

# HOVON 109:

de effectiviteit en veiligheid van eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie met chloorambucil, rituximab en lenalidomide bij oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit; een fase I/II-studie

## HOVON 109:

efficacy and safety of first-line therapy with chlorambucil, rituximab and lenalidomide in elderly patients and young frail patients with chronic lymphocytic leukemia; a phase I/II trial

A.P. Kater, M.E.D. Chamuleau, W. Posthuma, M.R. Schipperus, M. Spiering en M.H. van Oers

### Samenvatting

Voor oudere ( $\geq 65$  jaar) en kwetsbare onbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) en behandelindicatie is sinds jaren monotherapie chloorambucil de behandeling van keuze. Dit in tegenstelling tot jongere en fitte patiënten bij wie de behandelmogelijkheden de laatste jaren sterk zijn veranderd, met als gevolg langdurige progressievrije overleving en mogelijk verbeterde totale overleving. Meerdere studies hebben echter aangetoond dat deze behandelregimes, bestaande uit combinatie-immunochemotherapie, bij oudere en kwetsbare patiënten tot sterk verhoogde toxiciteit leidt. Ondanks duidelijke voordelen van chloorambucil voor deze patiëntengroep is het als monotherapie niet zeer effectief. Hoewel combinatietherapie met rituximab een verbetering op de totale respons laat zien, zijn complete remissies zeer zeldzaam, wat resulteert in een progressievrije overleving van minder dan 2 jaar. Voor de grote groep oudere en kwetsbare CLL-patiënten is duidelijke verbetering van behandelmogelijkheden nodig.

In de HOVON 109-studie wordt een combinatie van chloorambucil, rituximab en lenalidomide getest met als hypothese dat deze combinatie van 3 middelen een verdere verbetering van de respons induceert met als gevolg een verlengde progressievrije overleving.

*(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:197-201)*

### Summary

For elderly ( $\geq 65$  years) and frail untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), treatment with chlorambucil monotherapy remains the treatment of choice. In contrast, treatment options for younger and fit patients have changed dramatically in recent years, resulting in prolonged progression free survival and possibly improved overall survival. Several studies have shown that in elderly and frail patients such treatment regimens, consisting of combination immuno-chemotherapy, leads to unacceptable toxicity. Despite clear advantages of chlorambucil for this patient group, it is not very effective as monotherapy. Although combination therapy with rituximab improves the overall response rate, complete remissions are very rare and as a consequence progression-free survival is less than 2 years. Therefore, novel improved treatment options are highly needed for the large group of older and frail CLL patients. In the HOVON 109 study, combination therapy of chlorambucil, rituximab and lenalidomide will be tested with the hypothesis that this combination of 3 different classes of drugs will improve the response and, as a consequence, lead to prolonged progression-free survival.

**Auteurs:** dhr. dr. A.P. Kater, hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. M.E.D. Chamuleau, hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. dr. W. Posthuma, hematoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, dhr. dr. M.R. Schipperus, hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, mw. M. Spiering, hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, dhr. prof. dr. M.H. van Oers, hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.P. Kater, hematoloog, afdeling Hematologie, F4-224, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: a.p.kater@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de HOVON 109-studie wordt financieel ondersteund door Celgene BV en Roche.

**Trefwoorden:** chronische lymfatische leukemie, chloorambucil, lenalidomide, rituximab

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, chlorambucil, lenalidomide, rituximab

## Inleiding

De prevalentie van chronische lymfatische leukemie (CLL) is sterk gerelateerd aan leeftijd. De mediane leeftijd ten tijde van de diagnose is 65 jaar en de incidentie bij personen ouder dan 75 jaar is respectievelijk 19 en 36 per 100.000 voor vrouwen en mannen.<sup>1</sup> Vaak zijn patiënten asymptomatisch bij diagnose en kan het een aantal jaren duren voordat behandeling noodzakelijk wordt. Op het moment dat een behandeling wordt gestart, is de meerderheid van de patiënten dan ook ouder dan 70 jaar. Leeftijd is een belangrijke factor die invloed heeft op de keuze van de behandeling. Verscheidene studies hebben aangetoond dat voor de grote groep veelal minder fitte, oudere patiënten, fludarabine (of andere purineanaloga) bevattende chemotherapie tot sterk verhoogde toxiciteit leidt.<sup>2-5</sup> In een gerandomiseerde studie van de Duitse CLL-werkgroep werd aangetoond dat bij patiënten >65 jaar de totale overleving met fludarabinemonotherapie inferieur is aan die met chloorambucil.<sup>6</sup> Tot op heden wordt monotherapie chloorambucil dan ook nog steeds op grote schaal gebruikt als eerstelijnsbehandeling bij deze patiëntengroep. Ondanks duidelijke voordelen van chloorambucil bij oudere en meer kwetsbare patiënten (zoals een lage toxiciteit en orale toediening) is het als monotherapie niet zeer effectief. In de meeste studies bedroegen de totale responspercentages ('overall response rate'; ORR) met chloorambucil ongeveer 50% (31-72%), waren er nauwelijks complete remissies (CR) en werd een progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS) bereikt van minder dan 1,5 jaar (8,3-20 maanden).<sup>7-9</sup> Er zijn studies gaande naar de waarde van het combineren van rituximab of ofatumumab met chloorambucil. Hillmen en collega's presenteerden tijdens de bijeenkomst van de 'American Society of Hematology' (ASH) in 2010 de resultaten van een fase II-studie bij 100 niet eerder behandelde patiënten met de combinatie van chloorambucil (10 mg/m<sup>2</sup> per dag, 7 dagen; 1 x per 4 weken) plus rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> 1 x per maand). Zij vonden een ORR van 82%, waarvan 9% CR, en een PFS van 23,5 maanden.<sup>10</sup> Hoewel dit wat beter lijkt dan de resultaten in de chloorambucil-groep van de Engelse gerandomiseerde studie naar chloorambucil versus fludarabine versus fludarabine in combinatie met cyclofosfamide (ORR 66%, CR 6%, PFS van 20 maanden), mogen beide studies natuurlijk niet direct met elkaar worden vergeleken.<sup>11</sup> Hoewel combinatie

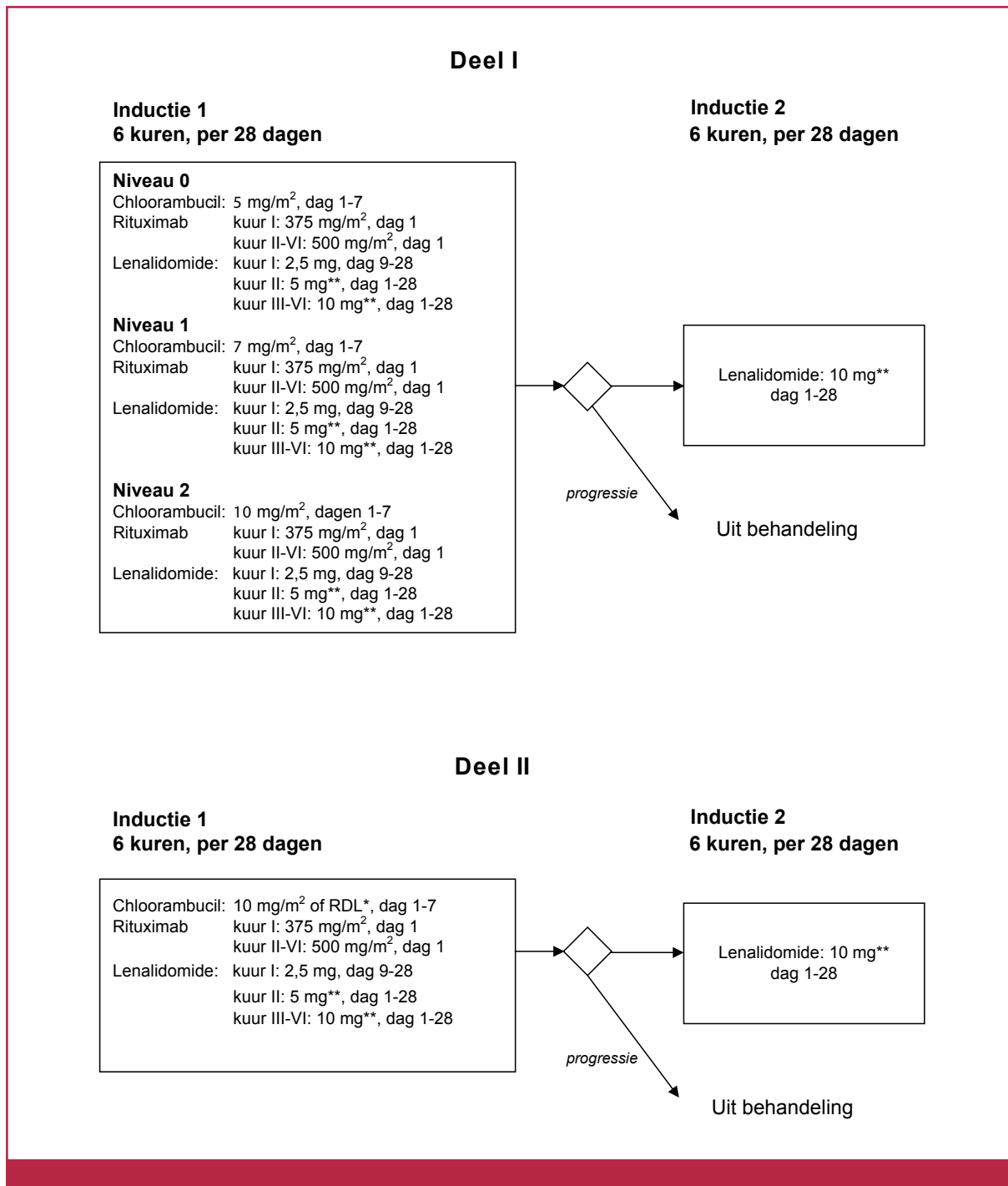
van chloorambucil met rituximab dus een waardevolle bijdrage kan leveren in de behandeling van oudere patiënten met CLL, is duidelijke verbetering van de resultaten nodig.

In de HOVON 109-studie wordt een combinatie van chloorambucil, rituximab en lenalidomide getest met als hypothese dat deze combinatie van 3 middelen een verdere verbetering van de respons induceert met als gevolg een verlengde PFS.

## Therapie gericht op het micromilieu

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat de overleving van CLL-cellen sterk wordt bepaald door de interactie met het micromilieu in de lymfeklier en milt. Deze organen worden beschouwd als proliferatiecentra, vanwaar de CLL-cellen migreren naar de circulatie. Door interactie met andere cellen, zoals T-cellen, dendritische cellen en 'nurse-like'-cellen, worden in deze organen genen in de leukemische cellen geïnduceerd die spontane apoptose en chemosensitiviteit onderdrukken (zie referentie 12 voor overzichtsartikel). Het is dus theoretisch van therapeutische waarde om een (combinatie)therapie te kiezen die niet alleen een cytotoxisch effect heeft op circulerende CLL-cellen, maar ook het micromilieu in de lymfeklier dusdanig beïnvloedt dat het niet langer de proliferatie en overleving van CLL-cellen ondersteunt. Lenalidomide is een middel met diverse werkingsmechanismen. Het beïnvloedt de regulatie van cytokines in het micromilieu en signalering via de 'vascular endothelial growth factor', stimuleert T- en NK-cellen, zorgt voor versterkte expressie, opregulatie van costimulatoire moleculen op CLL-cellen en herstelt de synapsvorming tussen CLL-cellen en NK- en T-cellen.<sup>13-16</sup> Lenalidomide is niet alleen klinisch effectief als monotherapie bij patiënten met een recidief CLL, maar ook als behandeling in de eerste lijn.<sup>17-19</sup> Naast myelosuppressie zijn de meest opmerkelijke bijwerkingen van lenalidomidebehandeling bij patiënten met CLL het optreden van het tumorlysisyndroom en tumor-'flare'-reacties.

In-vitrostudies hebben aangetoond dat lenalidomide synergistisch werkt in combinatie met rituximab via het versterken van de 'antibody-dependent cellular cytotoxicity' (ADCC).<sup>20</sup> Ook in de klinische setting is er een meerwaarde van het combineren van deze middelen; patiënten die niet reageerden op lenalidomidemonotherapie reageerden wel wanneer rituximab



**Figuur 1.** Studieopzet HOVON 109. \* 'Recommended dose level' (RDL): het aanbevolen dosisniveau zal in deel I worden bepaald. \*\* Dosisvermindering van lenalidomide in geval van bijwerkingen volgens paragraaf 9.2.2.

aan de behandeling werd toegevoegd.<sup>21,22</sup> Zoals al eerder besproken, is er ook een klinische meerwaarde van de combinatie van chloorambucil en rituximab.<sup>10</sup> Het combineren van chloorambucil met zowel rituximab als lenalidomide zou mogelijk voor een verdere verbetering van de behandeling van oudere en zwakkere patiënten met CLL kunnen zorgen.

### Studieopzet

Het betreft hier een nationaal prospectief, multicentrum, open label, fase I/II-onderzoek (zie *Figuur 1*). In het fase I-gedeelte (waaraan 12 patiënten zullen meedoen) zal de dosislimiterende toxiciteit (DLT) en het aanbevolen dosisniveau ('recommended dose level'; RDL) van chloorambucil in combinatie met

rituximab en lenalidomide worden vastgesteld. Deze zal worden gebruikt als dosering voor het fase II-deel. In het fase II-onderzoek, uitgevoerd bij 50 patiënten, is het doel het vaststellen van de effectiviteit en toxiciteit van de combinatie van de 3 middelen. Het primaire eindpunt is het responspercentage na een maximum van 12 cycli. De secundaire eindpunten zijn onder andere de toxiciteit van de behandeling, de PFS, de gebeurtenisvrije overleving en de algemene overleving van de patiënten in de studie.

### In- en exclusiecriteria

De belangrijkste inclusiecriteria zijn patiënten met onbehandelde symptomatische CLL die 65 jaar of ouder zijn of jonger dan 65 jaar met een 'cumulative illness rating scale'-score van ten minste 7. De 'World Health Organization performance status' van de patiënt dient  $\leq 2$  te zijn. Verder dienen de laboratoriumwaarden van de patiënt aan de volgende criteria te voldoen: neutrofielen  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , bloedplaatjes  $\geq 30 \times 10^9/l$ , creatinineklaring  $\geq 60$  ml/min, bilirubine  $\leq 25 \mu\text{mol/l}$ , antistreptolysin-titer en alanineaminotransferase  $\leq 2$  x ULN.

### Behandeling (zie Figuur 1)

Patiënten krijgen 6 cycli chloorambucil, rituximab en lenalidomide. Een cyclus duurt 28 dagen. De behandeling in het fase I-gedeelte bestaat uit de combinatie chloorambucil 5, 7, of 10 mg/m<sup>2</sup> oraal op dag 1 t/m 7, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> intraveneus (i.v.) op dag 1 van cyclus 1 en 500 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van cycli 2 t/m 6, en lenalidomide 2,5 mg oraal dag 9 t/m 28 van cyclus 1, 5 mg op dag 9 t/m 28 van cyclus 2, en 10 mg op dag 9 t/m 28 van cycli 3 t/m 6 met dosisreductie in het geval van toxiciteit. Na 6 cycli van de combinatie zullen de patiënten met ten minste stabiele ziekte doorgaan naar het tweede deel van de inductiefase, waarin 6 cycli met lenalidomide 10 mg op dag 1 t/m 28 worden gegeven.

In het fase II-gedeelte krijgen patiënten de doseringen van chloorambucil, rituximab en lenalidomide die in het fase I-gedeelte haalbaar bleken, de zogenoemde 'recommended dose level', waarna bij stabiele ziekte na 6 cycli een onderhoudsfase is met 10 mg lenalidomide op dag 1 t/m 28 gedurende 6 cycli. Het studieprotocol bevat een uitgebreide handleiding voor dosisaanpassingen. Evaluatie van de respons volgens

de 'International Workshop on CLL' (IWCLL)-criteria vindt plaats na 3 en 6 cycli, en aan het eind van de gehele behandeling.<sup>23</sup>

Als ondersteunende behandeling krijgen alle patiënten tromboseprofylaxe gedurende cycli 1 t/m 6, waarvoor een lage dosis aspirine (100 mg/dag) wordt aanbevolen. Daarnaast dienen patiënten prednison (25 mg i.v.), clemastine (2 mg i.v. of p.o.) en acetaminofen (1.000 mg p.o.) te ontvangen, afhankelijk van het lokale beleid voorafgaand aan elke dosis rituximab. Vanwege het feit dat er een tumorlyssyndroom kan optreden, moeten er voorzorgsmaatregelen worden genomen: patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn enkele dagen voor aanvang van de eerste lenalidomidedosis. Daarnaast moet allopurinol (300 mg p.o.) ten minste gedurende dag 1 t/m 21 van de eerste cyclus worden ingenomen. Bij patiënten met neutropenie ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ) moeten G-CSF en antibiotica worden gebruikt ter voorkoming van neutropene koorts en dosisreducties.

### Translationeel onderzoek

Binnen de HOVON 109-studie is een aantal biologische studies gepland. Er wordt onderzocht wat het effect is van de combinatie van chloorambucil, rituximab en lenalidomide op T-cel-subsets in perifeer bloed en (bij een kleine selectiegroep patiënten) in lymfeklieraspiraten. Verder wordt de impact van lenalidomide op de regulatie van apoptose onderzocht door middel van genexpressieprofielering.

### Stand van zaken

De HOVON 109-studie is inmiddels goedgekeurd door de centraal toetsende medisch ethische commissie van het Academisch Medisch Centrum. Het VU medisch centrum en het Meander Medisch Centrum zijn tevens geopend voor inclusie. Daarnaast ligt de studie ter beoordeling van lokale uitvoerbaarheid bij andere Nederlandse centra. De eerste 2 patiënten worden al behandeld binnen de studie.

### Referenties

1. Van den Broek EC, Kater AP, Van de Schans SA, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012;48(6):889-95.
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to

- fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
3. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92:1165-71.
  4. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Med Sci Monit* 2005;11:171-9.
  5. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1947-50.
  6. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-91.
  7. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-7.
  8. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-23.
  9. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results of an international phase III study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:2043.
  10. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116:697.
  11. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-9.
  12. Burger JA. Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book* 2011;2011:96-103.
  13. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis* 1999;58:1107-13.
  14. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest* 2008;118:2427-37.
  15. Aue G, Njuguna N, Tian X, et al. Lenalidomide-induced upregulation of CD80 on tumor cells correlates with T-cell activation, the rapid onset of a cytokine release syndrome and leukemic cell clearance in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2009;94:1266-73.
  16. Herman SE, Lapalombella R, Gordon AL, et al. The role of phosphatidylinositol 3-kinase- $\delta$  in the immunomodulatory effects of lenalidomide in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;117:4323-7.
  17. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:3489-98.
  18. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-9.
  19. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-7.
  20. Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:4650-7.
  21. Badoux XC, Keating MJ, O'Brien S, et al. Final analysis of a phase 2 study of lenalidomide and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011; 118:980.
  22. James DF, Brown JR, Werner L, et al. Lenalidomide and rituximab for the initial treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). A multicenter study of the CLL Research Consortium. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:291.
  23. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

*Ontvangen 18 mei 2012, geaccepteerd 6 juni 2012.*