

# HOVON 108: T-cel-gedepleteerde niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie gevolgd door vroege consolidatie met lenalidomide of lenalidomide gecombineerd met bortezomib en aanvullend donorlymfocyteninfusie voor patiënten met een eerste recidief of progressie na eerstelijnsbehandeling

**HOVON 108: T cell-depleted non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation followed by early consolidation with lenalidomide or lenalidomide combined with bortezomib and subsequent donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma in progression or relapse following first line therapy**

**Auteurs** H.M. Lokhorst, P.A. von dem Borne en M.J. Kersten

**Trefwoorden** allogene stamceltransplantatie, bortezomib, multipel myeloom, lenalidomide

**Key words** allogeneic stem cell transplantation, bortezomib, multiple myeloma, lenalidomide

## Samenvatting

Dit artikel beschrijft de start van de HOVON 108 gerandomiseerde fase II-studie, waarin het effect van en het optreden van toxiciteit bij een vroege consolidatie met lenalidomide of lenalidomide gecombineerd met bortezomib na T-cel-gedepleteerde niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie worden onderzocht. Patiënten die geen complete remissie bereiken na 3 consolidatiebehandelingen worden vervolgens behandeld met dosisescalerende donorlymfocyteninfusie. Patiënten tot 66 jaar met een chemosensitief eerste recidief multipel myeloom met een humaan leukocytenantigeen-compatibele familie- of onverwante donor komen in aanmerking voor inclusie in deze studie.

*(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:332-8)*

## Summary

This article describes the launch of the HOVON 108 randomized phase II study in which the efficacy and toxicity are investigated of early consolidation with lenalidomide or lenalidomide combined with bortezomib after T cell-depleted non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Patients who have not achieved a complete remission after 3 courses of consolidation will subsequently be treated with dose escalating donor lymphocyte infusions. Patients younger than 66 years with a chemo-sensitive first relapse multiple myeloma with a human leukocyte antigen compatible sibling or unrelated donor may be included in this study.

Tabel 1. Donor-versus-no donor-studies van allogene stamceltransplantatie bij het multipel myeloom.

Studiegroep	Regime	N	TRM	Respons CR/VGPR	Ziektevrije overleving (f/u jr)	Overleving (f/u jr)
IFM <sup>1</sup>	auto mel 200/220	219	5%	33%/18%	0%; 5 jr	44%; 5 jr
	auto mel 200 allo bu, flu, ATG	65	11%	33%/29%	0%; 5 jr	33%; 5 jr
Bruno <sup>2</sup>	auto mel 200	80	4%	26%/n.v.	20%; 4 jr	53%; 4 jr
	auto mel 200 allo 2 Gy TLB	82	10% p<0,001	55%/n.v. p=0,004	42%; 4 jr p=0,01	75%; 4 jr p=0,02
HOVON <sup>3</sup>	auto mel 200/IFN of thal onderhoud	141	n.v.	42%/n.v.	med 30 mnd	med 60 mnd
	auto mel 200 allo 2 Gy TLB	126	14%	45%/n.v.	med 30 mnd	med 50 mnd
EBMT <sup>4</sup>	auto mel 200	251	5%	38%/n.v.	18%; 4 jr	57%; 5 jr
	auto mel 200 allo 2 Gy TLB	107	13%	43%/n.v.	35%; 4 jr	65%; 5jr

*N*=aantal patiënten, *TRM*='transplant-related mortality', *CR*=complete remissie, *VGPR*='very good partial remission', *f/u*=follow-up, *jr*=jaar, *IFM*=Intergroupe Francophone du Myélome, *auto*= autologe stamceltransplantatie, *mel*=melfalan, *allo*=allogene stamceltransplantatie, *bu*=busulfan, *flu*=fludarabine, *ATG*=antithymocytenoglobuline, *n.v.*=niet vermeld, *TLB*=totale lichaamsbestraling, *HOVON*=stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, *IFN*=interferon, *thal*=thalidomide, *med*=mediaan, *mnd*=maand, *EBMT*=European Group for Blood and Marrow Transplantation.

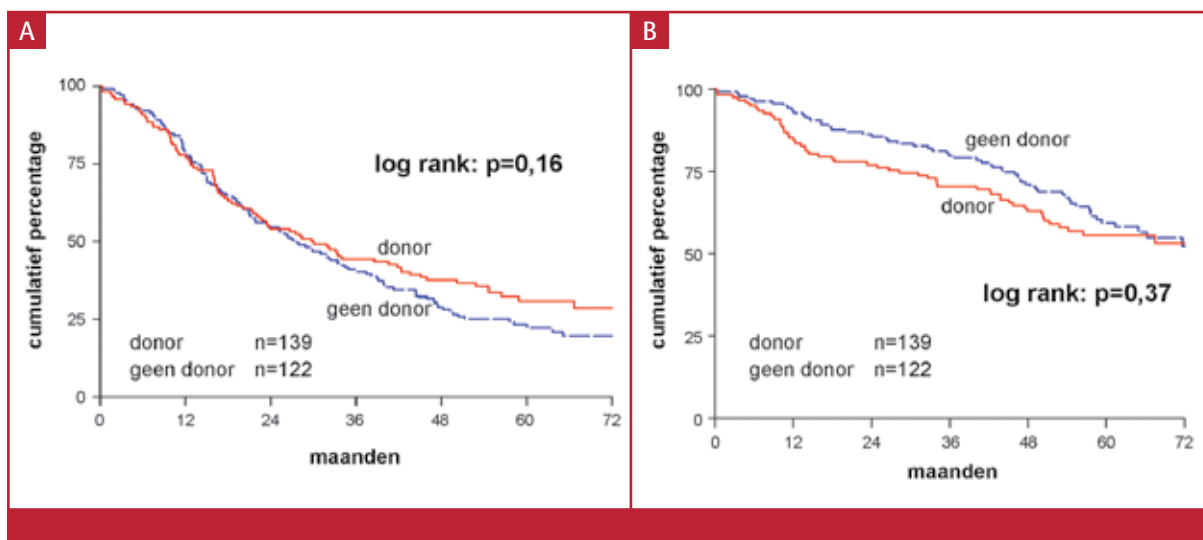
## Inleiding

Allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) is waarschijnlijk op dit moment de enige curatieve behandeling voor het multipel myeloom (MM). Dit dankzij het graft-versus-myeloomeffect, dat het beste kan worden geïllustreerd door de aanhoudende complete remissies (CRs) die kunnen optreden na donorlymfocyteninfusie (DLI) bij patiënten met een recidief na allo-SCT.<sup>5</sup> De plaats van allo-SCT in de behandeling van MM is echter omstreden, vanwege de hoge transplantatie-gerelateerde mortaliteit ('transplant related mortality'; TRM) en morbiditeit, vooral bij het gebruik van myeloablatieve conditionering.<sup>6</sup> Door verbeterde donorselectie, infectiepreventie en -behandeling, en door introductie van niet-myeloablatieve (NMA)-conditionering is de TRM gedaald, alhoewel deze nog altijd rond de 15% ligt.<sup>7</sup> Bij patiënten die de behandeling overleven en een CR bereiken, kan de kwaliteit van leven echter ernstig aangetast worden en blijven door chronische graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD), vooral als er geen in-vitro- of in-vivo-T-celdepletie is

uitgevoerd. Een andere belangrijke factor, waardoor de rol van allo-SCT ter discussie is komen te staan, is de introductie van nieuwe effectieve anti-myeloommiddelen, zoals thalidomide, bortezomib en lenalidomide, waardoor de gemiddelde overleving van de jongere myeloompatiënten duidelijk is verbeterd de afgelopen jaren. Deze bedraagt nu gemiddeld 5 jaar en bij afwezigheid van ongunstige prognostische factoren 7 tot 10 jaar na start van de behandeling.<sup>8</sup>

## Allo-SCT als onderdeel van eerstelijns-behandeling

Biologische randomisatie (donor-versus-geen donor-vergelijking) is een algemeen geaccepteerd alternatief voor gerandomiseerde fase III-studies als het gaat om evaluatie van de uitkomst van allo-SCT. Vijf donor-versus-geen donor-studies zijn bij MM uitgevoerd, waarbij tandem autoloog/allogeen is vergeleken met tandem autoloog of autoloog en onderhouds-therapie. Twee studies, de studie van Bruno et al. en



**Figuur 1.** Progressievrije (A) en algehele overleving (B) van donor-versus-geen-donor-analyse uit de HOVON 50-studie. De selectiecriteria voor inclusie in de analyse waren: volledige behandeling met inductie en hoge dosis melfalan (HDM), humaan leukocytenantigeen-typering van de patiënt en alle broers en zussen en behandeling in een centrum met allogene transplantatie-intentie. Het startpunt van de analyse is de HDM.

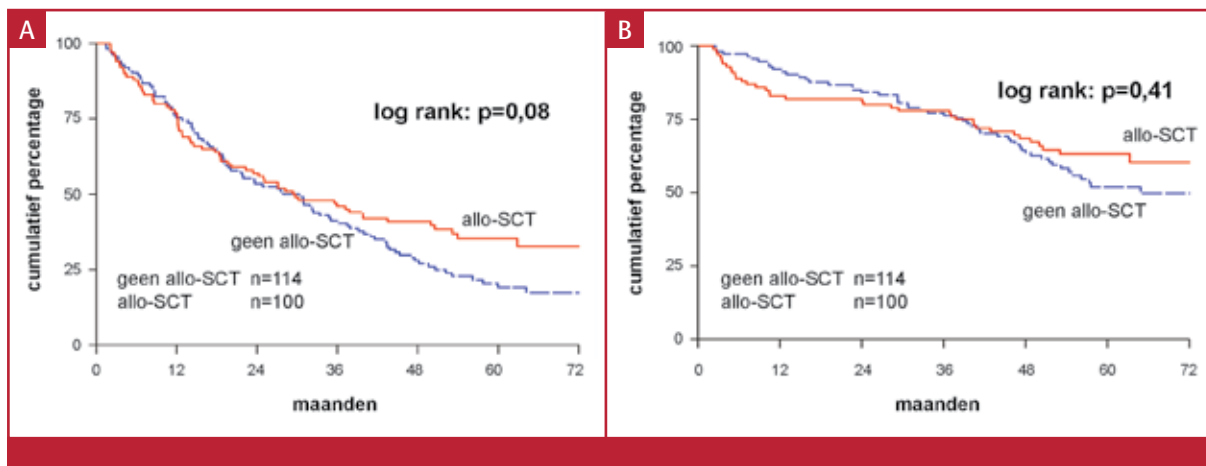
van de European Group for Blood and Marrow Transplantation, laten een overlevingsvoordeel zien voor allo-SCT, terwijl de Franse Intergroupe Franco-phone du Myélome-studie en de studie van de Stichting Hematolo-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) geen verschil in overleving laten zien.<sup>1-4</sup> Van de Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network-studie zal de eerste analyse worden gepresenteerd tijdens het congres van The American Society of Hematology 2010 (zie *Tabel 1*). De donor-versus-geen donor-analyse van de HOVON betrof patiënten die waren geïncludeerd in de HOVON 50-studie (thalidomide, adriamycine, dexamethason versus vincristine, adriamycine, dexamethason-inductie gevolgd door hoge dosis melfalan (HDM) en onderhoudstherapie met thalidomide of interferon).<sup>9</sup> Patiënten met een humaan leukocytenantigeen (HLA)-compatibele donor van een broer of zus kwamen in aanmerking voor een NMA-allo-SCT tussen 2 en 6 maanden na de HDM, terwijl de andere patiënten in aanmerking kwamen voor onderhoudsbehandeling. Op basis van een 'intention to treat'-analyse was er geen verschil in progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) en algehele overleving ('overall survival'; OS) bij interimanalyse van patiënten met een donor vergeleken met patiënten zonder donor (zie *Figuur 1*). Voor patiënten die de NMA-allo-SCT daadwerkelijk ondergingen, was er een trend tot verlengde PFS en OS. Niet uitgesloten is dat deze trend significant

wordt bij langere follow-up (zie *Figuur 2*, pagina 335). Opvallend is de buitengewoon goede PFS en OS van beide patiëntengroepen wanneer als startpunt van evaluatie het ondergaan van een HDM wordt aangehouden.

Op basis van deze interimanalyse hebben de HOVON-myeloomwerkgroep en de HOVON-stamceltransplantatiewerkgroep geconcludeerd dat er op dit moment geen indicatie is voor NMA-allo-SCT als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling.

### Prognose van patiënten met een recidief multipel myeloom

Door verbeterde inductiebehandeling gecombineerd met intensieve therapie zijn de respons en PFS op de huidige eerstelijnsbehandeling duidelijk verbeterd.<sup>10</sup> De prognose voor patiënten met een eerste recidief na auto-SCT is echter duidelijk minder gunstig. Eerdere behandeling met de nieuwe anti-myeloommiddelen in de inductie en/of als onderhoudstherapie, speelt hierbij mogelijk een belangrijke rol. Patiënten in de HOVON 50-studie die waren behandeld met thalidomide hadden een overleving van slechts 18 maanden na het eerste recidief.<sup>9</sup> Patiënten die in het kader van Barlogie's Total Therapy II-studie met thalidomide waren behandeld tijdens inductie, intensificatie en onderhoud, hadden eveneens een slechte prognose van slechts 11 maanden overleving na het eerste recidief.<sup>11</sup> De prognose bij recidief na



**Figuur 2.** Progressievrije (A) en algehele overleving (B) van patiënten uit de HOVON 50-studie die een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) hebben ondergaan, in vergelijking met patiënten die met onderhoudstherapie zijn gestart. Het startpunt van de analyse is de hoge dosis melfalan.

behandeling in eerste lijn met meerdere nieuwe anti-myeloommiddelen is uitermate ongunstig. Wanneer patiënten behandeld zijn met zowel lenalidomide als bortezomib bedraagt de mediane overleving gemiddeld nog maar 6 maanden.<sup>12</sup>

### Allo-SCT bij patiënten met een recidief myeloom

Allo-SCT na myeloablatieve en niet-myeloablatieve conditionering is ook toegepast bij het recidief myeloom. In het algemeen waren de resultaten niet gunstig, vanwege de hoge TRM, vooral na myeloablatieve conditionering, en beperkte PFS en OS. Een belangrijke factor hierbij was dat vooral uitgebreid voorbehandelde en refractaire patiënten waren geïncludeerd in deze studies.<sup>13</sup> Analyse van prognostische factoren in meer recente studies laat zien dat de uitkomsten veel beter zijn voor patiënten met chemo-sensitieve ziekte en een korter tijdsinterval tussen diagnose en allo-SCT (eerste recidief).<sup>14,15</sup> Patiënten met deze factoren hadden een 7-jaars-PFS van 47%. Belangrijke andere observaties waren dat er geen verschil in uitkomst bestond tussen transplantaties met familie- of onverwante donoren en dat het bereiken van een CR na allo-SCT één van de belangrijkste voorspellende factoren bleek voor een lange PFS en OS. Allo-SCT in de recidiefsetting lijkt daarom alleen een optie voor patiënten met een chemosensitief eerste recidief myeloom, waarbij gestreefd moet worden naar maximale tumorreductie met als uiteindelijk doel het bereiken van een CR na allo-SCT.

### Posttransplantatietherapie ter consolidatie en verbetering van het graft-versus-myeloomeffect

DLI is een effectieve behandeling voor patiënten met een recidief na allo-SCT, met responspercentages tot 50%, inclusief 20% aanhoudende CR.<sup>5</sup> Preventieve DLI, bij patiënten in remissie na allo-SCT, is mogelijk nog effectiever, omdat in deze situatie de tumorload laag is.<sup>16</sup> Preventieve DLI kan echter alleen uitgevoerd worden als er geen GVHD is en de kans hierop is het hoogst na in-vitro- of in-vivo-T-celdepletie.

DLI kan relatief veilig gegeven worden vanaf 6 maanden na allo-SCT. Uit diverse studies is gebleken dat veel patiënten in de eerste 6 maanden na transplantatie al progressie van het myeloom hebben. Om de tumorload na de allo-SCT zo laag mogelijk te houden en eventueel zelfs te doen verminderen, kunnen de nieuwe anti-myeloommiddelen (thalidomide, bortezomib, lenalidomide) in lage onderhoudsdosis als post-allo-SCT-consolidatie ingezet worden, zodat de effectiviteit van DLI kan toenemen.

De nieuwe anti-myeloommiddelen blijken ook immuunmodulerende eigenschappen te hebben die hun inzetbaarheid post-allo-SCT extra interessant maken.<sup>17-20</sup> Lenalidomide stimuleert anti-host-T- en natural killer (NK)-celimmunitet en bevordert daardoor het graft-versus-myeloomeffect. De keerzijde hiervan is dat mogelijk ook de kans op (ernstige) GVHD toeneemt. Toename van GVHD was de

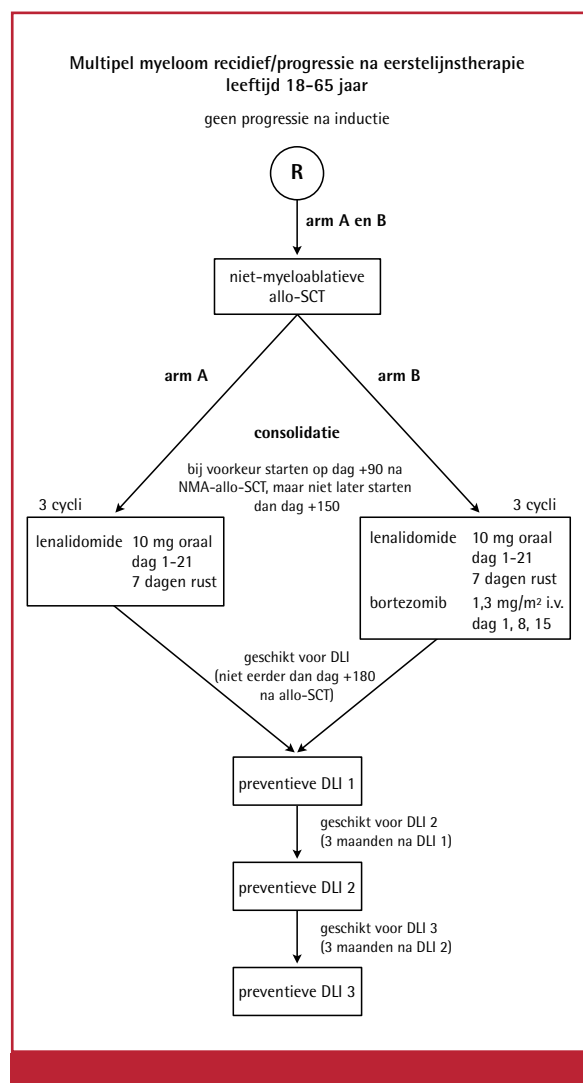
reden om de HOVON 76-studie vervroegd te stoppen. In deze studie werd lenalidomide als onderhouds-therapie gegeven na een tandem auto-/allo-SCT. Ook bortezomib heeft sterke immuunmodulerende eigenschappen, waaronder beïnvloeding van antigeenpresentatie, cytokineproductie en remming van in vitro-‘mixed’-alloreactiviteit.<sup>21</sup> Een belangrijke eigenschap is downregulatie van ‘major histocompatibility complex’-klasse I, waardoor cellen gevoeliger kunnen worden voor NK-cel-gemedieerde lysis. In dit verband is een gecombineerde behandeling met bortezomib en lenalidomide post-allo-SCT een interessante en mogelijk hoogst effectieve anti-myeeloomstrategie.

### Achtergrond van de HOVON 108-studie

De doelstelling van de HOVON 108-studie is na te gaan of vroege consolidatie met lenalidomide of lenalidomide gecombineerd met bortezomib na een T-cel-gedepleteerde allo-SCT veilig en effectief kan worden uitgevoerd als voorbereiding op een preventieve immuuntherapie met DLI. De verwachting is dat T-celdepletie, in deze studie uitgevoerd met alemtuzumab in vitro en in vivo, een lage incidentie van acute en chronische GVHD zal geven, waardoor het merendeel van de patiënten aan DLI zal toekomen.<sup>23,24</sup> Om snelle recidieven na deze diepe T-celdepletie te voorkomen, vindt (vroege) consolidatie plaats, waarbij gerandomiseerd wordt tussen óf lenalidomide, óf lenalidomide in combinatie met bortezomib. Belangrijke vraagstellingen van deze randomisatie zijn effectiviteit en het optreden van toxiciteit, met de nadruk op eventuele stimulatie van GVHD en/of het graft-versus-myeelomeffect. Inclusiecriteria voor deze studie zijn een chemosensitief eerste recidief, leeftijd <66 jaar en een HLA-compatibele familie of 10/10 HLA-gematchte onverwante donor. Exclusiecriteria zijn onder andere polyneuropathie >graad 2, WHO-performancesstatus 3-4 en een kreatinineklaring < 30 ml/min. De studie zal eind 2010 voor inclusie opengaan in alle allo-SCT-centra in Nederland, in 2 centra in België en 1 of 2 centra in Duitsland. In *Figuur 3* is de opzet van de HOVON 108-studie schematisch weergegeven.

### Referenties

1. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple



**Figuur 3.** Opzet van de HOVON 108-studie.

*myeloma. Blood* 2008;112:3914-5.

2. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-20.

3. Lokhorst H, Sonneveld P, Van der Holt B, Van Oers M, Raymakers R, Zweegman S, et al. Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:461.

4. Gahrton G, Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Tandem autologous(ASCT)/allogeneic reduced intensity conditioning transplantation (RIC) with identical sibling donor versus ASCT in previously untreated multiple myeloma (MM): long term follow up of a prospective controlled trial by the EBMT. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:152.



5. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Van Oers MH, Fibbe W, Russell I, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031-71.
6. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, Van der Holt B, Raymakers R, Van Oers MH, et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study. HOVON 24 MM. *J Clin Oncol* 2003;21:1728-33.
7. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower non relapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007;109:3588-94.
8. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010;28:830-4.
9. 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* 2010;115:1113-20.
10. Barlogie B, Attal M, Crowley J, Van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209-14.
11. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-30.
12. Kumar A, Blade J, Crowley J, Goldschmidt H, Hoering A, Jagannath S, et al. Natural history of multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international Myeloma Working Group Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:2878.
13. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement regarding the current status of allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010 [epub ahead of print].
14. Minnema MC, Van Dorp S, Van de Donk NW, Schouten F, Kersten MJ, Coenen JL, et al. Prognostic factors and outcome in relapsed multiple myeloma after nonmyeloablative allo-SCT: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2010 [epub ahead of print].
15. Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, Schilling G, Atanackovic D, Zeller W, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer* 2010;116:3621-30.
16. Levenga H, Schaap N, Maas F, Esendam B, Fredrix H, Greupink-Draaisma A, et al. Partial T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning creates a platform for immunotherapy with donor lymphocyte infusion and recipient dendritic cell vaccination in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:320-32.
17. Kröger N, Shimoni A, Zagravnaja M, Ayuk F, Lioznov M, Schieder H, et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004;104:3361-3.
18. Minnema MC, Van der Veer MS, Aarts T, Emmelot M, Mutis T, Lokhorst HM. Lenalidomide alone or in combination with dexamethasone is highly effective in patients with relapsed multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation and increases the frequency of CD4+Foxp3+ T cells. *Leukemia*. 2009;23:605-7.
19. Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, Schieder H, Renges H, et al. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol* 2006;34:770-5.
20. Van de Donk NW, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H, et al. Remarkable activity of novel agents bortezomib and thalidomide in patients not responding to donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3415-6.
21. Blanco B, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, Carvajal-Vergara X, Mateos J, Vidriales B, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood* 2006;107:3575-83.
22. Shi J, Tricot GJ, Garg TK, Malaviarachchi PA, Szmania SM, Kellum RE, et al. Bortezomib down-regulates the cell-surface expression of HLA class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. *Blood* 2008;111:1309-17.
23. Von dem Borne PA, Beaumont F, Starrenburg CW, Oudshoorn M, Hale G, Falkenburg JH, et al. Outcomes after myeloablative unrelated donor stem cell transplantation using both in vitro and in vivo T-cell depletion with alemtuzumab. *Haematologica* 2006;91:1559-62.
24. Von dem Borne PA, Starrenburg CW, Halkes SJ, Marijt WA, Fibbe WE, Falkenburg JH, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with donor T-cell depletion using alemtuzumab added to the graft ('Campath in the bag'). *Curr Opin Oncol* 2009;21:S27-9.

Ontvangen 29 juli 2010, geaccepteerd 28 september 2010.

## Correspondentieadres

**Dhr. prof. dr. H.M. Lokhorst, medisch afdelingshoofd**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Hematologie  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
Tel.: 088 755 72 30  
E-mailadres: h.lokhorst@umcutrecht.nl

**Dhr. dr. P.A. von dem Borne, internist-hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden

**Mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog**

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.