

Nieuwe middelen bij de behandeling van jonge patiënten met multipel myeloom: de nieuwe HOVON 95-studie

Novel agents for treatment of patients with multiple myeloma: the new HOVON 95 study

Auteur P. Sonneveld

Trefwoorden bortezomib, HOVON 95, jonge patiënten, lenalidomide, multipel myeloom, nieuwe middelen

Keywords bortezomib, HOVON 95, lenalidomide, multiple myeloma, novel agents, young patients

Samenvatting

De behandeling van het multipel myeloom bij diagnose en eerste of later recidief heeft een snelle ontwikkeling doorgemaakt. De keuze van behandeling is gebaseerd op de geschiktheid van de patiënt voor stamceltransplantatie en baseline-risicofactoren. Het is belangrijk vast te stellen of de patiënt kandidaat is voor transplantatie, omdat conventionele behandeling meestal bestaat uit een combinatie van melfalan en prednison, terwijl melfalan moet worden vermeden als inductie-therapie bij patiënten waarbij nog een transplantaat moet worden verkregen. Bepaling van risicofactoren en onafhankelijke prognostische parameters is belangrijk voor de prognose, maar kan ook consequenties hebben voor de keuze van therapie. Dit artikel beschrijft de huidige standaardbehandeling in de eerste lijn bij patiënten die kandidaat zijn voor hogedosis-therapie en stamceltransplantatie. Tevens wordt het ontwerp van de toekomstige HOVON 95-studie besproken.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:153-62)

Summary

Novel agents like bortezomib, thalidomide and lenalidomide have greatly improved the response rate, depth of response and progression-free survival in multiple myeloma. Different combinations of these drugs with alkylating agents and steroids are well tolerated and can be administered during various stages of the disease. These new treatment options have changed multiple myeloma into a more chronic disease for which intermittent treatment episodes are needed. In the new European Myeloma Network Intergroup trial, which will start in 2010, these insights will be used to challenge the concept of high dose therapy as the preferred primary treatment by introducing subsequent combinations of novel agents during induction, intensification, consolidation and maintenance.

Inleiding

Vanaf de jaren 60 tot 80 van de vorige eeuw is melfalan/prednison (MP) beschouwd als de belangrijkste behandeling in de eerste lijn voor patiënten

met multipel myeloom (MM).¹ Vanaf 1990 werd in gerandomiseerde studies aangetoond dat hogedosis-therapie (HDT) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT), in vergelijking met conventionele

Tabel 1. Verklaring bij de gebruikte afkortingen.

Afkorting	Verklaring
AD	adriamycine, dexamethason
Bort-AD	bortezomib (Velcade®), adriamycine, dexamethason
CTD	cyclofosfamide, thalidomide, dexamethason
CAD	cyclofosfamide, adriamycine, dexamethason
CVAD	cyclofosfamide, vincristine, adriamycine, dexamethason
dex	dexamethason
HDM	hoge dosis melfalan
HDT	hogedosis therapie
MP	melfalan, prednison
PAD	bortezomib, adriamycine, dexamethason
RD	lenalidomide (Revlimid®), dexamethason standaarddosering
Rd	lenalidomide, dexamethason lage dosering (40 mg 1x/week)
TAD	thalidomide, adriamycine, dexamethason
TD	thalidomide, dexamethason
thal/dex	thalidomide, dexamethason
VAD	vincristine, adriamycine, dexamethason
VBMCP/VBAD	vincristine, carmustine, melfalan, cyclofosfamide, prednison/ vincristine, carmustine, adriamycine, dexamethason
VCD	bortezomib, cyclofosfamide, dexamethason
VMP	bortezomib, melfalan, prednison
VRD	bortezomib, lenalidomide, dexamethason
VTD	bortezomib, thalidomide, dexamethason

chemotherapie, de overleving verlengt, en vanaf dat moment werd ASCT een vast onderdeel van de behandelstrategie, bij voorkeur vroeg in het behandeltraject bij jongere patiënten.^{2,3} Het gebruik van MP bij jongere patiënten verdween hiermee, ook vanwege een nadelig effect op de stamcelcollectie.

Gedurende vele jaren was vincristine, adriamycine, dexamethason (VAD) de standaardinductiebehandeling bij patiënten die kandidaat waren voor ASCT.⁴ In de afgelopen 10 jaar is ook de inductie bij dergelijke patiënten veranderd vanwege de introductie van nieuwe actieve middelen, zoals thalidomide, bortezomib en lenalidomide.⁵⁻¹⁰ Nieuwe inductieschema's zorgen voor betere controle van de ziekte en symptomen in de aanloop naar ASCT, en geven een hogere respons

en kwaliteit van respons die voorheen pas na ASCT werd bereikt. Dit artikel behandelt de mogelijkheden voor inductietherapie bij patiënten die in aanmerking komen voor ASCT. In *Tabel 1* zijn voor de duidelijkheid alle gebruikte afkortingen met betrekking tot de verschillende combinaties van middelen verklaard.

Belangrijke factoren bij de keuze van initiële therapie

Twee factoren bepalen de keuze voor behandeling van patiënten met een MM, namelijk risicofactoren die van belang zijn voor de prognose (voor eventuele risicostratificatie) en geschiktheid voor HDT en

ASCT. Er komen nu data beschikbaar die aangeven dat risicostratificatie belangrijk kan zijn, bijvoorbeeld omdat bortezomib het effect van bepaalde ongunstige prognostische factoren lijkt te kunnen neutraliseren, wat van belang is voor patiëntengroepen die snel recidiveren na ASCT. Bepaling van geschiktheid voor HDT/ASCT is belangrijk, omdat melfalan als inductietherapie moet worden vermeden in patiënten die kandidaat zijn voor HDT.

Risicostratificatie

De mediane overleving van symptomatisch myeloom is ongeveer 4 jaar. De overleving varieert aanzienlijk met de performancestatus, fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH)/cytogenetica en andere biologische factoren. In een model ontwikkeld in de Mayo Clinic (Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy; mSMART) worden patiënten gestratificeerd voor hoogrisico- en standaardrisico-MM, gebaseerd op deletie van chromosoom 13 of hypoploidie (standaard cytogenetica), deletie 17p- of immuunglobuline zware keten ('immunoglobulin heavy chain'; IgH)-translocaties t(4;14) of t(14;16) met FISH, of een Plasma Cell Labeling Index van >3% in het beenmerg. Indien 1 of meer van deze factoren aanwezig is, heeft de patiënt een hoogrisico-MM. In deze patiënten is de mediane overleving 2-3 jaar, vergeleken met 6-7 jaar in patiënten met standaardrisico-MM.¹¹

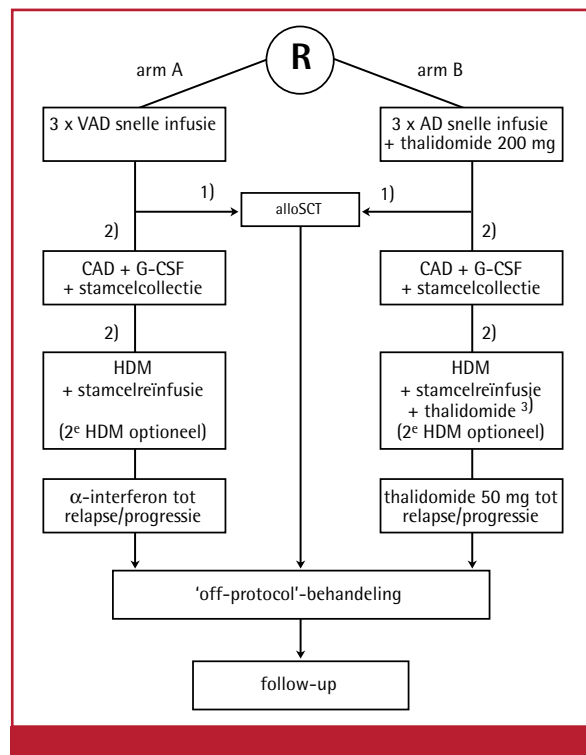
Wanneer geschikt voor hoge dosis melfalan (HDM) en ASCT?

Dit wordt primair bepaald door leeftijd, performancestatus en comorbiditeiten. De criteria verschillen per land. In Nederland wordt HDT en ASCT vrijwel alleen toegepast bij patiënten tot 65 jaar. Onafhankelijk van de leeftijd moet de patiënt aan standaardcriteria voldoen.

HDT en ASCT in eerstelijnsbehandeling van MM

Vincristine, adriamycine, dexamethason (VAD)

Gedurende vele jaren is VAD gebruikt als inductiebehandeling voorafgaande aan HDM en ASCT.^{4,12} Dexamethason is waarschijnlijk de meest actieve component in VAD, en om die reden wordt soms ook dexamethason-monotherapie gebruikt. Cavo et al. hebben in een case-control-studie voor het eerst aangetoond dat thalidomide gecombineerd met dexamethason (TD) betere responsen induceert dan VAD (76% vs. 52%).¹³ De resultaten van HOVON 50



Figuur 1. Opzet van de HOVON 50-studie. Zie Tabel 1 voor een overzicht met gebruikte afkortingen van de verschillende middelen. G-CSF=granulocytenkolonie stimulerende factor.

en van een gerandomiseerde Franse studie tonen dit ook prospectief aan.¹⁴ Op basis van deze en andere studies wordt VAD thans niet meer als standaardinductiebehandeling beschouwd.

Dexamethason-monotherapie

Hoge dosis dexamethason is toegepast als substitutie van VAD, vooral omdat het een orale behandeling is. De respons is wat lager dan met VAD (45% vs. 52%).¹⁵ Een belangrijk nadeel is de vroege sterfte die met gepulseerde hoge dosis dexamethason wordt gezien, namelijk 10% in de eerste 4 maanden, die wordt toegeschreven aan toxiciteit (infecties en trombose) en aan gebrekkige effectiviteit (ziekteprogressie).¹⁶

Thalidomide/dexamethason (TD)-combinaties

TD, al dan niet gecombineerd met een alkylender middel (cyclofosfamide, thalidomide, dexamethason; CTD) of een anthracycline (thalidomide, adriamycine, dexamethason; TAD) is uitgebreid onderzocht als inductiebehandeling. De keuze van TD is gebaseerd op fase II-studies die significante activiteit lieten zien, met 64-76% respons en het voordeel van orale behandeling.^{17,18} Recentelijk is door de Eastern

Tabel 2. Thalidomide-inductiestudies.

Regimen	N	Mediane follow-up	Post-inductie			Post-transplantatie			OS	Referentie
			≥ PR (%)	≥ VGPR (%)	≥ nCR (%)	≥ PR (%)	≥ VGPR (%)	≥ nCR (%)		
thal/dex vs. VAD	100 100	n/a	76 ^a 52	n/a	13 13	n/a	n/a	n/a	n/a	17
thal/dex vs. VAD	100 104	n/a	n/a	35 ^a 13	n/a	n/a	44 42	n/a	n/a	13
thal/dex vs. dex	235 235	n/a	63 ^a 46	43,8 ^a 15,8	CR 7,7 ^a 26	n/a	n/a	n/a	n/a	19
TAD vs. VAD	267 269	n/a	77 ^a 54	33 ^a 15	CR 4 2	87 ^a 79	65 ^a 54	CR 30 ^a 21	59 mnd 62 mnd	20
CTD vs. CVAD	111 4	35 mnd	87 ^a 75	39 27	CR 19 ^a 9	88 87	67 53	CR 51 40	n/a	21

OS='overall survival', PR=partiële respons, VGPR='very good partial response', nCR='near complete response', n/a='not available', n/r='not reached', mnd=maanden, zie ook Tabel 1 op pagina 154 voor een overzicht met gebruikte afkortingen van de verschillende middelen. ^asignificant verschil.

Cooperative Oncology Group (ECOG) een gerandomiseerde studie gepresenteerd, waarin de combinatie TD wordt vergeleken met dexamethason.¹⁹ De beste respons na 4 cycli was 63% vs. 41% met dexamethason ($p=0,0017$). TD was geassocieerd met meer trombose (17% vs. 3%) en meer graad III/IV-toxiciteit (67% vs. 43%, $p<0,001$), maar minder vroege mortaliteit (7% vs. 11%). Op basis van deze studie in 207 patiënten is thalidomide geregistreerd en toegelaten door de Food and Drug Administration voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde MM-patiënten.

Deze resultaten zijn bevestigd in een placebo-gecontroleerde studie (TD vs. placebo/dexamethason), waarin werd aangetoond dat niet alleen de respons beter was (63% vs. 46%, $p<0,001$) maar ook de complete respons (CR) en de 'very good partial response' (VGPR) (43% vs. 15%, $p<0,001$). Ook trad in deze studie de respons met TD sneller op. Wel was er meer toxiciteit met TD.²⁰

De HOVON 50-studie heeft TAD vergeleken met VAD als inductie bij 556 patiënten (zie *Figuur 1*, pagina 155). In de thalidomide-arm werd niet alleen

na inductie een betere respons bereikt (VGPR: 66% vs. 54% ($p=0,005$); CR: 31% vs. 23% ($p=0,04$)), maar steeg ook de CR en VGPR significant na HDM/ASCT. Met thalidomide werd eveneens een betere 'event-free survival' (EFS: 34 vs. 22 maanden, $p<0,001$) en 'progression free survival' (PFS) bereikt van 34 vs. 25 maanden ($p<0,001$).²² De overleving verschilde niet. Deze studies tonen aan TD en TAD effectieve en betrekkelijk veilige inductieschema's zijn. Wel moet adequate tromboseprofylaxe worden toegepast, zoals aangegeven in de (internationale) richtlijn.²³ In Nederland wordt TAD thans als de standaardinductiebehandeling gebruikt. Thalidomide heeft geen nadelige effecten op de stamcelafereze.²⁴ In *Tabel 2* zijn de resultaten van thalidomide als inductiebehandeling weergegeven.

Lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason (RD)

De nieuwe immuunmodulator (IMiD) lenalidomide is eveneens getest als inductiebehandeling met dexamethason. In een fase II-studie werd hoge activiteit van het RD-schema waargenomen, met 91% respons,

waarvan 38% VGPR en 6% CR.⁹ De toxiciteit was vergelijkbaar met dexamethason alleen. Vervolgens is door ECOG een gerandomiseerde studie uitgevoerd waarin de combinatie RD is vergeleken met hetzelfde schema, echter met een lage dosis dexamethason, namelijk 40 mg eenmaal per week (Rd).²⁵ Presentaties laten zien dat de respons vergelijkbaar is, maar dat de toxiciteit, en met name de vroege mortaliteit (0,5% vs. 5%), significant lager is met Rd. Langere follow-up is nodig om te zien of Rd als inductieschema voor HDM en ASCT even effectief is met betrekking tot overleving. In de Verenigde Staten wordt Rd nu als de standaardinductie beschouwd. Een mogelijk bezwaar van RD/Rd is het verkrijgen van voldoende stamcellen met aferese. Lenalidomide is myelotoxisch, dus het wordt geadviseerd om maximaal 4 cycli te geven voorafgaande aan stamcelafereze, teneinde een geschikt transplantaat te verkrijgen.²⁶ In Nederland kan RD/Rd nog niet worden toegepast voor inductiebehandeling in de eerste lijn.

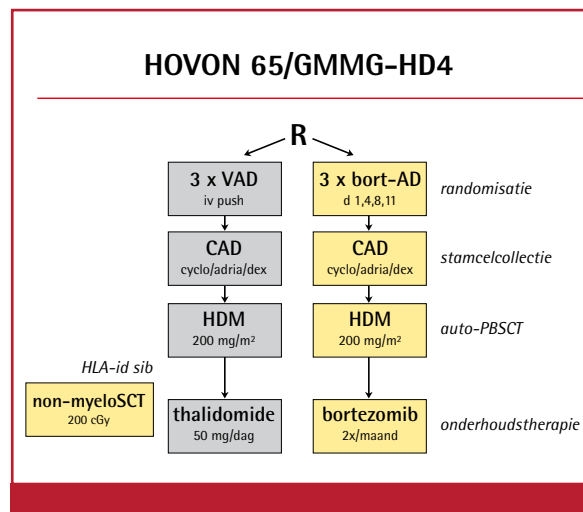
Bortezomib/dexamethason

Bortezomib heeft een responspercentage van 40% als monotherapie in de eerste lijn.⁷ Indien gecombineerd met dexamethason is de activiteit aanzienlijk hoger, namelijk 70-90%, waarvan 30% CR.²⁷ In een vergelijking door de Franse IFM-groep bleek bortezomib-dexamethason superieur aan VAD in de inductiebehandeling, terwijl de toxiciteit vergelijkbaar is.²⁸ Bortezomib heeft geen nadelige effecten op de stamcelverzameling.

Bortezomib/dexamethason-combinaties

De combinatie van bortezomib/dexamethason met adriamycine (PAD) is als eerste getest in een fase II-studie en liet een respons zien van 90% met 24% CR.²⁹ In de HOVON 65 is PAD prospectief vergeleken met VAD (zie *Figuur 2*). De interimanalyse van 2008 bij 300 patiënten toonde een significant voordeel in respons (PR+VGPR+CR: 83% vs. 59%, $p < 0,001$). Ook de respons na HDM toonde een voordeel voor bortezomib (CR 23% vs. 9%, $p < 0,001$). De finale analyse op het primaire eindpunt PFS zal plaatsvinden in juni 2010.

In een prospectieve studie heeft de Italiaanse groep bortezomib/dexamethason met thalidomide (VTD) als inductie vergeleken met TD (TD). De respons na inductie met VTD was significant hoger (92 vs. 78%, $p < 0,001$) met vooral meer CR (21 vs. 6%, $p < 0,001$). Na HDM/ASCT steeg de CR naar 41 vs. 20% ($p < 0,001$) en de PFS was eveneens beter met VTD.³⁰ Andere onderzochte combinaties betreffen,



Figuur 2. Ontwerp HOVON 65-studie. Zie Tabel 1 op pagina 154 voor een overzicht met gebruikte afkortingen van de verschillende middelen. Iv=intraveneus, auto-PBSCT=perifere bloedstamceltransplantatie, HLA-id sib=humane leukocyten-antigeen-identieke broer of zus, non-myeloSCT=non-myeloablatieve stamceltransplantatie.

bortezomib/dexamethason met cyclofosfamide (VCD) en bortezomib/dexamethason met lenalidomide (VRD) en VRD met cyclofosfamide. In Tabel 3 op pagina 158 zijn de resultaten van bortezomib weergegeven. Met name VCD wordt goed verdragen met tevens gunstige responspercentages.³¹

Welke inductie heeft de voorkeur?

Op basis van de huidige inzichten dient de inductiebehandeling ten minste thalidomide, lenalidomide of bortezomib te bevatten, gecombineerd met dexamethason en eventueel een alkylenderend middel (cyclofosfamide) of anthracycline (adriamycine). Door het College voor Zorgverzekeringen is thans uitsluitend thalidomide toegelaten in Nederland, en derhalve is TAD of TD de standaardinductiebehandeling. In bijzondere situaties kan gekozen worden voor bortezomib in de eerste lijn, in het bijzonder wanneer er sprake is van nierinsufficiëntie bij presentatie. Immers, met bortezomib/dexamethason is bij deze patiënten een snelle respons en verlichting van klachten vereist, hetgeen optreedt bij 50%.³² Mogelijk is bortezomib/dexamethason ook de betere keus bij patiënten met ongunstige cytogenetische afwijkingen, zoals 13q, t(4;14) en verlies van 17p. In subanalyses van grote studies leek het ongunstige effect van deze afwijkingen weg te vallen indien de behandeling bortezomib bevat.³³

Tabel 3. Bortezomib in inductiestudies.

Regimen	N	Mediane follow-up	Post-inductie			Post-transplantatie			OS	Referentie
			≥ PR (%)	≥ VGPR (%)	≥ nCR (%)	≥ PR (%)	≥ VGPR (%)	≥ nCR (%)		
bortezomib + dex vs. VAD	240 242	2 jaar	82 ^a 65	39 ^a 16	15 ^a 7	91 91	61 ^a 44	40 ^a 22	2-jaar OS 90% 88%	27
VTD vs. TD	226 234	15 maanden	94 ^a 79	62 ^a 29	32 ^a 12		76 ^a 58	55 ^a 32	2-jaar OS 96% 91%	30
VBMCP/VBAD + bortezomib vs. VTD vs. TD	64 56 63	n/a	72 80 66	n/a	28 41 12	97 97 97	n/a	54 64 53	n/a	34
PAD vs. VAD	150 150	n/a	79 ^a 57	45 ^a 17	7 ^a 2	91 ^a 79	71 ^a 44	26 ^a 14	n/a	35
VCD	200	n/a	84	n/a	12,5 (CR)	n/a	n/a	n/a	n/a	29

OS='overall survival', PR=partiële respons, VGPR='very good partial response', nCR='near complete response', n/a: not available, zie ook Tabel 1 op pagina 154 voor een overzicht met gebruikte afkortingen van de verschillende middelen. ^asignificant verschil.

Consolidatie- en onderhoudsbehandeling

In een aantal studies is naast de inductievraagstelling ook onderzocht of consolidatie- en/of onderhouds-therapie met nieuwe middelen kan leiden tot een langer ziektevrij interval of zelfs een overlevingsvoordeel. Thalidomide is toegepast als onderhoudsbehandeling in de MRC IX, de IFM, de Australische en HOVON 50-studies. In 2 studies werd een voordeel in progressievrije overleving en overleving waargenomen.^{36,37} In de MRC IX en HOVON 50 werd geen overlevingsvoordeel bereikt met thalidomide, mogelijk omdat veel patiënten bij het recidief alsnog thalidomide kregen. In een subgroep van patiënten met deletie 17p werd in de MRC IX zelfs een nadelig effect van thalidomide op de overleving waargenomen (G. Morgan, persoonlijke mededeling).

De rol van bortezomib als onderhoudsbehandeling is onduidelijk. Drie grote gerandomiseerde studies, HOVON 65 en de PETHEMA/GEM en DSMM XI hebben een onderhoudsvraag met bortezomib. De resultaten zijn nog niet bekend. Lenalidomide onderhoudsbehandeling is onderzocht in een franse IFM-

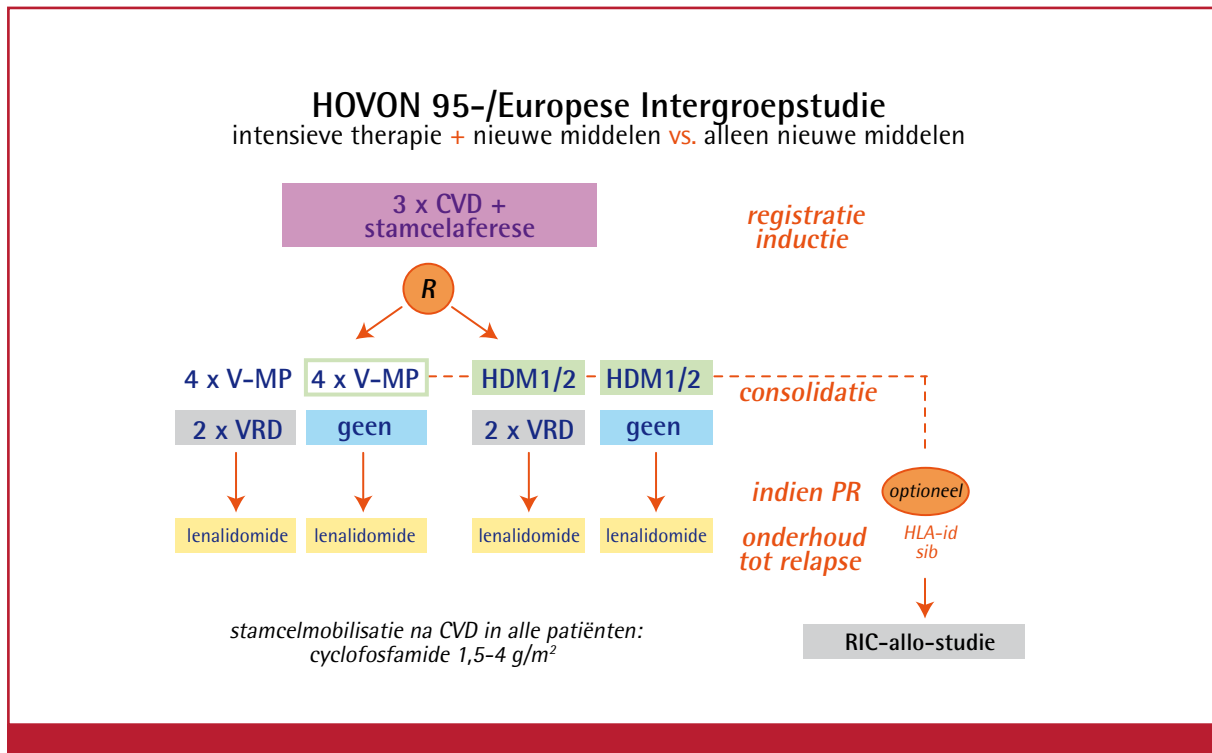
studie en in de MM015 Celgene-studie. Franse studies zijn nog niet gepresenteerd.

De belangrijke boodschap van alle grote studies met thalidomide, lenalidomide of bortezomib in de inductie, is dat het percentage goede responsen (VGPR + CR) significant beter is dan met VAD, en dat de respons ook aanzienlijk verbetert na HDM/ASCT.

Belangrijke openstaande vraagstellingen bij de behandeling van jongere patiënten zijn op dit moment:

- Is standaarddosischemotherapie plus thalidomide, lenalidomide of bortezomib even effectief of effectiever dan HDM/ASCT?
- Of is dit niet het geval omdat HDM/ASCT de respons voor en na HDM sterk is verbeterd nu de nieuwe middelen in de inductie zijn toegevoegd?
- Is er een rol voor consolidatiebehandeling om de respons verder te verbeteren voordat met onderhoudstherapie wordt gestart?

Deze vragen hebben geleid tot de nieuwe Europese



Figuur 3. Ontwerp HOVON 95/Europese Intergroepstudie. Zie Tabel 1 op pagina 154 voor een overzicht met gebruikte afkortingen van de verschillende middelen. PR=partiële remissie, HLA-id sib=humane leukocytenantigeen-identieke broer of zus, RIC-allo='reduced intensity conditioning' allogene stamceltransplantatie.

Intergroep studie, waaraan ook HOVON deelneemt.

Europese Intergroep studie HOVON 95

In Nederland zal deze studie starten als HOVON 95. De belangrijkste vragen van de studie zijn:

1. Is inductie met bortezomib/dexamethason plus een alkylator (cyclofosfamide; VCD) gevolgd door HDM/ASCT beter dan dezelfde inductie gevolgd door het beste conventionele schema, namelijk VMP, zoals gebruikt in VISTA?³⁸
2. Is er nog een rol voor tandem-HDM/ASCT indien met bortezomib in de inductie al een verbetering van de respons wordt bereikt? Dit is een substudie die in Duitsland zal worden uitgevoerd.
3. Geeft aanvullende behandeling met nieuwe middelen in de consolidatie (VRD) een verbetering van de respons en met name van de progressievrije overleving? Geldt dit zowel voor de behandeling met VCD/VMP, als voor VCD/HDM?
4. Kunnen nieuwe prognostische factoren worden gedefinieerd gebaseerd op cytogenetica (FISH), genexpressie (genexpressie-profilering) en genetische achtergrond ('single nucleotide polymorphisms')?

Deze moleculaire en genetische factoren zullen worden geëvalueerd samen met de bekende klinische prognostische factoren, met name het International Staging System stageringssysteem.

5. In aansluiting hierop zal het begrip 'stringent'-CR als respons worden geëvalueerd. Hiermee wordt bedoeld een CR met afwezigheid van klonale plasmacellen, zoals gemeten met flowcytometrie.
6. Wat is de plaats van allogene transplantatie? Er wordt gewerkt aan een apart voorstel voor geprotocolleerde behandeling met allogene stamceltransplantatie in het kader van een nieuwe studie als opvolging van HOVON 76.

In deze studie worden patiënten gerandomiseerd voor de intensificatie (VMP vs. HDM) en voor de consolidatie/maintenance (VRD + lenalidomide vs. lenalidomide). Patiënten die tijdens de inductie uitvallen vanwege toxiciteit door bortezomib gaan door met HDM. Patiënten die tijdens VMP uitvallen vanwege toxiciteit door bortezomib gaan door met lenalidomide-onderhoud.

Patiënten die recidiveren na VCD/VMP krijgen de gelegenheid om alsnog HDM met stamceltransplantatie te ondergaan bij het eerste recidief.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Nieuw gediagnosticeerde patiënten met een symptomatisch multipel myeloom (MM) behoren in een studie te worden behandeld.
2. Combinatie van meerdere nieuwe middelen leiden tot een hoger percentage remissies van betere kwaliteit.
3. Zorgvuldige evaluatie van prognostische factoren is van groot belang bij diagnose en voor de geplande evaluatiemomenten.
4. In de nieuwe studie voor patiënten ≤ 65 jaar met onbehandeld MM wordt het bortezomib, melfalan, prednison (VMP)-schema vergeleken met standaard hoge dosis melfalan met stamceltransplantatie. Tevens wordt consolidatie- met onderhoudsbehandeling vergeleken met alleen onderhoudsbehandeling.

De studie zal worden uitgevoerd als studie van het European Myeloma Network in samenwerking met belangrijke groepen in Europa, namelijk Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Ddell'Adulto (GIMEMA, Italië), Nordic Myeloma Study Group (Zweden, Noorwegen, Denemarken, IJsland, Estland), de toonaangevende Duitse groep Deutsche Sprache Myeloom Gruppe, de HOVON en de Central European Myeloma Study Group (Griekenland en Israël). Dit consortium wordt geleid door HOVON (penvoerder) die ook de officiële sponsor is. Bijzonder is de betrokkenheid van patiëntengroepen, verenigd in het European Myeloma Platform, die een bijdrage leveren aan de informed consent, voorlichting en bevordering van de inclusie. In *Figuur 3*, pagina 159 is het ontwerp van de studies weergegeven. De studies worden financieel ondersteund door Johnson & Johnson B.V. en Celgene B.V. De inclusie zal 750 patiënten per jaar bedragen, hetgeen betekent dat de benodigde 1.400 patiënten in ruim 2 jaar zullen worden geïncludeerd, vanaf mei 2010. Bortezomib en lenalidomide worden beschikbaar gesteld.

Een belangrijk onderdeel van de studie is het onderzoek naar nieuwe prognostische factoren die op de biologie van het MM en op de genetische achtergrond van de patiënt zijn gebaseerd. Hiertoe wordt vooraf van alle patiënten beenmerg en bloed afgenomen en in een centraal laboratorium (Erasmus Medisch Centrum) verwerkt voor het verrichten van microarray-analyse. Deze samenwerking en grote capaciteit zal het European Myeloma Network tot een van de belangrijkste spelers maken voor MM,

en de deelnemende landen, waaronder HOVON, in de toekomst in staat stellen om nieuwe middelen in een vroeg stadium in klinische studies te ontwikkelen. Op dit moment wordt reeds gewerkt aan het ontwikkelen van fase II-studies voor patiënten die een recidief krijgen na HOVON 95.

Conclusie

De introductie van nieuwe middelen heeft de therapierespons en progressievrije overleving van MM bij jongere patiënten aanzienlijk verbeterd. Diverse combinaties zijn mogelijk en kunnen in opeenvolgende fases van de ziekte worden toegepast. Hierdoor is het MM op weg een chronische ziekte te worden waarvoor intermitterend behandelingen nodig zijn. De nieuwe European Myeloma Network Intergroup studie past in dit concept, waarin onderzocht wordt of een combinatie van deze middelen met bestaande chemotherapie voldoende effectief is om op termijn de hogedosischemotherapie en stamceltransplantatie te vervangen.

Referenties

1. Myeloma Trialist Collaborative Group. Combination chemotherapy vs. melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998;12:3832-42.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous

- bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996;335:91-7.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
 4. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310:1353-6.
 5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
 6. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:250-9.
 7. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
 8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
 9. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
 10. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050-3.
 11. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:323-41.
 12. Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, Baars JW, Biesma DH, Cornellissen JJ, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;105:127-30.
 13. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-9.
 14. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, Van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:124-7.
 15. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992;80:887-90.
 16. Sonneveld P. Thalidomide/dexamethasone in myeloma: a double-edged sword. *Blood* 2009;113:3394.
 17. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319-23.
 18. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:826-31.
 19. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
 20. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:2171-7.
 21. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival; results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation. *Blood* 2008;245:abstract 656.
 22. Lokhorst HM, Van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, Van Oers MH, et al. A randomized phase III study on the effect of thalidomide combined with Adriamycin, dexamethasone (TAD), and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 (epub ahead of print).
 23. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
 24. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, Holt B, Cremer FW, Herrmann D, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia* 2007;21:1294-9.
 25. Rajkumar VS, Jacobus S, Callander SM, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37.
 26. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide

or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009 (epub ahead of print).

27. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:776-83.

28. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498-505.

29. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755-62.

30. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: superior outcome with VTD compared with TD. *Blood* 2009;114:148:abstract 351.

31. Kropff M, Liebisch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, et al. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol* 2009;88:1125-30.

32. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1411-4.

33. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007;21:151-7.

34. Rosinol L, Cibeira MT, Martinez J, Mateos MV, Terol MJ, De la Rubia X, et al. Thalidomide/Dexamethasone (TD) vs Bortezomib (Velcade)/Thalidomide/Dexamethasone (VTD) vs VBMCP/VBAD/Velcade as induction regimens prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in younger patients with multiple myeloma (MM): first results of a prospective phase III

Pethema/GEM trial. *Blood* 2008;112:244:abstract 654.

35. Sonneveld P, Van der Holt B, Schmidt-Wolf IG, Bertsch U, El Rarari L, Salwender HJ, et al. First analysis of HOVON65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing Bortezomib, Adriamycin, Dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose Melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2008;112: 243:abstract 653.

36. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-93.

37. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.

38. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.

Ontvangen 6 november 2009, geaccepteerd 18 december 2009.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum, centrum locatie
Afdeling Hematologie, kamer L407
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 31 23
E-mailadres: p.sonneveld@erasmusmc.nl

Belangenconflict: de auteur maakt deel uit van de
advisory board Celgene en Johnson & Johnson.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.