben met de initiële therapie is dan noodzakelijk. Hiervoor komen in aanmerking tweede/derde generatie proteasoomremmers (PI), immunomodulatoire middelen (IMiD's) en in de toekomst ook monoklonale antistoffen.

Rationale

Re-inductiebehandeling bij patiënten die intensief zijn behandeld in eerste lijn met bortezomib en lenalidomide is lastig. Veel patiënten zijn refractair geworden voor deze middelen en vaak ook voor melifalan. Tweede generatie PI en/of IMiD vormen een mogelijk effectieve 'salvage'-behandeling.

Pomalidomide, gecombineerd met dexamethason, heeft bewezen effectiviteit bij recidief en/of refractair MM (RRMM).^{4,5} Carfilzomib is actief bij patiënten die eerder zijn behandeld met bortezomib (Endeavour-studie) en kan goed en effectief worden gecombineerd met een IMiD (Aspire-studie).^{6,7} Gecombineerde toediening van carfilzomib en pomalidomide geeft 60% respons bij lenalidomide-refractaire patiënten.^{8,9}

Onderhoudstherapie met lenalidomide heeft bewezen de progressievrije overleving (PFS) significant te verlengen bij NDMM.^{10,11} Bij RRMM is continue therapie met een IMiD direct gekoppeld aan langere tijd tot aan volgende behandeling.^{12,13} Ook voor pomalidomide geldt dat continue therapie bij RRMM een langer progressievrij interval geeft.⁵ De vraag of het effect van pomalidomide met dexamethason daaraan toegevoegd de effectiviteit verbetert, is onderwerp van deze studie.¹⁴ Eerdere analyses met lenalidomide-onderhoud toonden dit wel aan.^{12,15,16}

Belangrijkste inclusiecriteria

- Bewezen diagnose multipel myeloom met meetbare ziekte (serum-M-proteïne ≥ 10 g/l of urine-M-proteïne

≥ 200 mg/24 uur of abnormale FLC-ratio met 'involved free light chain (FLC)' > 100 mg/l) of bewezen plasmacytoom door middel van biopsie).

- Ten minste 1 anti-myeloomschema volgens de EMN02/HOVON 95-studie en gedocumenteerde progressie of refractair multipel myeloom volgens de IMWG uniforme responscriteria gedurende of na de laatste anti-myeloombehandeling. Inductie-therapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) en consolidatie/onderhoud wordt beschouwd als 1 behandeling.
- Patiënten die nooit een betere respons hebben gehad dan PD na ten minste 2 cycli lenalidomide-bevattende therapie of tijdens behandeling progressief werden (eerste progressie).
- Normale nierfunctie met een kreatinineklaring > 45 ml/min volgens MDRD.
- WHO-'performance status'-score 0, 1 of 2.

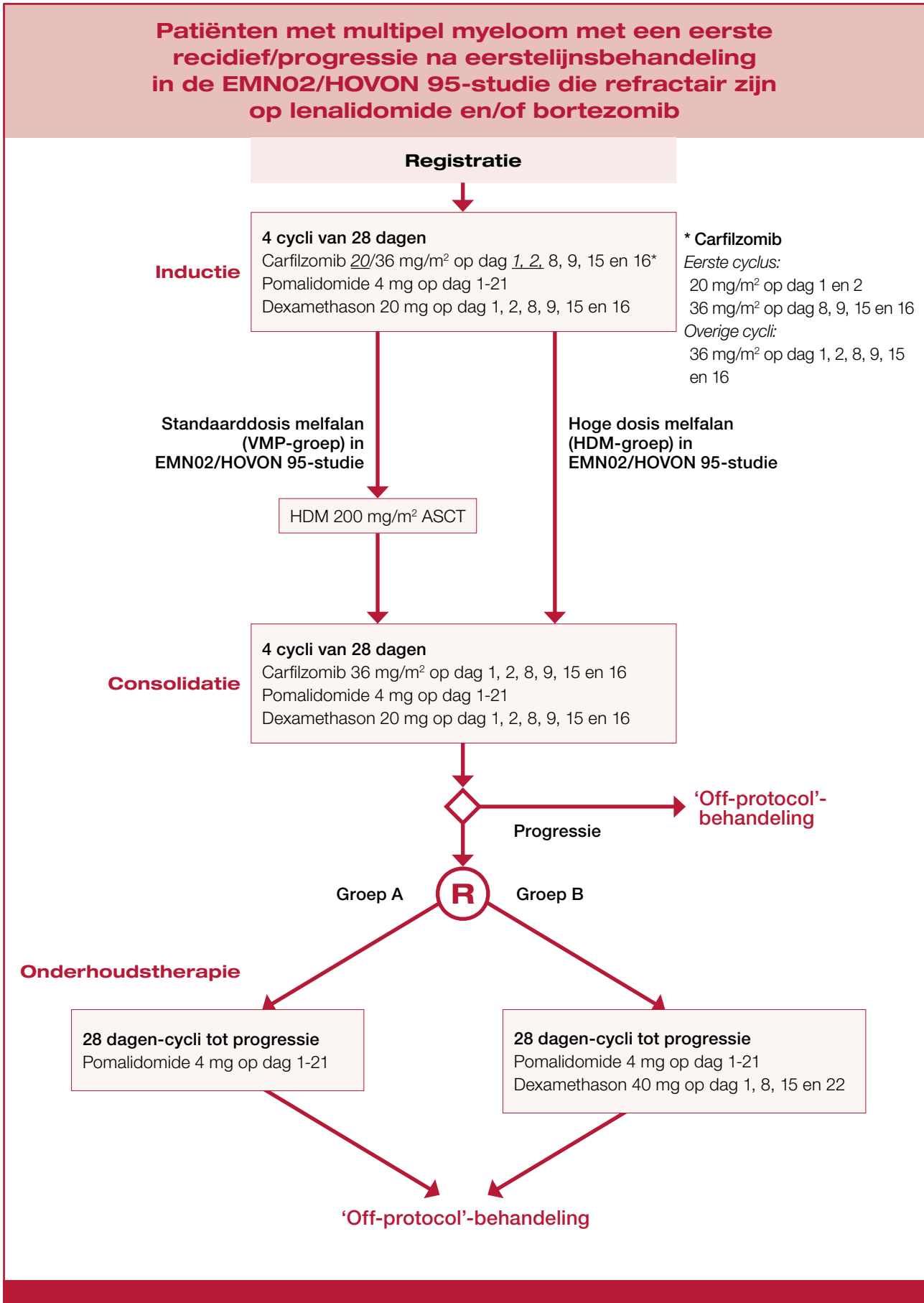
Belangrijkste exclusiecriteria

- Absoluut neutrofielengetal (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$, tenzij gerelateerd aan MM.
- Trombocytengetal $< 75 \times 10^9/l$, tenzij gerelateerd aan MM.
- Gecorrigeerd serumcalcium > 14 mg/dl ($> 3,5$ mmol/l).
- Hemoglobine < 8 g/dl ($< 4,9$ mmol/l); eerdere RBC-transfusie of recombinant humaan erythropoëetine is toegestaan.
- Significante leverfunctiestoornissen (serum-SGOT/AST of SGPT/ALT $> 3,0 \times$ 'upper limit of normal' (ULN) of serumtotaalbilirubine $> 3,0 \times$ ULN).
- Eerdere behandeling met pomalidomide of carfilzomib.
- Hypersensitiviteit voor thalidomide, lenalidomide, bortezomib of dexamethason.
- Perifere neuropathie \geq graad 2.
- Allogene stamceltransplantatie minder dan 12 maanden geleden.
- Linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$.
- QTc > 450 msec.

Behandeling (zie Figuur 1)

Patiënten die progressief zijn na de behandeling in de EMN02/HOVON 95-studie met standaarddosis melifalan (VCD gevolgd door VMP, gevolgd of niet door VRD-consolidatie, gevolgd door lenalidomide-onderhoud) krijgen behandeling van 4 inductiecycli van PCd (pomalidomide, carfilzomib, dexamethason), gevolgd door HDM en ASCT, gevolgd door 4 consolidatiecycli van PCd.

Patiënten die progressief zijn na de behandeling in de



Figuur 1. Studieschema EMN011/HOVON 114: eerste recidief multipel myeloom na EMN02/HOVON 95.

EMN02/HOVON 95-studie met HDM (VCD gevolgd door HDM + ASCT, gevolgd of niet door VRD-consolidatie, gevolgd door lenalidomide-onderhoud) krijgen behandeling met 4 inductiecycli van PCd, gevolgd door 4 consolidatiecycli met PCd.

Alle patiënten die re-inductie en consolidatie hebben afgerond, zullen worden gerandomiseerd voor onderhoud met pomalidomide alleen of pomalidomide + dexamethason tot aan progressie.

Studie-eindpunten

In de studie zullen 220 patiënten worden geïncludeerd in verschillende Europese landen. Registratie verloopt via het EMN-datacentrum. Het primaire eindpunt van de studie is responspercentage na re-inductie en consolidatiebehandeling. Het tweede eindpunt is progressie-vrije overleving vanaf randomisatie, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot aan progressie of overlijden. Daarnaast zijn biologische eindpunten vastgesteld om klonale ontwikkeling van de tumor en patronen van resistentie te evalueren. Dit betreft FISH van de beenmergplasmacellen en moleculaire analyse van mutaties. Hiertoe wordt voor de start van de behandeling beenmerg afgenomen en naar het centrale laboratorium in Rotterdam gestuurd. De resultaten worden vergeleken met de oorspronkelijke resultaten bij inclusie in de EMN02/HOVON 95-studie.

Conclusie

De EMN011/HOVON 114-studie is een initiatief om patiënten na hun primaire behandeling bij diagnose ook gedurende vervolgbehandeling bij eerste progressie te evalueren. Naast het effect van pomalidomide en carfilzomib bij bortezomib/lenalidomide-refractaire patiënten is ook het vervolgen van de klonale ontwikkeling van het multipel myeloom een belangrijke vraag. Gezien de potentiële populatie van 1.500 patiënten in de EMN02/HOVON 95-studie moet het mogelijk zijn inclusie in deze studie in 18 maanden te completeren.

Referenties

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
2. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
3. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in

multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149-57.

4. Jagannath S, Hofmeister CC, Siegel DS, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): updated phase 2 results and age subgroup analysis. *Blood* 2012;120.

5. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-66.

6. Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone improves progression-free survival and response rates vs bortezomib and dexamethasone in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (Rmm): the phase 3 study endeavor. *Haematologica* 2015;100:336.

7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.

8. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Siegel D, et al. Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors. *Ann Oncol* 2015;26:2247-56.

9. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (CPD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;126:2284-90.

10. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-91.

11. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-69.

12. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

13. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2014;4:e257.

14. Dimopoulos MA, Lacy MQ, Moreau P, et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage in relapsed/refractory MM: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study. *Blood*. 2012;120.

15. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011;25:749-60.

16. Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies. *Leukemia* 2010;24:1769-78.

Ontvangen 12 januari 2016, geaccepteerd 22 januari 2016.