

# De HOVON 55-studie: ouderen met een mantelcellymfoom

**Auteurs** J.C. Kluin-Nelemans en M.B. van 't Veer

**Trefwoorden** fase III-studie, fludarabine, mantelcellymfoom, ouderen, rituximab

*(Ned Tijdschr Hematol 2006;3:116-8)*

## Achtergrond van de studie

Het mantelcellymfoom (MCL) vormt een aparte entiteit binnen de groep van non-Hodgkin-lymfomen (NHL's). Met een incidentie van 5-10% van alle NHL's in Noord-Amerika en Europa, is deze ziekte minder zeldzaam dan vroeger werd gedacht. Het MCL is een karakteristieke ouderenziekte (mediane leeftijd 60-65 jaar), vooral voorkomend bij oudere mannen.<sup>1,2</sup> De grote meerderheid presenteert zich met een stadium IV, waarbij vrijwel altijd sprake is van een beenmerg- en vaak ook een bloedinfiltratie.<sup>3</sup> Extranodale lokalisaties zijn zeer frequent, waarbij vooral de lever en de tractus digestivus betrokken zijn. In de tractus digestivus zijn er karakteristieke polypeuze laesies in de darm te zien. De huid, de longen, de mamma en de weke delen zijn eveneens vaak aangedaan. B-symptomen komen bij minder dan de helft van de patiënten voor.

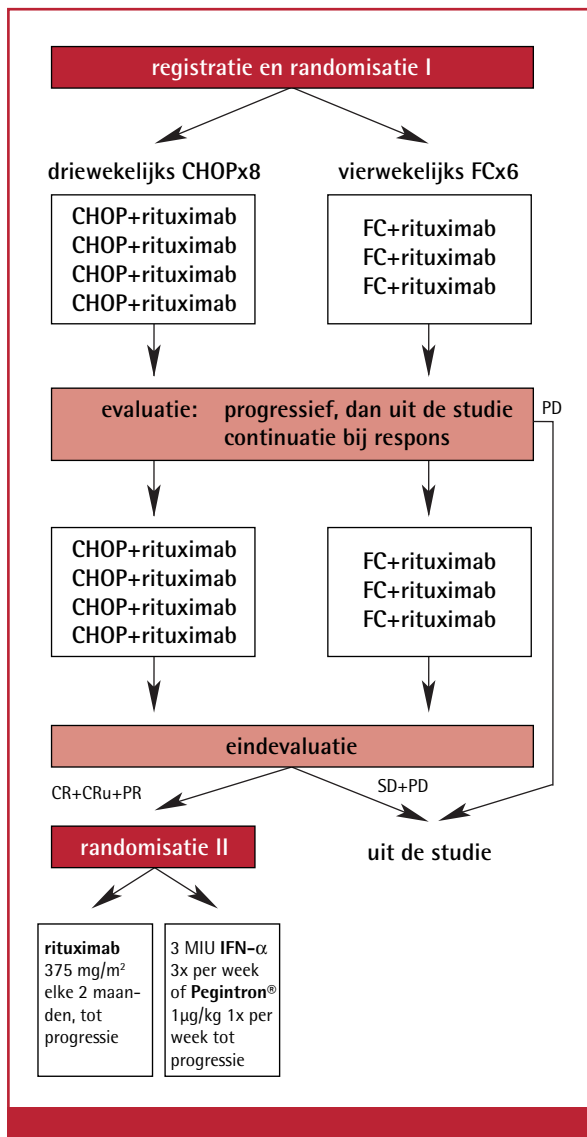
De prognose van MCL-patiënten is over het algemeen slecht. Gegevens uit een grote Europese database, die is aangelegd door het 'European Mantle Cell Lymphoma Network', wijzen uit dat de mediane overleving slechts circa drie jaar bedraagt. Niet alleen was het percentage complete responsen op chemotherapie (al dan niet met standaard-CHOP) laag (circa 25%), ook de ziektevrije overleving erna was zeer kort (mediaan minder dan een jaar). Interferon (IFN)- $\alpha$ , dat werd gegeven als onderhoudsbehandeling, leek als enige de ziektevrije overleving gunstig te beïnvloeden.<sup>1</sup> Dit betekent dat MCL-patiënten tot voor kort eigenlijk geen kans op genezing hadden.

Gelukkig lijkt een aantal nieuwe ontwikkelingen de sombere prognose van het MCL positief te beïnvloeden. De toevoeging van rituximab (anti-CD20-monoklonale antistof), de toevoeging van

een hoge dosis cytarabine bij de introductie en het standaard incorporeren van autologe stamceltransplantatie aan het einde van de inductiechemotherapie, zijn hierbij belangrijke peilers. De twee laatste opties zijn uiteraard niet haalbaar bij oudere patiënten. Bij patiënten met MCL-recidieven lijkt een fludarabine bevattende combinatie met cyclofosfamide (FC) erg effectief. De toevoeging van rituximab aan deze combinatie verhoogt het remissiepercentage verder.<sup>4</sup> Al deze aspecten spelen een rol in recentelijk opgestarte studies. Deze studies worden deels via het 'European Mantle Cell Lymphoma Network' uitgevoerd en deels via de nationale studiegroepen, waaronder de HOVON. Rituximab als monotherapie bleek slechts matig actief. In combinatie met CHOP bleek rituximab echter een additief effect te hebben. Het percentage complete responsen nam in meerdere series toe tot 48% en er waren zelfs totale responspercentages tot >90%. De responsen waren echter van korte duur. De mediane progressievrije overleving was nog steeds slechts 16-17 maanden.<sup>1,4</sup> Het is duidelijk dat, naast inductietherapieverbetering, de energie vooral moet worden besteed aan het voorkómen van recidieven wanneer een respons eenmaal is bereikt. Het lijkt aantrekkelijk rituximab ook in de onderhoudsfase een rol te laten spelen.

## Opzet van de HOVON 55-studie

De lage incidentie van het MCL in combinatie met de verdeling van de patiënten in 2 leeftijdscohorten (jonger en ouder dan 65 jaar) vereist een internationaal studieverband om een gerandomiseerde fase III-studie te kunnen uitvoeren. Binnen het internationale 'European Mantle Cell Lymphoma Network' is een intergroepstudie gestart waarin behalve de HOVON ook de 'Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte' (GELA), de Nordic Group en de Duitse 'Low Grade Study Group' participeren.



**Figuur 1.** Opzet van de HOVON 55-studie bij ouderen met mantelcelllymfoom. FC=fludarabine bevattende combinatie met cyclofosfamide; PD='progressive disease'; CR='complete remission'; CRu='complete remission unconfirmed'; PR='partial remission'; SD='stable disease'; IFN=interferon.

De opzet van de studie is simpel (zie *Figuur 1*). Alle patiënten met een nieuwe MCL, stadium II-IV, die 65 jaar of ouder zijn, kunnen worden **geïncludeerd**. Patiënten van 60-65 jaar kunnen ook geïncludeerd worden, mits de patiënt niet in aanmerking komt voor een autologe stamceltransplantatiebehandeling, aangezien dit de standaard is voor jongere MCL-patiënten.

Bij de start vindt de **eerste randomisatie** plaats naar de standaardarm (8 driewekelijkse rituximab (R)-CHOP-kuren) of de experimentele arm (6 vierwelijkse R-FC-kuren die bestaan uit 3 dagen

fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3, i.v.) en cyclofosfamide (250 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3, i.v.).

Na de inductiebehandeling van 24 weken, gaan alle patiënten met een (complete of partiële) respons door voor een **tweede randomisatie**. Hierbij wordt getracht de bereikte respons zo veel mogelijk te verlengen door óf onderhoud met tweemaandelijks giften van rituximab (à 1 gift van 375 mg/m<sup>2</sup>) óf een lage dosis IFN- $\alpha$  (bij voorkeur Pegintron®, 1 µg/kg 1 x per week of 'gewone' IFN- $\alpha$  in een dosis van 3 miljoen eenheden 3 x per week). Beide therapieën worden gecontinueerd tot een recidief of een progressie optreedt. De rituximab wordt 2 volle jaren (12 giften) volledig vergoed door de firma Roche. Een dergelijk lange remissieduur is tot op heden echter in deze categorie zelden bereikt.

Voor de studie zijn begrijpelijkerwijs veel patiënten nodig. Het maximum is gesteld op 570. De verwachting is echter dat met tussentijdse analyses het aantal kan worden teruggebracht als de behandeling met R-CHOP versus R-FC al eerder een significant verschil laat zien. Met de toegezegde inclusiesnelheid zal de studie 4-6 jaar duren. Gezien de voortgang lijkt dit goed haalbaar. De HOVON 55-studie is inmiddels goed van start gegaan, hoewel iets later dan de studies bij de andere groepen binnen het 'European Mantle Cell Lymphoma Network'. Zes van de in totaal 93 patiënten die in november waren gerandomiseerd, kwamen uit Nederland.

Wij hopen dat vanuit Nederland velen zullen meedoen, zodat des te eerder bekend is of deze nieuwe behandelingsmethodes succesvol zijn.

## Referenties

1. Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions. *Ann Hematol* 2004;83:71-7.
2. Swerdlow SH, Berger F, Isaacson FP, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues*. Washington: IARC Press;2001:168-70.
3. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuurin E, et al. Mantle-cell lymphoma: a population based clinical study. *J Clin Oncol* 1996;14:1269-74.
4. Forstpointner R, Dreyling MH, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of Rituximab to a combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone

(FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - Results of a prospective randomized study of the German LSG. Blood 2004;104:3064-71.

Ontvangen 8 februari 2006, geaccepteerd 16 februari 2006.

## Correspondentieadres

Mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans, internist-hematoloog en hoofd afdeling Hematologie

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Hanzeplein 1  
9700 RB Groningen

Dr. M.B. van 't Veer, internist-hematoloog en stafid Erasmus MC/DDHK

Erasmus Medisch Centrum  
Locatie Daniel Den Hoed Kliniek  
Afdeling Hematologie  
Postbus 5201  
3008 AE Rotterdam

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.



**KOGENATE** Bayer  
Recombinant stollingsfactor VIII (ziching vll)  
Voor een gezond en sportief leven

**KOGENATE** Bayer 250/500/1000 IE Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. **Samenstelling:** Werkzaam bestanddeel: Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa), 250/500/1000 IE/injectieflacon (100/200/400 IE/ml na reconstitutie). **Hulpstoffen:** Poeder: glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose. Oplosmiddel: water voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie). Dit middel bevat geen Von Willebrand factor en is daarom niet goedgekeurd bij de ziekte van Von Willebrand. **Contra-indicaties:** Eerder waargenomen overgevoeligheid voor de werkzame stof, muizen- of hamstereiwit of één van de hulpstoffen. **Zwangerschap en borstvoeding:** KOGENATE Bayer dient alleen gebruikt te worden tijdens zwangerschap en lactatie bij een noodzakelijke medische indicatie. **Bijwerkingen:** Huiduitslag/jeuk, lokale reacties op de plaats van injectie, overgevoelighedsreacties, vreemde smaak in de mond en koorts. Verder kan de mogelijkheid van een anafylactische shock niet geheel worden uitgesloten. De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. In studies met recombinant factor VIII bevattende preparaten is ontwikkeling van remmers voornamelijk waargenomen bij voorheen onbehandelde hemofiliepatiënten (Previously Untreated Patients, PUP's). Tijdens klinische trials ontwikkelden negen van de zestig (15 %) PUP's en MTP's (Minimally Treated Patients) die met KOGENATE Bayer werden behandeld remmers. Patiënten dienen zorgvuldig met behulp van de daartoe geëigende klinische waarnemingen en laboratoriumtesten op het ontwikkelen van remmers te worden gecontroleerd. Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiters tegen het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn. Toch bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen, bijv. het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn, bij bepaalde gepredisponerde patiënten. **Dosering:** Eén IE KOGENATE Bayer per kg lichaamsgewicht doet de factor VIII activiteit 1,5%-2,5% stijgen. Benodigde aantal IE = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging factor VIII activiteit (%) x 0,5. **Bewaring:** KOGENATE Bayer kan gedurende een aaneengesloten periode van max. 2 maanden bij kamertemperatuur (<25°C) worden bewaard. In dat geval vervalt KOGENATE Bayer aan het eind van deze periode van 2 maanden, mits de op de verpakking vermelde uiterste vervaldatum nog niet is verstreken. **Uitsluitend Recept.** Volledige vergoeding, voor prijzen zie Z-index. Voor uitvoerige informatie over het geneesmiddel kunt u contact opnemen met: Bayer B.V., HealthCare, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, Tel.: (0297) 290 666. Juni 2004.

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken MabThera®

**Samenstelling:** MabThera bevat als werkzaam bestanddeel rituximab, een chimerisch muis/humaan monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CD20, voorkomend op pre-B en volwassen B-cellen. MabThera wordt geleverd in flacons met concentraat voor oplossing voor infusie met 100 mg rituximab in 10 ml, of 500 mg rituximab in 50 ml (10 mg/ml). Initiele infusiesnelheid bedraagt 50 mg/uur (eerste infusie) of 100 mg/uur en kan stapsgewijs worden verhoogd tot een maximum van 400 mg/uur. Herbehandeling is mogelijk.

**Indicaties:** Stadium III/IV folliculair lymfoom, chemoresistent of tweede of volgend recidief. Nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met CVP (R-CVP). In combinatie met CHOP (R-CHOP): CD20 positief diffuus grootcellig B-cel NHL.

**Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het product of voor murine eiwitten.

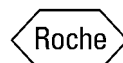
**Dosering en wijze van toediening:** Premedicatie in de vorm van een pijnstiller, een antihistaminicum en eventueel een corticosteroid moet voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. **Monotherapie:** 375 mg/m<sup>2</sup> toegediend door middel van een i.v. infusie eenmaal per week gedurende 4 weken. **R-CVP en R-CHOP:** 375 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke kuur, gedurende 8 kuren na toediening van het corticosteroid. Toediening moet plaatsvinden in een ziekenhuisafdeling waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn.

**Waarschuwingen:** Patiënten met een hoge tumorlast of met  $\geq 25 \times 10^9/l$  circulerende tumorcellen hebben een hoger risico op een ernstig 'cytokine release syndrome' en dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens de eerste infusie. Ernstig 'cytokine release syndrome' treedt op binnen 1 à 2 uur na het begin van de eerste infusie en kan samengaan met tumorlysis-syndroom. Anafylactische en andere overgevoelighedsreacties kunnen optreden binnen minuten na het begin van de infusie. Hypotensie kan optreden tijdens de infusie. Patiënten met een cardiale aandoening en/of cardiotoxische chemotherapie in de anamnese dienen nauwgezet gevolgd te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een laag aantal neutrofielen en/of bloedplaatjes. De veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve contraceptie toe te passen tijdens en 12 maanden na de therapie. Niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven.

**Bijwerkingen:** Infusiegerelateerde bijwerkingen bestaande uit o.a. koorts, rillingen, rigor, bronchospasmen, hypotensie, misselijkheid, angio-oedeem, urticaria/exantheem, vermoeidheid, hoofdpijn, keelirritatie, rhinitis, braken en tumorpijn zijn voornamelijk waargenomen tijdens de eerste infusie. Hematologische bijwerkingen zijn gewoonlijk matig en reversibel. Er is een toegenomen incidentie van graad 3-4 bijwerkingen bij patiënten met een hoge tumorlast. Bij patiënten met ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen en patiënten met toxische epidermale necrolyse is fatale afloop zelden, respectievelijk zeer zelden gemeld. R-CVP geeft in vergelijking met CVP een verhoging ( $\geq 2\%$ ) in graad 3-4 vermoeidheid en neutropenie. R-CHOP geeft in vergelijking met CHOP een verhoging ( $\geq 2\%$ ) in graad 3-4 (acute) bronchitis, Herpes Zoster, sinusitis, dyspnoe, rillingen, hypertensie en boezemfibrilleren.

**Afleverstatus:** U.R. (08/2004)

Uitgebreide productinformatie is op verzoek beschikbaar bij Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN. Telefoon: 0348-438062 E-mail: info@roche.nl



**MABTHERA**<sup>®</sup>  
R I T U X I M A B  
REBUILDING LIVES