

HOVON 143-studie voor nieuw gediagnosticeerde niet-fitte en kwetsbare patiënten met multipel myeloom

HOVON 143 study for newly diagnosed unfit and frail multiple myeloma patients

C.A.M. Stege MSc¹ en prof. dr. S. Zweegman²

SAMENVATTING

In de HOVON 143 worden niet-fitte en kwetsbare nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom behandeld met een combinatie van ixazomib, daratumumab en dexamethason. Het primaire doel is het vaststellen van de effectiviteit, gedefinieerd als het responspercentage. Daarnaast zullen we met deze studie inzicht krijgen in de verdraagbaarheid van de behandeling, gedefinieerd als het percentage patiënten dat de behandeling vroegtijdig moet staken door toxiciteit. Aanvullend wordt onderzocht of beter kan worden voorspeld welke patiënten baat hebben bij de therapie. Hierbij worden zowel ziekte-gerelateerde als patiënt-gerelateerde biologische karakteristieken onderzocht.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:125-8)

SUMMARY

In the HOVON 143, unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients are treated with a combination of ixazomib, daratumumab and dexamethasone. The primary objective is to determine the efficacy, defined as response percentage. Furthermore, this study will give insight in the tolerability of treatment, which is defined as percentage early treatment discontinuation due to toxicity. Additional assessments are being performed to better predict which patients benefit most from treatment. For this purpose, both disease- and patient-related biological parameters are being investigated.

ACHTERGROND

Het multipel myeloom (MM) is een hematologische maligniteit van de relatief oudere patiënt; de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is ongeveer 70 jaar, ruim een derde van de patiënten is 75 jaar of ouder. De behandeling van MM is de laatste jaren verbeterd, voornamelijk door introductie van de immuunmodulatoire middelen en proteasoomremmers. Gebruik van deze nieuwe middelen heeft ook bij oudere, niet-transplanteerbare nieuw gediagnosticeerde MM (NDMM)-patiënten tot een betere prognose geleid. De standaard eerstelijnsbehandelingen voor deze groep patiënten zijn melfalan-prednison-bortezomib (MPV) of lenalidomide-

dexamethason (Rd). Dit is gebaseerd op de langetermijn-overlevingscijfers uit twee studies. In de VISTA-studie gaf MPV een mortaliteitsreductie ten opzichte van MP (HR 0,70 voor OS), ook bij patiënten >75 jaar.¹ De FIRST-studie vergeleek MP en thalidomide (MPT) met Rd, ofwel 18 maanden dan wel continu. Zowel Rd continu gegeven als 18 cycli Rd gaven ruim 10 maanden overlevingsvoordeel ten opzichte van MPT, en zelfs 14 maanden voordeel bij patiënten >75 jaar (HR 0,72 voor OS).²

In een subgroepanalyse bleek echter dat patiënten >75 jaar de behandeling (ongeacht welke groep) vaker vroegtijdig moesten staken door bijwerkingen dan patiënten ≤75 jaar.

¹internist-hematoloog in opleiding/arts-onderzoeker, ²internist-hematoloog, hoofd afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. C.A.M. Stege, internist-hematoloog i.o./arts-onderzoeker, secretariaat Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1118, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 04 02, sein 64155, e-mailadres: c.stege@vumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: Zweegman participated in advisory boards of Celgene, Janssen, Takeda and Amgen; received research support from Celgene, Janssen and Takeda.

Trefwoorden: (nieuw gediagnosticeerd) multipel myeloom, ixazomib, daratumumab, 'frailty'

Keywords: (newly diagnosed) multiple myeloma, ixazomib, daratumumab, frailty

TABEL 1. 'IMWG frailty score'.

'IMWG frailty score'	Weging
Leeftijd (jaren)	
<76	0
76-80	1
>80 (81 en ouder)	2
'Charlson comorbidity index'	
0-1	0
≥2	1
Algemene dagelijkse levensverrichtingen	
>4	0
≤4	1
Instrumentele algemene dagelijkse levensverrichtingen	
>5	0
≤5	1
Totaal (0-6)	
De 'IMWG frailty score' kan ook worden berekend op www.myelomafraailtyscorecalculator.net en zal binnenkort via de Hematology-app beschikbaar zijn.	

In de VISTA-studie staakte 34% van de patiënten vroegtijdig behandeling met MPV door (neuro)toxiciteit. In de HOVON 123-studie, waar MPV in voor ouderen aangepaste dosis werd gegeven, staakte zelfs bijna de helft van de mensen de behandeling vroegtijdig.³

Om ook oudere patiënten maximaal te kunnen laten profiteren van de nieuwe behandelingen is het enerzijds dus nodig een minder toxische maar even effectieve behandeling te ontwikkelen, en anderzijds om (patiëntgebonden) variabelen te identificeren die kwetsbaarheid ten aanzien van toxiciteit voorstellen. Dit willen we bereiken met de HOVON 143-studie. De studiebehandeling bestaat uit de combinatie ixazomib, daratumumab en dexamethason. Ixazomib is de eerste oraal beschikbare proteasoomremmer met bewezen effect in eerste lijnssetting. In combinatie met Rd (IRd, 12 inductiecycli gevolgd door onderhoudstherapie met ixazomib, een derde van de patiënten onderging gedurende de behandeling een stamceltransplantatie, de helft was >65 jaar en 20% was

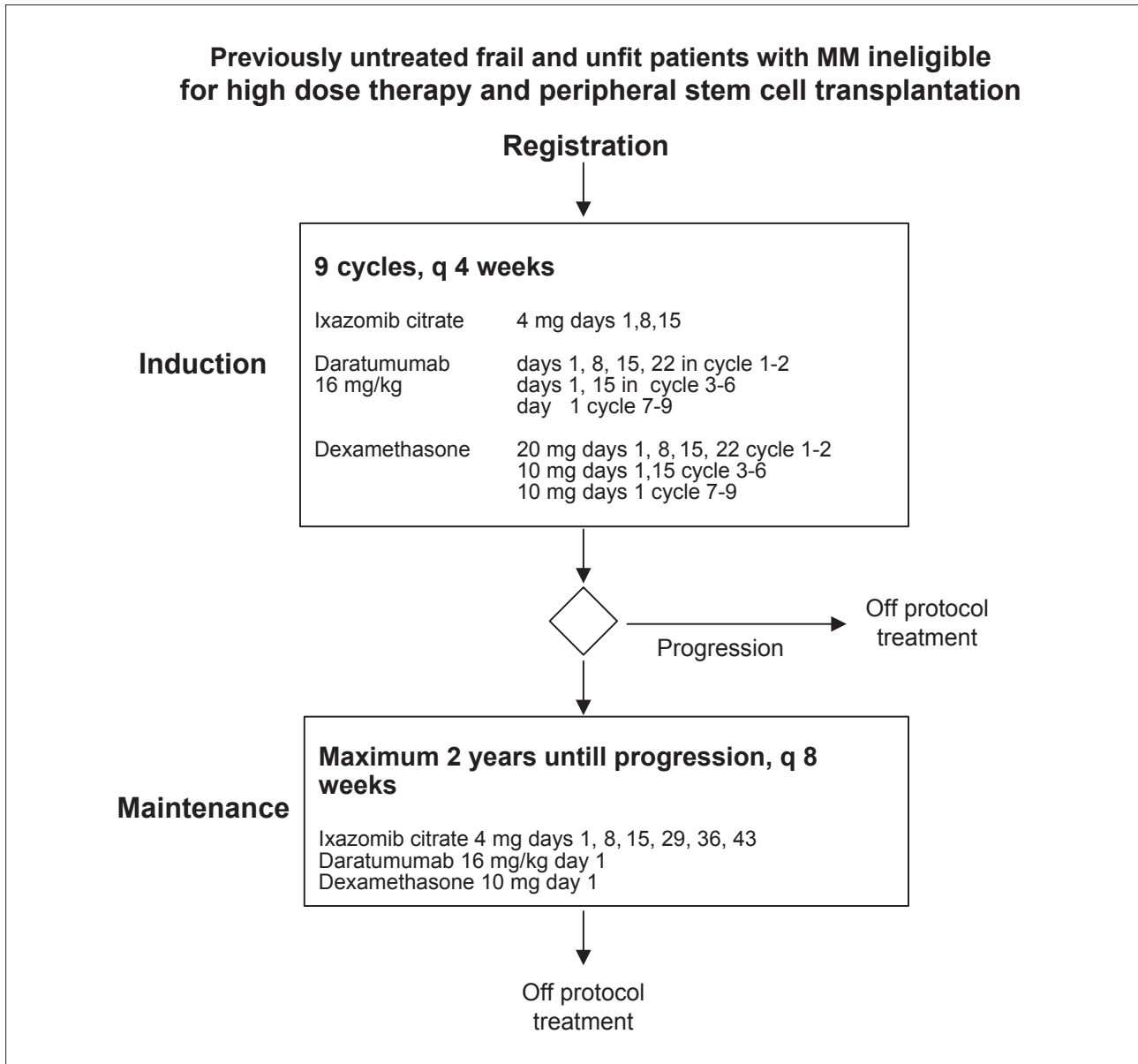
>75 jaar) gaf IRd (mediaan 12 cycli) bij 58% van de NDMM-patiënten een VGPR of beter.⁴ De toxiciteit was beperkt, met bij slechts 6% ≥graad 3-neuropathie en bij 8% staken van de inductiebehandeling door bijwerkingen. Niemand hoefde de onderhoudsbehandeling door bijwerkingen te staken. De verwachting is dat in de HOVON 143-studie ixazomib eveneens goed wordt verdragen door de oraal beschikbare vorm en de beperkte toxiciteit.

Daratumumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen CD38 dat aanwezig is op de maligne plasmacel. Onderzoek naar de waarde van daratumumab bij niet-fitte en kwetsbare patiënten ligt voor de hand, aangezien is gebleken dat de bijwerkingen mild zijn. Het betreft met name infusie-gerelateerde reacties (IRR's) waarvan de meeste (42%) mild zijn; slechts 5% had een IRR graad 3 en graad 4-IRR's kwamen niet voor. Daarnaast kunnen anemie, trombopenie en vermoeidheid optreden. Slechts 5% van de patiënten moest de behandeling staken door bijwerkingen.⁵ Daratumumab als monotherapie blijkt ook effectief bij uitgebreid voorbehandelde patiënten. Het effect van de combinatie daratumumab en ixazomib is nog niet aangetoond. Wel verbetert de PFS bij patiënten met een recidief/refractair MM (RRMM) als daratumumab wordt toegevoegd aan bortezomib/dexamethason (mediane PFS 7,1 vs. 16,7 maanden) of aan Rd (mediane PFS 18,2 maanden vs. 'niet bereikt').^{6,7}

STUDIEOPZET HOVON 143

NDMM-patiënten kunnen worden geïncludeerd als zij volgens de 'IMWG frailty score' niet-fit of kwetsbaar zijn.⁸ Deze score is gebaseerd op vier variabelen die in eerder onderzoek geassocieerd waren met OS; leeftijd, 'Charlson comorbidity index' (CCI), algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) en instrumentele (i)ADL. De berekening van de 'frailty score' wordt uitgelegd in *Tabel 1*, maar hij kan ook op www.myelomafraailtyscorecalculator.net worden berekend. Patiënten met 0 punten worden geclassificeerd als fit, met 1 punt als niet-fit en met ≥2 punten als kwetsbaar. Patiënten van 76 jaar en ouder scoren op basis van de leeftijd al 1 punt en worden daarmee per definitie al als niet-fit geclassificeerd. Patiënten van 81 jaar en ouder zijn op basis van hun leeftijd al kwetsbaar.

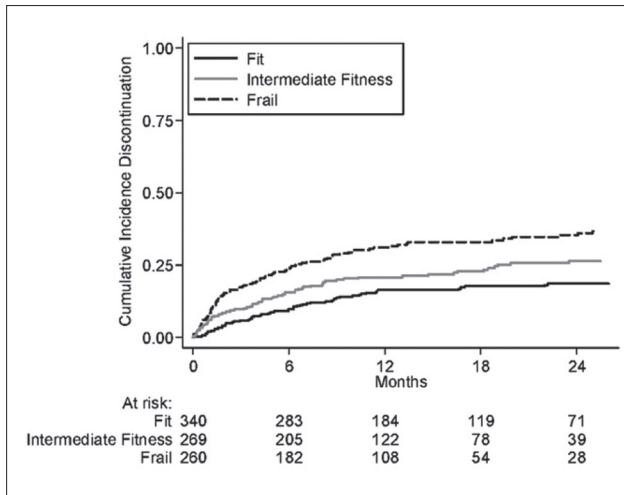
Patiënten ontvangen negen inductiekuren van 28 dagen. Ixazomib wordt op dag 1, 8 en 15 van elke kuur oraal ingenomen. Daratumumab en dexamethason worden intraveneus toegediend; de eerste twee kuren wekelijks, kuur 3-6 tweewekelijks en kuur 7-9 alleen op dag 1. Om de potentiële toxiciteit door dexamethason in deze relatief oudere populatie zo veel mogelijk te beperken, wordt de eerste twee kuren 20 mg gegeven, daarna gaat de dosering omlaag naar 10 mg. Indien geen progressie of onaanvaardbare toxiciteit is op-



FIGUUR 1. Behandelingschema HOVON 143-studie.

getreden, wordt de behandeling gedurende maximaal twee jaar in de onderhoudsfase gecontinueerd. Daratumumab en dexamethason worden dan nog maar eens per acht weken gegeven (zie *Figuur 1*). Het primaire eindpunt is de effectiviteit, gedefinieerd als ‘overall respons rate’ (ORR) van de inductiebehandeling. Teneinde een ORR van minimaal 65% aan te tonen (wat gelijk is aan de respons op Rd bij patiënten >75 jaar) en een ORR van minder dan 50% als niet acceptabel te beschouwen (‘Simon Stage II design’) zijn 66 niet-fitte en 66 kwetsbare patiënten nodig. Naast de effectiviteit zal in deze kwetsbare patiëntengroep ook nauw worden gekeken naar de verdraagbaarheid van de behandeling; secundaire eindpunten zijn derhalve onder andere het staken van therapie door toxiciteit en de kwaliteit van leven.

Om hopelijk in de toekomst beter te kunnen voorspellen hoe fit een patiënt is – ofwel welke patiënt de meeste baat en/of de minste toxiciteit van behandeling heeft – worden in deze studie additionele onderzoeken uitgevoerd. Palumbo et al. lieten reeds zien dat de ‘IMWG frailty score’ alleen niet onderscheidend genoeg blijkt om vroegtijdig staken van therapie te voorspellen. In de in *Figuur 2*, pagina 128, weergegeven cumulatieve incidentietabel werd gezien dat fitte patiënten na 1 jaar minder vaak de behandeling waren gestopt dan niet-fitte of kwetsbare patiënten, respectievelijk 16,5 vs. 20,8 vs. 31,2%. Echter, van de op basis van de ‘IMWG frailty score’ geïdentificeerde kwetsbare patiënten hoefde na een jaar 70% van hen de therapie niet te staken vanwege toxiciteit, terwijl 20% van de fitte patiënten de



FIGUUR 2. Cumulatieve incidentie van staken therapie tussen verschillende 'frailty'-groepen ('intention to treat').
Uit: Palumbo, et al. *Blood* 2015. In de multivariate analyse hadden fitte patiënten minder kans om de therapie te staken ten opzichte van niet-fitte (HR 1,41; 95%-BI 1,00-2,01) en kwetsbare (HR 2,21; 95%-BI 1,57-3,09) patiënten.

therapie binnen een jaar wél door toxiciteit moest staken.⁸ Door andere functionele en biologische parameters te onderzoeken, willen we trachten de voorspellende waarde van de 'IMWG frailty score' te verbeteren. Naast de eerder genoemde (i)ADL-vragenlijsten gebruiken we hiervoor de volgende assessments: functionele geriatrische assessments (handknijpkracht, 4 meter looptest, opstaan uit de stoel), CT-abdomen voor het bepalen van de spiermassa (sarcopenie) en afname van een huidbiopt voor de beoordeling van veroudering ('senescence').

Sarcopenie wordt gedefinieerd als een leeftijd-gerelateerde afname van spiermassa en -kracht, wat kan worden gemeten door op CT het spieroppervlak en de spierdichtheid ter hoogte van wervel L3 te bepalen.⁹ In de oncologische literatuur is sarcopenie geassocieerd met toxiciteit door chemotherapie en mortaliteit.¹⁰ Of sarcopenie bij MM-patiënten een maat is voor kwetsbaarheid is nog onbekend.

P16INK4a is een cycline-afhankelijke kinaseremmer die tot expressie komt in cellen die in ruste zijn. Het stoppen van de celdeling treedt op bij veroudering. Uit onderzoek is gebleken dat verhoogde P16-expressie geassocieerd is met een hogere biologische leeftijd en cardiovasculaire toxiciteit.¹¹ Of P16-expressie bij MM-patiënten de biologische leeftijd (fitheid) kan helpen voorspellen, hopen we met de huidige studie te kunnen uitzoeken.

Tot slot zal bij diagnose, zodra (vrijwel) complete remissie en bij progressie een PET-CT worden verricht. De prognostische waarde van complete remissie op PET-CT (in combinatie

met afwezigheid van minimaal residuale ziekte) zal worden onderzocht.

CONCLUSIE

In de HOVON 143-studie zal de combinatie ixazomib, daratumumab en dexamethason worden gegeven aan (volgens de 'IMWG frailty score') niet-fitte of kwetsbare de novo MM-patiënten. De doelstellingen zijn een minder toxische behandeling met vergelijkbaar effect op de overleving te bewerkstelligen en daarnaast proberen met behulp van verschillende patiëntvariabelen de kwetsbaarheid van patiënten ten aanzien van behandeltoxiciteit beter te voorspellen.

REFERENTIES

- San Miguel J, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012;31:448-55.
- Hulin C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3609-17.
- Zweegman S, et al. Feasibility and efficacy of dose adjusted melphalan-prednisone-bortezomib (MPV) in patients ≥ 75 years with newly diagnosed multiple myeloma; preliminary results of the phase II HOVON 123 study. Abstract EHA Jun 23, 2017;181627.
- Kumar S, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503-12.
- Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-60.
- Spencer A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Castor. Abstract ASH, Dec 10, 2017;3145.
- Dimopoulos M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.
- Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:2068-74.
- Shen W, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004;97:2333-38.
- Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28:2107-18.
- Waaijer M, et al. The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Aging Cell* 2012;11:722-5.

ONTVANGEN 8 JANUARI 2018, GEACCEPTTEERD 22 JANUARI 2018.