

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van multipel myeloom: de rol van lenalidomide

Auteur H.M. Lokhorst

Trefwoorden HOVON-richtlijn, lenalidomide, multipel myeloom

Samenvatting

In het afgelopen decennium is er veel progressie geboekt in het inzicht van de pathofysiologie van het multipel myeloom (MM). Dit heeft geleid tot de rationele ontwikkeling van nieuwe antimyloommiddelen, waaronder bortezomib en lenalidomide. Op basis van recent gepubliceerde fase II- en III-studies met deze nieuwe middelen en 'expert opinions' van de multipelmyeloomwerkgroep van de HOVON, is de richtlijn voor de behandeling van MM in Nederland aangepast. Bij zowel de oudere als de jongere patiënt wordt nu thalidomide als onderdeel van de initiële behandeling geadviseerd. Zowel bortezomib als lenali-

domide/dexamethason zijn geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met MM die minimaal 1 eerdere behandeling hebben gehad.

In dit artikel ligt de nadruk op lenalidomide voor de behandeling van recidief/refractair MM. Lenalidomide wordt oraal toegediend en is in combinatie met dexamethason opmerkelijk effectief, zowel bij onbehandelde als voorbehandelde patiënten. De meest relevante bijwerkingen zijn neutropenie, trombocytopenie en diepe veneuze trombose. Perifere neuropathie komt relatief zelden voor.

(*Ned Tijdschr Hematol 2008;5:329-34*)

Inleiding

Multipel myeloom (MM) is de op 1 na meest voorkomende hematologische maligniteit in de Westerse wereld. In de Verenigde Staten kwamen er in 2006 ongeveer 16.500 nieuwe patiënten bij. Naar schatting 11.000 mensen overleden ten gevolge van deze aandoening.¹ Volgens recente gegevens van de Vereniging van Integrale Kankercentra werden er in 2003 in Nederland 820 nieuwe patiënten gediagnosticeerd en stierven 617 patiënten aan MM.²

MM wordt nog altijd als een ongeneeslijke aandoening beschouwd, hoewel aanhoudende complete remissies na allogene, maar ook na autologe transplantaties suggereren dat genezing mogelijk is. Het merendeel van de patiënten reageert aanvankelijk goed, maar vrijwel altijd overlijdt de patiënt uiteindelijk aan multidrugresistente ziekte. De mediane overleving bedraagt nog altijd 3-4 jaar, bij jongere patiënten 4-5 jaar, waarschijnlijk door de wijdver-

breide toepassing van intensieve therapie.³

Meer begrip van de complexe interacties van de myeloom plasmacellen met beenmergstroma en de daarbij betrokken ontregelde signalering cascades heeft recentelijk in korte tijd geleid tot een indrukwekkende toename van nieuwe antimyloommiddelen, waarvan bortezomib en lenalidomide het bekendst zijn.⁴ Beide middelen hebben een snelle progressie van 'bench' naar 'bedside' gekend. Een aanpassing van de in 2005 opgestelde HOVON-richtlijn voor de behandeling van MM werd mede daardoor wenselijk.⁵ In de aangepaste richtlijn krijgen zowel thalidomide als bortezomib en lenalidomide een nieuwe plaats. Thalidomide wordt als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling aanbevolen; zowel bortezomib als lenalidomide/dexamethason als tweedelijnsbehandeling.

Dit artikel geeft een overzicht van de werkzaamheid en de bijwerkingen van deze 3 antimyloommidde-

len, waarbij voornamelijk wordt gerefereerd aan studies met voorbehandelde patiënten. De nadruk ligt op lenalidomide (CC-5013; Revlimid[®]) dat door de European Medicines Evaluation Agency (EMA) werd geregistreerd voor de behandeling van patiënten met MM, die eerder minimaal 1 andere behandeling hebben gehad. Het wordt vanaf december 2007 in Nederland volledig vergoed.

Thalidomide

Effectiviteit van thalidomide

De eerste grotere fase II-studie, waarbij aan 84 patiënten met recidief-MM thalidomide (200-800 mg/dag) werd gegeven, werd in 1999 gepubliceerd.⁶ Bij 32% van de patiënten daalde het paraproteïne in serum of urine met ten minste 25%. Een complete respons (CR) werd bij 2% van de patiënten bereikt. In een review van 42 fase II-studies, waarin 1.674 patiënten met refractair MM monotherapie met thalidomide kregen, bereikte 29,4% van de patiënten een CR of partiële respons (PR).⁷ De mediane overleving in deze studies was 14 maanden. Thalidomide dat gecombineerd is met dexamethason en/of met chemotherapie induceert hogere responses van 45-75%.⁸ Of deze combinaties ook de ziektevrije en algehele overleving verbeteren, is niet duidelijk.

Bijwerkingen van thalidomide

De meest voorkomende bijwerkingen (World Health Organisation (WHO) graad 3-4) zijn constipatie (16%), slaperigheid (11%), neutropenie (11%) en perifere neuropathie (6%).⁷ Ernst en incidentie zijn meestal afhankelijk van de toegediende dosis.⁷ De incidentie van diepe veneuze trombose (VTE) varieert van enkele procenten tot 30%, met name als thalidomide wordt gecombineerd met dexamethason en/of antracyclines.⁹

Bortezomib

Effectiviteit van bortezomib

Bortezomib is een proteasoomremmer. Proteasomen spelen een belangrijke rol bij de afbraak van eiwitten die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese, cytokineproductie en apoptose. Veel van deze processen onderhouden de groei en overleving van maligne cellen.

Bortezomib wordt intraveneus toegediend. Een behandeling bestaat uit maximaal 8 cycli van 21 dagen, waarbij 4 injecties worden toegediend (1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11).

In de fase III 'Assessment of proteasome inhibition for extending remissions' (APEX)-studie onder 669 patiënten met recidief MM, waarin bortezomib met een hoge dosis dexamethason (40 mg) werd vergeleken, had 32% van de patiënten die behandeld waren met bortezomib een PR en 6% een CR.¹⁰ De mediane tijd tot progressie (TTP) op bortezomib was significant langer dan op dexamethason.¹⁰ Bij de recente update van de APEX-studie bleek in de bortezomibarm de overall respons 43% en de CR 9%; de mediane overleving was 29,8 versus 23 maanden.¹¹ Bortezomib is waarschijnlijk effectiever in combinatie met dexamethason. Van deze combinatie zijn echter alleen gegevens van eerstelijnsbehandeling bekend.¹²

Bijwerkingen van bortezomib

Graad 3-4-bijwerkingen die gerapporteerd zijn in de APEX-studie zijn trombocytopenie (29%), neutropenie (15%), anemie (10%) en perifere neuropathie (8%).¹⁰ Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, diarree en constipatie. Herpes-zosterinfecties komen ook vaker voor tijdens behandeling met bortezomib (13%) dan tijdens dexamethasonbehandeling (5%; p < 0,001).¹⁰

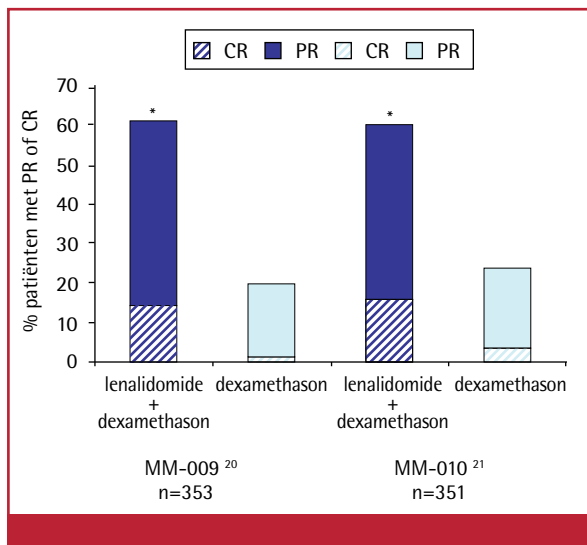
Lenalidomide

Lenalidomide, beschikbaar als capsules voor oraal gebruik, is evenals thalidomide een immuunmodulerend middel (IMiD) met zowel directe als indirecte effecten op de myeloomcel.^{13,14} Directe anti-myeloomeffecten van lenalidomide zijn inductie van apoptose, groeiremming, en remming van de adhesie aan stromale beenmergcellen met als gevolg remming van de secretie van 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) en myeloomgroefactoren, waaronder interleukine (IL)-6. De indirecte werking van lenalidomide is via het immuunsysteem, door activering van cytotoxische T-cellen en 'natural killer' (NK)-cellen, door verhoogde productie van IL-2 en IL-10 en door remming van tumornecrose factor- α ' (TNF- α) en IL-1 β .

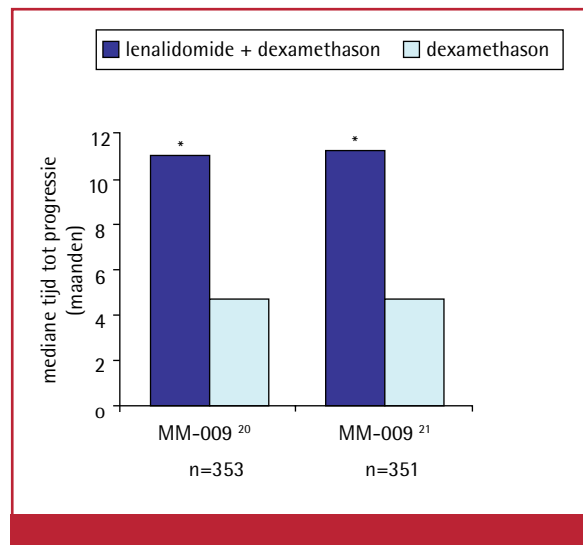
De immuunmodulerende eigenschappen van lenalidomide zijn sterker dan die van thalidomide.¹⁵

Effectiviteit van lenalidomide in recidief/refractair MM

In 2006 werd lenalidomide geregistreerd door de Food and Drug Administration (FDA) voor gebruik in combinatie met dexamethason bij patiënten met MM, die ten minste 1 voorafgaande therapie hebben



Figuur 1. Verschil in partiële respons (PR) en complete respons (CR) tussen lenalidomide plus dexamethason en dexamethasonbehandeling bij patiënten met recidief/refractair multipel myeloom (MM).^{20,21} CR en PR volgens Bladécriteria.²² *= $p < 0,001$ versus dexamethason voor PR+CR.



Figuur 2. Verschil in mediane tijd tot progressie tussen lenalidomide plus dexamethason en dexamethasonbehandeling bij patiënten met recidief/refractair multipel myeloom (MM).^{20,21} *= $p < 0,001$ versus dexamethason.

gekregen. De EMEA gaf in 2007 haar goedkeuring voor het gebruik van lenalidomide in combinatie met dexamethason voor deze patiëntenpopulatie. Deze registraties zijn gebaseerd op verschillende fase I-, II- en III-studies die hieronder worden besproken. In deze studies werd lenalidomide tijdens de eerste 21 dagen van een cyclus van 28 dagen toegediend en dexamethason 40 mg eenmaal daags (1 dd) op dag 1-4, 9-12 en 17-20 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de eerste 4 cycli en daarna 40 mg 1 dd op dag 1-4 van elke cyclus van 28 dagen.

Fase I-studies

Op basis van 2 fase I-studies met respectievelijk 15 en 24 patiënten werd 25-30 mg/dag lenalidomide vastgesteld voor verdere klinische studies.^{16,17} Dit vanwege graad 3-myelosuppressie bij bijna alle patiënten die gedurende meer dan 28 dagen 50 mg kregen. Op 25 mg had 29% van de patiënten een PR.¹⁵

Fase II-studies

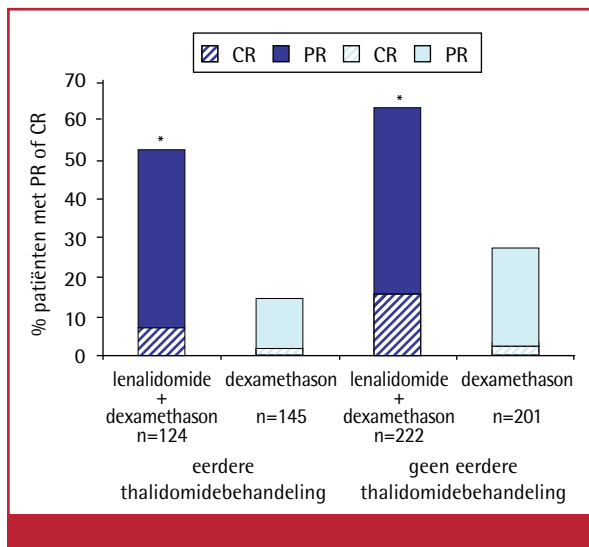
Richardson et al. vergeleken 2 doseringsschema's bij 102 patiënten: 1 x 30 mg/dag of 2 x 15 mg/dag. Het 2 dd-schema gaf significant meer myelosuppressie (41 versus 13%), zodat werd besloten met een 1 dd-schema verder te gaan.¹⁸ Van de patiënten die na 2 cycli geen respons vertoonden op lenalidomide-monotherapie, reageerde alsnog 29% na toevoeging

van dexamethason.

In een vervolg multicentrische fase II-studie kregen 222 patiënten, die minstens 2 eerdere antimyeloombehandelingen hadden ondergaan, 30 mg lenalidomide 1 dd toegediend.¹⁹ De respons (PR of CR) was 25%. De mediane TTP was 5,2 maanden.

Fase III-studies

In 2 gerandomiseerde fase III-studies, de Noord-Amerikaanse/Canadese MM-009-studie en de Europees/Australische/Israëlische MM-010-studie, met eenzelfde studiedesign, werd bij 704 patiënten een behandeling met uitsluitend dexamethason (40 mg) vergeleken met lenalidomide (25 mg 1 dd) gecombineerd met dexamethason.^{20,21} Wat respons betreft, was de combinatie lenalidomide/dexamethason superieur ($p < 0,001$) ten opzichte van dexamethason alleen (zie *Figuur 1*). Het primaire eindpunt van beide studies was de TTP. Bij de MM-009-studie was de mediane TTP 11,1 maanden voor de combinatietherapie ten opzichte van 4,7 maanden voor dexamethason alleen ($p < 0,001$) (zie *Figuur 2*). Bij de MM-010-studie was de mediane TTP 11,3 maanden voor de combinatietherapie ten opzichte van 4,7 maanden bij de placebo-dexamethasonbehandeling ($p < 0,001$) (zie *Figuur 2*). In een subgroepanalyse bleek dat ook patiënten die eerder behandeld werden met thalidomide, meer baat hebben bij een behandeling met lenalidomide/dexame-



Figuur 3. Overzicht van het percentage van patiënten dat reageert op lenalidomide plus dexamethason of dexamethasonbehandeling in relatie tot voorafgaande thalidomidebehandeling.²³ CR=complete respons, PR=partiële respons; volgens Bladécriteria.²² *= $p < 0,001$ versus dexamethason voor PR+CR.

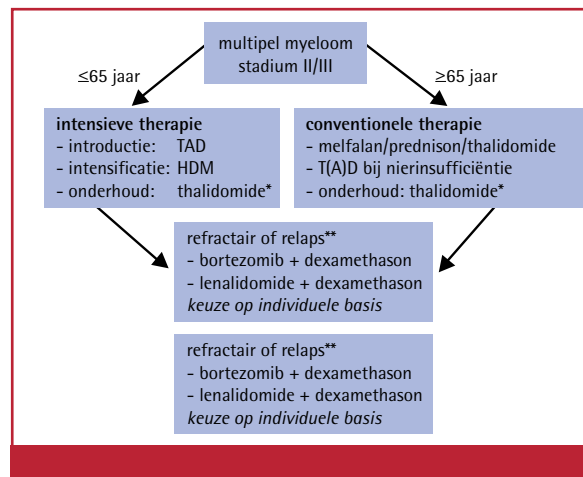
thason dan bij placebo-dexamethasontherapie wat betreft respons (zie *Figuur 3*) en TTP (respectievelijk 8,6 versus 4,6 maanden; $p < 0,001$).²³

Effectiviteit van lenalidomide in nieuw gediagnosticeerd MM

In een fase II-studie met lenalidomide (25 mg 1 dd) plus dexamethason (40 mg) bij 34 niet eerder behandelde patiënten was de respons (PR of CR) 91%, en in de subgroep van patiënten die niet overgingen tot stamceltherapie was de 3-jaarsoverleving 85%.²⁴

Belangrijkste bijwerkingen van lenalidomide

Lenalidomide wordt over het algemeen goed en veel beter verdragen dan thalidomide.^{16,17} Myelosuppressie (voornamelijk neutropenie en trombocytopenie) bleek de meest voorkomende hematologische toxiciteit in de fase III-studies (zie *Tabel 1* op pagina 333).^{20,21} Ten opzichte van dexamethason alleen leidde dit echter niet tot meer graad 3-4-infecties. Door dosisreductie en het toedienen van groeifactoren was deze bijwerking goed hanteerbaar.^{17,25} Een andere belangrijke bijwerking van de combinatie lenalidomide/dexamethason is VTE.^{20,21} Lage dosis aspirine (80-100 mg) reduceert de VTE-incidentie en wordt dan ook geadviseerd additioneel aan de behandeling.^{5,20,21} Andere (graad 3-4) bijwerkingen ten opzichte van dexamethason alleen waren vermoeid-



Figuur 4. Behandelingsrichtlijnen Multipel myeloom volgens HOVON. TAD=thalidomide, adriamycine, dexamethason, HDM=hoge dosis melfalan, *=alleen indien geen CR of VGPR is bereikt, **=thalidomide/dexamethason is ook mogelijk indien thalidomide niet upfront is gebruikt. Dit figuur is eerder verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2008;5(4).

heid/asthenie (10%), anemie (8%), spierzwakte (5%) en dyspneu (3%).²⁶ Graad 3-4 perifere neuropathie komt zelden voor bij patiënten die behandeld worden met lenalidomide plus dexamethason (2%).

Conclusie

Lenalidomide is opmerkelijk effectief bij patiënten met recidief/refractair MM. Dit geldt ook voor patiënten die al met thalidomide zijn behandeld; er lijkt geen kruisresistentie te bestaan tussen beide IMID's. In de aangepaste HOVON-richtlijn (zie *Figuur 4*) is zowel de combinatie van lenalidomide met dexamethason als die van bortezomib geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een eerste recidief-MM. Welke behandeling het beste is voor de patiënt moet worden bepaald op individuele basis, waarbij de te verwachten bijwerkingen (op basis van comorbiditeit of voorbehandeling), het ongemak in verband met reizen naar het ziekenhuis, et cetera, richtinggevend kunnen zijn. Het is te verwachten dat in de zeer nabije toekomst de nieuwe anti-myeloommiddelen, gezien hun effectiviteit en hun verschillende aangrijpingspunten al of niet gecombineerd of sequentieel, deel gaan uitmaken van de initiële behandeling van het myeloom. De rationale hiervoor wordt ondersteund door de goede resultaten van de combinatie lenalidomide en bortezomib bij refractaire patiënten. In deze groep was het res-

Tabel 1. Belangrijkste graad 3-4-bijwerkingen van lenalidomide/dexamethason in vergelijking met dexamethason in 2 fase III-studies.^{20,21}

	MM-009 ²⁰		MM-010 ²¹	
	dexamethason	lenalidomide + dexamethason	dexamethason	lenalidomide + dexamethason
neutropenie	4,6%	41,2%	2,3%	29,5%
trombocytopenie	6,9%	14,7%	5,7%	11,4%
trombo-embolie	3,4%	14,7%	4,6%	11,4%

ponspercentage verrassend hoog (66%, persoonlijke communicatie P. Richardson, Boston), waarbij ook patiënten reageerden die niet meer gevoelig waren voor beide middelen alleen. Binnenkort zal in HOVON-verband de combinatie lenalidomide/bortezomib verder onderzocht worden bij patiënten met een eerste recidiefmyeloom.

Referenties

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. *Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- Homepage IKCnet. Te raadplegen op: <http://www.ikcnet.nl> (bekeken op 23 oktober 2008).
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-6.
- Ghobrial J, Ghobrial IM, Mitsiades C, Leleu X, Hatjiharissi E, Moreau AS, et al. Novel therapeutic avenues in myeloma: changing the treatment paradigm. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:785-92.
- Lokhorst HM, Zweegman S, Kersten MJ, Raymakers RA, Vellenga E, Wittebol S, et al. Richtlijnen behandeling multipel myeloom anno 2008. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:150-6.
- 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.
- Glasmaicher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, Von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132:584-93.
- Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efstathiou E, Grigoraki V, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:112-7.
- El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007;97:1031-6.
- 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.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-60.
- 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.
- Kalmadi S, Baz R, Mahindra A. Lenalidomide: the emerging role of a novel targeted agent in malignancies. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:85-95.
- Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314-22.
- Barlogie B. Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol* 2003;40:33-8.
- Zangari M, Tricot G, Zeldis J, Eddlemon P, Saghaififar F, Barlogie B. Results of phase I study of CC-5013 for the treatment of multiple myeloma (MM) patients who relapse after high dose chemotherapy (HDCT). *Blood* 2001;98:775a (abs. 3226).
- Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063-7.
- 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.
- Richardson PG, Jagannath S, Hussein MA, Berenson J, Singhal S, Irwin D, et al. A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma; preliminary results. *Blood* 2005;106 (abs. 1565).
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Orale therapie met lenalidomide in combinatie met dexamethason is opmerkelijk effectief in de behandeling van recidief/refractair multipel myeloom (MM) wat betreft de (complete) respons en mediane tijd tot progressie.
2. Het bijwerkingenprofiel van lenalidomide in combinatie met dexamethason is gunstig. De belangrijkste bijwerking van lenalidomide is myelosuppressie. In tegenstelling tot thalidomide en bortezomib, komt perifere neuropathie zelden voor bij lenalidomide.
3. Ter voorkoming van diepe veneuze trombose dient de behandeling gecombineerd te worden met aspirine (80-100 mg).
4. Zowel de combinatie van lenalidomide met dexamethason als die van bortezomib zijn geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een eerste recidief-MM, waarbij de keuze gemaakt wordt op individuele basis en de te verwachte bijwerkingen. Mede van belang hierbij is de voorafgaande behandeling: patiënten die reeds eerder thalidomide hebben gehad (HOVON 50, thalidomide, adriamycine en dexamethason (TAD)-inductie en thalidomide-onderhoud, HOVON 49, melfalan/prednison met toevoeging van thalidomide (MP-T)) en hierbij mogelijk polyneuropathie hebben opgelopen en patiënten die in het kader van de HOVON 65 reeds behandeld zijn met bortezomib (inductie met bortezomib, adriamycine en dexamethason (PAD) en bortezomib-onderhoud) komen in aanmerking voor de lenalidomide/dexamethasoncombinatie. Voor de overige patiënten (vincristine, adriamycine en dexamethason (VAD), MP) zijn andere factoren van belang, waarbij de voorkeur uitgaat naar bortezomib bij aanwezigheid van neutropenie, nierinsufficiëntie en trombofilie.

2007;357:2133-42.

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

22. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.

23. Wang M, Knight R, Dimopoulos M, Siegel D, Rajkumar SV, Facon T, et al. Comparison of lenalidomide in combination with dexamethasone to dexamethasone alone in patients who have received prior thalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:18S (abs. 7522).

24. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, Hayman SR, Geyer S, Kabat B, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1179-84.

25. Kastritis E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalido-

midomide in the treatment of hematologic malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:497-509.

26. FDA label Revlimid® (lenalidomide). Te raadplegen op: www.fda.gov (bekeken op 24 november 2008).

Ontvangen 22 juli 2008, geaccepteerd 22 september 2008.

Correspondentieadres

Dhr. dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Afdeling Hematologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Tel.: 030 250 72 30

E-mailadres: h.lokhorst@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.