

HOVON 75: een nieuwe studie voor patiënten jonger dan 65 jaar met mantelcellymfoom

Auteur M.B. van 't Veer

Trefwoorden bortezomib, HOVON 45, HOVON 75, mantelcellymfoom, R-CHOP

(Ned Tijdschr Hematol 2006;3:227-9)

Inleiding

Het is alweer enige tijd geleden dat de HOVON 45-studie is gesloten. Dit was een studie voor patiënten jonger dan 65 jaar met een uitgebreid (stadium II-IV) mantelcellymfoom (MCL). Tot dan toe was de behandeling van MCL, zoals die van de andere maligne lymfomen met een 'intermediaire maligniteitsgraad', gebaseerd op alleen CHOP-kuren. Uit verschillende studies bleek echter dat de behandeling met CHOP niet succesvol was bij MCL. Het remissiepercentage was kleiner dan 50%, de remissieduur korter dan 1 jaar en de mediane overleving nog geen 4 jaar.

In de HOVON 45-studie werden 3 nieuwe ontwikkelingen samengebracht. Ten eerste de toevoeging van rituximab, dat als monotherapie bij MCL een responspercentage toonde van ongeveer 40%.¹ Ten tweede hogedosischemotherapie (BEAM-kuur: carmustine, cytarabine, etoposide en melfalan) met autologe stamceltransplantatie, omdat uit een (overigens kleine) studie bleek dat dit betere resultaten gaf dan conventionele chemotherapie alleen.² Ten derde de toevoeging van een hoge dosis cytarabine. Dit laatste is gebaseerd op een studie met een soort ALL-behandeling (hyperCVAD-kuur; rituximab met cyclofosfamide, vincristine, adriamycine en dexamethason) bij MCL-patiënten.³ Een voorlopige analyse van HOVON 45, waarbij de resultaten van 83 patiënten zijn geëvalueerd, toont aan dat deze intensivering van de therapie niet zonder succes is geweest. Bij 68% van de patiënten werd een complete remissie (CR) bereikt. Na 2 jaar was de 'failure-free survival' 67% en de overleving 81%.

Nieuwe elementen van HOVON 75

De resultaten van de HOVON 45-studie lijken ontmoedigend. Er is echter ook reden tot terughoudend-

heid bij het zien van de getallen. De observatieduur is kort en het is nog niet zeker of het krijgen van een CR met deze therapie, zoals nu is bereikt bij het merendeel van de patiënten, tot genezing leidt.

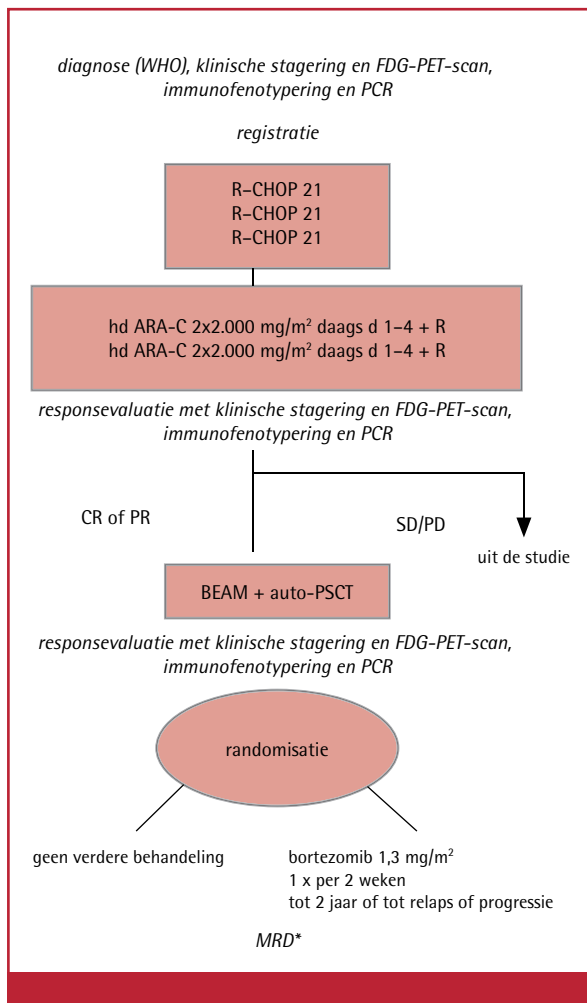
Patiënten met een minder dan partiële respons na 3 rituximab-CHOP-kuren werden in de HOVON 45-studie uitgesloten van verdere deelname aan de studie. Zoals in de inleiding al is genoemd, bleek dat behandeling met alleen CHOP bij MCL niet succesvol was. In de nieuwe studie moest dit criterium dan ook vervallen. Daarnaast moest de remissie-inductie met andere middelen worden versterkt. Om die reden werd besloten een tweede kuur met een hoge dosis cytarabine toe te voegen. Dit werd mede gedaan naar aanleiding van studies in Amerika en Scandinavië.⁴

De eigenlijke onderzoeksvraag van de nieuwe studie, HOVON 75, ligt echter bij de derde verandering ten opzichte van de HOVON 45-studie: de vraag of onderhoudsbehandeling met bortezomib een verlenging geeft van de remissieduur en mogelijk van de overleving. Bortezomib blijkt bij 40% van de MCL-patiënten werkzaam te zijn.⁵ Het werkt ook additief wanneer het samen met chemotherapie wordt gegeven. De werking ervan als onderhoudsbehandeling bij MCL is niet bekend.

In de HOVON 75-studie is de inductiebehandeling voor alle deelnemende patiënten hetzelfde. De onderhoudsvraag wordt gerandomiseerd uitgevoerd met als 'standaard' geen onderhoudsbehandeling. Het behandelingschema van HOVON 75 is weergegeven in *Figuur 1* op pagina 228.

Monitoring

Er zijn echter nog andere veranderingen ten opzichte van HOVON 45. MCL is een maligne lymfoom dat heterogeen is in zijn klinische beloop.



Figuur 1. Het behandelingschema van de HOVON 75-studie voor patiënten jonger dan 65 jaar met mantelcellymfoom. MRD*='minimal residual disease', monitoring met FDG-PET-scan, immunofenotypering en PCR na 3, 9, 12, 18 en 24 maanden. R-CHOP=rituximab-CHOP, hd ARA-C= een hoge dosis ARA-C oftewel cytarabine, CR=complete remissie, PR=partiële remissie, SD='stable disease', PD='progressive disease', BEAM=carmustine, ARA-C, etoposide en melfalan, PSCT=perifere stamceltransplantatie.

Elke arts kent in zijn praktijk MCL-patiënten, bij wie het ziektepatroon niet sterk verschilt van dat van een CLL. Tegelijkertijd zijn patiënten met een sterk progressief beloop en slechts kortdurende reacties op de ingestelde therapieën, geen uitzondering. Gestandaardiseerde prognostische (klinische of biologische) factoren zijn bij MCL nog niet bekend. Een nieuw onderdeel van HOVON 75 is daarom de responsmonitoring.

Mogelijk is de mate van respons tijdens de inductie- of onderhoudsbehandeling een indicatie voor de prognose. Deze responsmonitoring vindt plaats

door FDG-PET-scanning en door immunofenotypering en moleculair-diagnostisch onderzoek van bloed en beenmerg. Van de betekenis van de PET-scan bij MCL voor staging en responsevaluatie is weinig bekend. De PET-scan lijkt echter veelbelovend, omdat MCL bij diagnose bijna altijd positief is. Men kan enige bedenkingen hebben over de prognostische waarde van bloed- en beenmergonderzoek door middel van immunofenotypering en PCR bij patiënten die ook met rituximab worden behandeld. Het is niet denkbeeldig dat men juist in deze compartimenten negatieve resultaten krijgt, terwijl nodale localisaties persisteren. Hierover is ook bij MCL nog weinig bekend. In het protocol wordt geadviseerd het materiaal te bewaren voor analyse achteraf. In *Figuur 1* is ook aangegeven op welke momenten de monitoring plaatsvindt.

Duur van de studie

Het plan is om in deze fase II-studie 70 patiënten te behandelen. De studie is goedgekeurd in september 2006. Met 25 patiënten per jaar zal de inclusieduur ongeveer 3 jaar bedragen. Een antwoord op de onderzoeksvraag over het nut van een onderhoudsbehandeling met bortezomib kan begrijpelijkerwijs pas na ongeveer 5 jaar worden verkregen. De te verwachten resultaten van alleen al de inductiebehandeling (zie de HOVON 45-studie) zijn evenwel een sterke aansporing om de jongere MCL-patiënt waar mogelijk in studieverband te behandelen.

Referenties

- 1 Ghilmini M, Schmitz SF, Burki K, Pichert G, Betticher DC, Stupp R, et al. The effect of rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2000;11:123-6.
- 2 Dreyling MH, Lenz G, Schiegnitz E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-84.
- 3 Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-9.

4. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A, et al. Nordic mantle cell lymphoma (MCL) project: prolonged follow-up of 86 patients treated with BEAM/BEAC plus PBSCT confirms that addition of highdose ara-c and rituximab to CHOP induction plus in-vivo purging with rituximab increases clinical and molecular response rates, PCR-neg. grafts, failure-free, relapse-free and overall survival [abstract]. *Blood* 2004;104:6A.

5. O'Connor OA, Wright J, Moskowik C, Muzzy J, MacGregor-Cortelli B, Stubblefield M, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:676-84.

Ontvangen 26 september 2006, geaccepteerd 29 september 2006.

Correspondentieadres

Dr. M.B. van 't Veer, internist-hematoloog

Erasmus MC

Locatie Daniël den Hoed Kliniek

Afdeling Hematologie

Groene Hilledijk 301

3075 EA Rotterdam

E-mailadres: m.vantveer@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Janssen-Cilag BV stelt voor deze studie bortezomib (Velcade®) ter beschikking.

Verkorte productinformatie MabCampath®

Samenstelling Een flacon bevat 30 mg alemtuzumab (30 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie). **Indicaties** MabCampath® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabinefosfaat geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt. **Dosering en wijze van toediening** Alle doses dienen te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 2 uur. Tijdens de eerste behandeling dient MabCampath® te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3 (zie voor details over dosisscalatie de SmPC). Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week tot een maximum van 12 weken. **Premedicatie** Analgeticum en antihistaminicum moeten voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. Er wordt aangeraden om tijdens de dosisherhoging voor elke MabCampath-infusie 100-200 mg hydrocortison (of equivalent) te geven. **Contra-indicaties** Hypersensitiviteit of anafylactische reacties op muriene proteïnen of op een van de hulpstoffen. Bij patiënten met actieve systemische infecties, besmetting met HIV, actieve secundaire maligne tumoren en bij zwangerschap en borstvoeding. **Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgsmaatregelen bij gebruik** Wanneer langer dan 7 dagen wordt gestopt met de behandeling, dient herbehandeling wederom te starten met een dosisscalatie. **Infectieprofylaxe** Tijdens de behandeling dienen patiënten antibiotica (co-trimoxazol) en antivirale middelen (vb valacyclovir) toegediend te krijgen en te continueren na de behandeling tot CD4+ > 0,2 x 10⁶/l. Indien CD4+-tellingen niet verkrijgbaar zijn, moet men de infectieprofylaxe nog 4 maanden continueren. Bij patiënten die MabCampath® hebben gekregen heeft zich hypotensie van voorbijgaande aard voorgedaan. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die anti-hypertensiva ontvangen. Bloedproducten dienen bestraald te worden in verband met het potentieel voor transfusie-geassocieerde GVHD. **Bijwerkingen** **Infusie-gerelateerde reacties** Zeer frequent (> 10%) gemelde reacties waren koorts, rigors, misselijkheid, braken, hypotensie, vermoeidheid, uitslag, urticaria, dyspneu, hoofdpijn, pruritus en diarree (vnl. Graad 1-2). Ernstige reacties gerelateerd aan een "cytokine release syndrome" waaronder bronchospasme, syncope, pulmonale infiltraten, ARDS en myocardinfarct hebben zich voorgedaan met in met zeldzame gevallen een fatale afloop. Acute infusiegerelateerde reacties komen voornamelijk voor tijdens de eerste behandelingsweek. In zeldzame gevallen heeft zich een tumorlysisyndroom of een intracraniale hemorragie voorgedaan. **Infecties** Ernstige infecties (graad 3 of 4) zijn zeer frequent (>10%) gemeld waaronder herpes simplex en pneumonie. Opportunistische infecties waaronder Pneumocystis carinii pneumonie (PCP), cytomegalovirus (CMV), Aspergillus pneumonie en herpes zoster doen zich frequent voor (>1-10%). **Hematologische reacties** Frequent (>1-10%) zijn ernstige bloedingreacties en pancytopenie gemeld. ALHA en auto-immuun thrombocytopenie zijn in zeldzame gevallen opgetreden met fatale afloop. **Handelsvorm** Doos met 3 flacons van 2 ml met een inhoud van 1 ml kleurloos concentraat. **Registratienummer** EU/1/01/193/002. **Naam en adres registratiehouder** Schering Nederland B.V., Postbus 116, 1380 AC Weesp - tel. (0294) 46 24 24. **Datum van goedkeuring/herziening van deze tekst** 16 augustus 2005. **Afleveringsstatus** UR. **Stand van informatie** april 2006. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

www.schering.nl

References:

- 1) Keating MJ et al. *Blood* 2002; 99: 3554-61
- 2) SmPC MabCampath®, Schering Nederland BV

SCHERING
Oncology
making medicine work

MABCAMPATH®
alemtuzumab

U-1144-NL 04/06

 Bayer HealthCare

KOGENATE® Bayer
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)
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 geïndiceerd 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/jek, lokale reacties op de plaats van injectie, overgevoeligheidsreacties, 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 hemofiliëpatiënten (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 antilichaamtiter 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) 280 666. Juni 2004.