



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und
Poliklinik für
Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. N. Kröger
Direktor

Onkologisches Zentrum

Martinistraße 52
20246 Hamburg

+49 (0) 40-7410-55864
+49 (0) 40-7410-54851 (Skr.)
+49 (0) 40-7410-55250 (Skr.)

+49 (0) 40-7410-53795

nkroeger@uke.de

www.uke.de /

www.kmt-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik
für Stammzelltransplantation, Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Abschlussbericht über

Dosisfindungsstudie von Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei Multiplen Myelom nach
allogener Stammzelltransplantation

Name des Sponsors

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistrasse 52
20246 Hamburg

Titel der Studie

Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after alloge-
neic stem cell transplantation

Protocol Code

Revlimid as Maintenance in MM

EudraCT No

2007-003784-42

Name des Studienmedikamentes

Revlimid®

Name der aktiven Substanz

Lenalidomid

Zertifikat Nr. QS-6568HH
und EM-8126HH



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Gerichtsstand: Hamburg
USt-ID-Nr.: DE21 8618 948

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus
Joachim Prölß
Rainer Schoppik

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 104364000; BLZ: 21050000
IBAN-Nr.: DE97210500000104364000
BIC: HSHNDE33

Investigator

Prof. Dr. N. Kröger (*Leiter der klinischen Prüfung*)
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Martinistrasse 52
20246 Hamburg

PD Dr. U. Hegenbart/ PD Dr. S. Schoenland
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie
In Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Studienzentren

- Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
- Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie

Publikation

Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD: Results from a phase I/II dose-finding study.

Wolschke C, Stübig T, Hegenbart U, Schönland S, Heinzelmann M, Hildebrandt Y, Ayuk F, Atanackovic D, Dreger P, Zander A, Kröger N.

Exp Hematol. 2013 Feb;41(2):134-142.e3. doi: 10.1016/j.exphem.2012.10.004. Epub 2012 Oct 17.

Studienzeitraum

April 2009 (Einschluss 1. Patient) bis Dezember 2013 (Bearbeitung der Nachfragen)

Studien - Phase

Phase I/II Studie

Endpunkte

Objekt der klinischen Studie war die Findung der maximal tolerablen Dosis von Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei Patienten mit Multiplen Myelom nach durchgeführter allogener Stammzelltransplantation. Zusätzlicher Untersuchungspunkt war die Analyse des immunmodulatorischen Effektes von Lenalidomid früh nach allogener Stammzelltransplantation.

Methode

Patienten mit Multiplen Myelom 100 – 180 Tage nach allogener Stammzelltransplantation erhalten Lenalidomid in einer Dosis von 5 mg bis 15 mg/d.

Anzahl Patienten

Es wurden insgesamt 24 Patienten mit Multiplen Myelom nach erfolgter Stammzelltransplantation innerhalb der Studie behandelt. Der erste Patient wurde im April 2009 in die Studie eingeschlossen.

Die Klinik für Stammzelltransplantation des UKE schloss insgesamt 17 Patienten ein, die Sektion Stammzelltransplantation der Universitätsklinik Heidelberg 7 Patienten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung des Patienten,
- Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung
- Die Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten die planmäßigen Kontrollen, den Behandlungsplan, die Laboruntersuchungen und weitere Untersuchungen im Rahmen der Studie einzuhalten
- Multiple Myelom Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (100 bis 180 Tage nach HSCT)
- Keine aktive akute Graft versus host Reaktion (GvHD) (Grad II bis IV)
- Keine aktive infektiösen Komplikationen
- ECOG Performance Status ≤ 2 bei Studieneintritt
- Laborergebnisse in den vorgegebenen Bereichen:
 - Leukozyten absolut $\geq 3,0 \times 10^9/l$
 - Thrombozyten $\geq 80 \times 10^9/l$
 - Serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$
 - Bilirubin gesamt $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$
 - AST (SGOT) und ALT (SGPT) $\leq 3 \times$ oberer Normalbereich
- Gebärfähige Frauen müssen zwei Formen der Kontrazeption zugleich durchführen oder komplett abstinert von heterosexuellen Geschlechtsverkehr sein: 1) seit 28 Ta-

gen vor Beginn der Studie; 2) während des Ablaufes der Studie; 3) für 28 Tage nach Abschluss der Studie. Zwei Methoden einer sicheren Verhütung eingeschlossen einer hoch effektiven Methode (Intrauterinpeessar, hormonell (Pille, Injektionen oder Implantate), Eileiterligaturen, Vasektomie des Partners) und eine zusätzliche effektive Methode (z.B. Nutzung eines Kondoms, Diaphragma, cervical cap) müssen durchgeführt werden.

- Männliche Patienten müssen ein Kondom während des Sexualkontaktes mit gebärfähigen Frauen benutzen (während der Studiendurchführung bis 28 Tage nach Abschluss der Studie), oder sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen haben.
- Keine anderen malignen Erkrankungen in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme von derzeit therapierten Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut oder Carcinoma „in situ“ der Zervix oder der Brust.

Ausschlusskriterien

- Schwere medizinische Beeinträchtigung, Laborparameter oder psychiatrische Erkrankungen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Einsatz anderer experimenteller Medikamente oder Therapie 28 Tage vor Baseline
- Bekannte Hypersensitivität auf Thalidomid
- Konkurrierende antineoplastische Therapie
- Bekannte Positivität für HIV oder infektiöser Hepatitis Typ A, B oder C

Studienmedikament, Dosis und Dosismodifikation

Lenalidomid (Revlimid®)

Dosisstufen:

- Dosis – Level -1: 5 mg/ jeden zweiten Tag, Tag 1 bis 21
- Dosis – Level 0: 5 mg/d, Tag 1 bis 21
- Dosis – Level 1: 10 mg/d, Tag 1 bis 21
- Dosis – Level 2: 15 mg/d, Tag 1 bis 21

Drei Patienten sollten in der jeweiligen Dosis-Stufe über vier Zyklen behandelt werden. Insgesamt 25 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden.

Einem modifiziertem Fibonacci Design wurde gefolgt.

Die Anfangsdosierung von Lenalidomid betrug 5 mg/d. Es sollten mindestens drei Patienten auf dieser Dosisstufe behandelt werden. Wenn keine dosislimitierende Toxizität eintrat, konnte nach Abschluss von zwei vollständigen Zyklen (jeweils insgesamt 28 Tage) beim drit-

ten Patienten der aktuellen Dosisstufe der erste Patient der nächst höheren Stufe, entsprach 10 mg/d Lenalidomid eingeschlossen werden. Trat eine nichthämatologische Toxizität von Grad 3 oder 4 bei einem Patienten auf, so wurde die Patientenkohorte auf 6 Patienten erweitert. Bei dem Auftreten einer hämatologischen Toxizität wurde die Kohorte erst erweitert, wenn trotz Verabreichung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren eine Toxizität von Grad 4 fortbestand. Trat bei einem weiteren Patienten dieser Kohorte eine Toxizität von Grad 3 oder 4 auf, wurde die maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht. Trat keine Toxizität von Grad 3 oder 4 auf, konnte nach Abschluss von zwei vollständigen Zyklen bei Patient 6 in die nächst höhere Dosisstufe eskaliert werden.

Behandlungszeitraum

Die Behandlung wurde nach Abschluss der vorgesehenen vier Zyklen abgeschlossen.

Eine vorzeitige Beendigung oder der Patientenausschluss erfolgte bei Auftreten folgender Ereignisse:

- Progression der Erkrankung
- Adverse event(s), welche im Ermessen des Investigators, zu schwerwiegenden oder bleibenden Schäden führen konnte
- Schwerwiegende Nichteinhaltung des Studienprotokolls
- Widerruf der Einverständniserklärung
- „keine Nachbeobachtung möglich“
- Tod
- Schwangerschaftsverdacht
- Keine ausreichende Kontrazeption

Alle Patienten, auch die, welche die Studie abbrachen, wurden über zwei Jahre nachbeobachtet.

Referenztherapie, Dosis und Dosismodifikation

Es erfolgte keine Referenztherapie.

Die Dosis- und die Dosismodifikation: siehe Erläuterung Studienmedikament

Evaluationskriterien: Effektivität, Sicherheit

Die Daten wurden evaluiert durch standardisierte deskriptive Methoden. Die Nebenwirkungen und Toxizitäten wurden entsprechend der National Cancer Institute (NCI) common toxicity criteria (CTC) version 3.0 (NCI, Bethesda, MD) eingestuft. Alle Daten wurden in die Analyse einbezogen.

Die dosis-limitierende Toxizität war definiert als nicht-hämatologische Medikamenten-induzierte Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher oder/ und hämatologische Toxizität CTCAE Grad 4 oder Neutropenie Grad 3 mit Fieber.

Statistische Methoden

Die Daten wurden evaluiert durch standardisierte deskriptive Methoden. Die Nebenwirkungen und Toxizitäten wurden entsprechend der National Cancer Institute (NCI) common toxicity criteria (CTC) version 3.0 (NCI, Bethesda, MD) eingestuft. Alle Daten wurden in die Analyse einbezogen.

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die maximal tolerable Dosierung von Lenalidomid für Patienten mit Multiplen Myelom 100 bis 180 Tage nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu ermitteln. Die Arbeit konnte eine maximal tolerable Dosis Lenalidomid für Multiple Myelom Patienten 100 bis 180 Tage nach einer durchgeführten allogenen Stammzelltransplantation bestimmen. 5 mg Lenalidomid täglich, Tag 1 - 21, 1 Woche Pause ist tolerabel. Die Myelosuppression war keine wesentliche dosislimitierende Toxizität, wie sie in anderen Studien beobachtet wurde, sondern das Auftreten einer Graft versus Host Reaktion. Auch unter der maximal tolerablen Dosierung von 5 mg Lenalidomid beobachteten wir das Auftreten einer GvHD bei 33,3% der in dieser Dosierung behandelten Patienten.

Durch die konsolidierende Therapie mit Lenalidomid über vier Zyklen konnte bei 13 von 26 Patienten (54%) die komplette Remission erhalten bzw. eine partielle Remission in eine komplette Remission erhöht werden.

Die Schlussfolgerung ist, dass für Patienten mit Multiplen Myelom früh nach einer allogenen Stammzelltransplantation die Therapie mit 5 mg Lenalidomid möglich ist und diese zu einer Verbesserung der Ansprechraten führt.

Datum: 15.01.2015

Unterschrift: _____

(Prof. Dr. N. Kröger, LKP)