

# HOVON 100: fase II/III-studie naar de tolerantie en de effectiviteit van toevoeging van clofarabine aan de standaardbehandeling voor patiënten met acute lymfatische leukemie

**Auteurs** A.W. Rijneveld, S.M.G.J. Daenen en J.J. Cornelissen

**Trefwoorden** acute leukemie, acute lymfatische leukemie, clofarabine, HOVON

(*Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:228-30)

## Inleiding

De huidige inductiebehandeling van patiënten met een acute lymfatische leukemie (ALL) is gebaseerd op een intensieve combinatie chemotherapie. Met deze behandeling wordt bij >80% van de volwassen patiënten een complete remissie bereikt.<sup>1</sup>

Verschillende parameters blijken geassocieerd met de kans op het bereiken van een complete remissie en tevens met de duur van deze remissie. In het algemeen wordt de risicogroep (standaard en hoogrisicogroep) bepaald door het leukocytenaantal, de tijd tot de complete remissie en de cytogenetische en moleculaire afwijkingen. De standaardrisicogroep heeft 50% kans te overleven en voor de laagrisicogroep is dit slechts 20%.<sup>2</sup> De hoogrisicogroep is gedefinieerd zoals weergegeven in *Tabel 1*.<sup>3</sup> De behandeling van ALL behoeft evident verbetering, zoals blijkt uit het bovenstaande.

## Clofarabine

Clofarabine is een tweede generatie purinenucleoside-analoog. Het is een hybride molecuul tussen fludarabine en cladribine. Het is in de Verenigde Staten goedgekeurd door de Food and Drug Association in december 2004 voor de behandeling van kinderen met een recidief of een refractaire ALL. De meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit gastro-intestinale klachten, palmoplantaire erythrocytosesthesie en hoofdpijn. Leverenzymstoornissen en nierfunctiestoornissen komen frequent voor, maar zijn vaak volledig reversibel. Faderl et al. beschrijven 32 volwassen

patiënten met een recidief of refractaire AML of ALL behandeld met clofarabine 15-40 mg/m<sup>2</sup> op dag 2-5 en cytarabine 1 g/m<sup>2</sup> op dag 1-5.<sup>4</sup> De algehele respons was 38%, waarvan 22% een complete remissie bereikte. De combinatiebehandeling leidde niet tot meer toxiciteit.

## Studieopzet en behandeling

De HOVON 100-studie vergelijkt de uitkomsten van behandeling met toevoeging van clofarabine aan de prefase en de consolidatiefase met behandeling zonder deze toevoeging voor alle volwassen patiënten met een ALL (zie *Figuur 1*).

De studie start als een gerandomiseerde fase II-studie om vast te stellen of de toevoeging van clofarabine aan standaard chemotherapie (prefase en consolidatiefase) veilig is. De dosering zal, indien die veilig blijkt te zijn, opgehoogd worden van 20 mg/m<sup>2</sup> naar 30 mg/m<sup>2</sup>. Indien de dosering van 20 mg/m<sup>2</sup> niet haalbaar is, zal die gereduceerd worden tot 15 mg/m<sup>2</sup>. Daarna wordt het een fase III-studie met de optimale dosering clofarabine. De behandelingsschema's verschillen voor patiënten ≤ en >40 jaar. De behandeling voor jongeren (≤40 jaar) is gebaseerd op het HOVON 70-protocol, dat weer is gebaseerd op het kinder-ALL-protocol (FRALLE). De behandeling van volwassen patiënten met ALL >40 jaar is volgens het HOVON 71-protocol met enkele wijzigingen gezien de eerder gevonden toxiciteit.

De asparaginase in deze studie betreft gepegyleerd asparaginase (PEG-ASP). Een eerdere publicatie beschreef dat PEG-ASP veilig is in combinatie met intensieve chemotherapie in volwassenen met ALL,

**Tabel 1. Definitie hoogrisicogroep bij volwassen patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL).<sup>3</sup>**

Ongunstig karyotype: t(9;22), t(4;11) en andere 11q23-afwijkingen, hypodiploidie, complexe afwijkingen (≥5) exclusief hyperdiploidie.

Geen complete remissie na prefase en eerste inductiekuur.

Hoog leukocytenaantal bij diagnose (>30 x 10<sup>9</sup>/l in B-ALL, >100 x 10<sup>9</sup>/l in T-ALL).

dat er een vergelijkbare of zelfs betere asparaginase-depletie is als met niet-gepegyleerd asparaginase, dat de uitkomsten verbeterden en dat er minder toxiciteit was.<sup>5</sup>

### Doelstellingen

De studie heeft de volgende doelstellingen:

- Tolerantie en veiligheid vaststellen van clofarabine toegevoegd aan de prefase en de consolidatiekuur.
- Vergelijken van de relapsevrije, progressievrije en mediane overleving met en zonder clofarabine-toevoeging.
- Vergelijken van de moleculaire respons van de ALL door middel van patiëntspecifieke immuunglobuline (Ig)-/T-celreceptor (TCR)-genherschikkingen met en zonder clofarabine-toevoeging.

### Ondersteunende maatregelen

Adequate infectieprofylaxe is belangrijk, met name door de hoge dosis corticosteroiden die beide protocollen (≤ en >40 jaar) bevatten. Nieuw is de toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor als de neutrofielen <0,5 x 10<sup>9</sup>/l zijn, totdat het beenmerg hersteld is. Clofarabine is een nucleoside-analoog, en geeft net zoals fludarabine een langdurige lymfopenie. Om transfusiegeassocieerde graft-versus-host-ziekte te voorkomen, dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden tot 1 jaar na toediening.

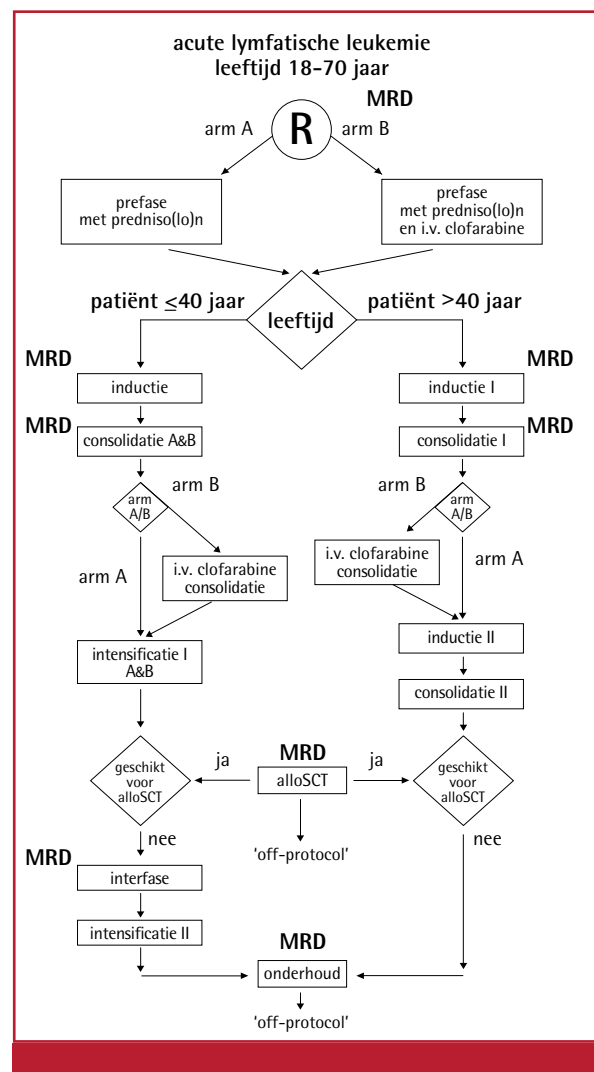
### Inclusie- en exclusiecriteria

In totaal zullen 340 patiënten geïncludeerd worden volgens dit protocol. Het is een multicentrische studie, waarbij ook België, Frankrijk, Zwitserland en Kroatië zullen participeren. De volgende inclusiecriteria zijn van toepassing:

- Leeftijd 18 tot en met 70 jaar.
- Primair onbehandelde B- of T-cel-ALL inclusief t(9;22) of BCR-ABL-positieve ALL.
- Geen ALL met een immuunfenotype met rijpe B-cellen.

### Moleculaire minimale restziekte

Het primaire eindpunt van de studie is de overleving (zoals vermeld onder doelstellingen). Daar het completeremissiepercentage bij volwassen ALL-patiënten met de huidige behandeling >80% is, en het vaststellen van een verschil in overleving jaren duurt, zijn nieuwe parameters om de kwaliteit van de respons te bepalen van belang. Dit kan beoordeeld worden door



**Figuur 1. Studieopzet HOVON 100-studie voor patiënten van 18-65 jaar met een B- of T-cel acute lymfatische leukemie. MRD='minimal residual disease', i.v.=intraveneus, alloSCT=allogene stemceltransplantatie.**

het bepalen van de minimale restziekte ('minimal residual disease'; MRD) door middel van immuunfenotypering, maar bij een ALL kan dit ook door RQ-PCR-analyse van patiëntspecifieke unieke Ig-/TCR-genherschikkingen. Gekoppeld aan deze HOVON 100-studie wordt onderzoek gedaan naar de moleculaire respons en de mogelijk voorspellende waarde hiervan. De tijdstippen waarop de moleculaire MRD moet worden afgenomen staan ook vermeld in *Figuur 1* op pagina 229. Deze monsters dienen door een koerier naar het SKION in Den Haag gebracht te worden, om aldaar verwerkt te worden.

### Contactinformatie

De medisch-ethische commissie in het Erasmus Medisch Centrum heeft de studie bijna goedgekeurd en daarna kan de HOVON 100 geïnitieerd worden in de Nederlandse en Belgische centra. Indien u wilt participeren kunt u zich wenden tot de studievoordieners: Jan Cornelissen, Simon Daenen of Anita Rijnveld (zie correspondentieadres voor de contactgegevens).

### Referenties

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
2. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Wierda W, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer* 2008;113:1933-52.
3. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189-97.
4. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, Huang X, Verstovsek S, Ravandi F, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer* 2008;113:2090-6.

5. Wetzler M, Sandford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007;109:4164-7.

Ontvangen 19 juli 2009, geaccepteerd 23 juli 2009.

## Correspondentieadres

**Mw. dr. A.W. Rijnveld, internist-hematoloog**

Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
Tel.: 010 704 31 23  
E-mailadres: a.rijneveld@erasmusmc.nl

**Dhr. dr. S.M.G.J. Daenen, hemato-oncoloog**

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
Tel.: 050 361 23 54  
E-mailadres: s.m.g.daenen@int.umcg.nl

**Dhr. prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog**

Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
Tel.: 010 704 37 97  
E-mailadres: j.cornelissen@erasmusmc.nl

*Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.