

HOVON 101: een fase III, open label, gerandomiseerde multicentrische studie naar ofatumumab-onderhoudsbehandeling bij patiënten met een recidief chronische lymfatische leukemie die in partiële of complete remissie zijn na re-inductiebehandeling

HOVON 101: a phase III, open label, randomized multicenter trial of ofatumumab maintenance treatment versus no further treatment in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukemia who have responded to induction therapy

Auteur M.H.J. van Oers

Trefwoorden chronische lymfatische leukemie, ofatumumab, onderhoudsbehandeling, recidief

Key words chronic lymphocytic leukemia, maintenance treatment, ofatumumab, relapse

Samenvatting

In dit artikel wordt kort ingegaan op de achtergrond, het doel en de opzet van een nieuwe gerandomiseerde fase III-studie naar de waarde van onderhoudsbehandeling met ofatumumab (een volledig humane monoklonale anti-CD20 antistof) bij patiënten met een recidief chronische lymfatische leukemie die in partiële of complete remissie zijn na re-inductiebehandeling. Het is een internationale studie, met HOVON als leidende groep.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:294-6)

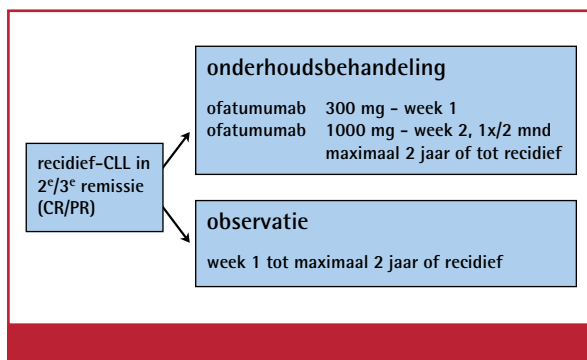
Summary

In the present paper we briefly describe the background, aim and design of a new randomized phase III study on the role of maintenance treatment with ofatumumab (a fully human monoclonal anti-CD20 antibody) in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia in partial or complete remission after re-induction treatment. It is an international study with HOVON as the leading group.

Achtergrond

Hoewel in recente studies bij chronische lymfatische leukemie (CLL) met immunochemotherapie hoge percentages complete (deels zelfs moleculaire) en partiële remissies werden verkregen, zowel in eerste lijn als bij patiënten met een recidief, is er in 2010 nog steeds geen curatieve behandeling voor CLL.^{1,2} Het biologische gedrag van CLL vertoont veel over-

eenkomst met dat van folliculaire non-hodgkinlymfomen (FL). Beide ziekten zijn ongeneeslijk en worden gekarakteriseerd door onvermijdelijke recidieven, waarbij de remissieduur steeds korter wordt. Bij patiënten met een recidief FL heeft onderhoudsbehandeling met rituximab, een chimere monoklonale anti-CD20 antistof, geresulteerd in een aanzienlijke verbetering van zowel progressievrije overleving als



Figuur 1. Stroomdiagram van de HOVON 101-studie: ofatumumab-onderhoudsbehandeling bij recidief chronische lymfatische leukemie (CLL). CR=complete remissie, PR=partiële remissie, mnd=maanden.

totale overleving.³ In gebruikelijke doseringen is rituximab-monotherapie bij CLL niet erg effectief, mogelijk door de relatief lage CD20-expressie op CLL-cellen.⁴ Desalniettemin resulteerde rituximab-consolidatie en -onderhoudsbehandeling in een kleine fase II-studie in een langere remissieduur bij CLL-patiënten met een minimale restziekte en positieve remissie na inductiebehandeling met fludarabine.⁵ Ofatumumab is een volledig humane (immunoglobuline G1-kappa) anti-CD20 antistof, die een ander, dichter bij de celmembranen gelegen, CD20-epitoom herkent dan rituximab. Ofatumumab heeft een hogere affiniteit, een langere dissociatietijd, en hogere complement-afhankelijke cytotoxische activiteit dan rituximab.⁶ In een fase I-dosisescalatiestudie bij patiënten met een recidief-CLL werden 50% partiële remissies verkregen.⁷ Bij 154 CLL-patiënten die, hetzij resistent waren tegen zowel fludarabine als alemtuzumab, hetzij fludarabine-resistent met forse klierpakketten, werden respectievelijk 50% en 44% partiële remissies verkregen.⁸ Bijwerkingen waren in het algemeen mild en bestonden uit koorts, diarree, vermoeidheid, hoesten, neutropenie en anemie. Bovenstaande vormt de rationale voor een studie naar de waarde van ofatumumab-onderhoudsbehandeling bij patiënten met een recidief-CLL.

Doel van de studie

Evalueren van het effect van ofatumumab-onderhoudsbehandeling op de progressievrije overleving van recidief-CLL-patiënten in complete of partiële remissie na re-inductiebehandeling. Voorts het evalueren van veiligheid, bijwerkingen en farmacokinetiek van ofatumumab en de invloed van ofatumumab-

onderhoudsbehandeling op de kwaliteit van leven.

Studieopzet

Het stroomdiagram van de studie wordt getoond in *Figuur 1*. CLL-patiënten in tweede of derde (complete of partiële) remissie na inductiebehandeling worden 1:1 gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met ofatumumab (1.000 mg eenmaal per 2 maanden) en observatie, voor de duur van maximaal 2 jaar of tot recidief. De eerste toediening bestaat uit 2 infusies: 300 mg, 1 week later gevolgd door 1.000 mg.

Bij randomisatie worden patiënten gestratificeerd voor de remissiestatus (complete remissie/partiële remissie) bij start van de onderhoudsbehandeling, aantal eerdere inductiebehandelingen (2 versus 3), en type voorafgaande behandeling (alleen monotherapie met alkylerende middelen, immunochemotherapie of andere behandeling). Belangrijkste exclusiecriteria: resistentie tegen fludarabine (-bevattende) therapie, eerdere onderhoudsbehandeling en eerdere (autologe of allogene) stamceltransplantatie.

Het is een internationale studie waaraan naast de HOVON (als leidende groep) de volgende landen participeren: België, Scandinavië, Tsjechië, Polen, Hongarije, Israël, Frankrijk, Italië, Griekenland, Spanje, Rusland, Canada, Verenigde Staten, Australië, Argentinië en Brazilië. In totaal moeten 532 patiënten geïnccludeerd worden.

Het is voor de firma GlaxoSmithKline een registratiestudie. Dit betekent onder andere dat de benodigde extra onderzoeken (met name CT-scans), zullen worden vergoed. Van belang is wel te melden dat de resultaten van de studie onafhankelijk van GlaxoSmithKline door het HOVON Data Centrum zullen worden geanalyseerd.

Meer informatie kunt u vinden op de HOVON-website: <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziekte/beeld/ccl.html>

Referenties

- Keating MK, O'Brien SO, Albitar MA, Lerner SL, Plunket WP, Giles FG, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-88.
- Wierda WW, O'Brien SO, Wen SW, Faderl SF, Garcia-Manero GG, Thomas DT, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*

2005;23:4070-8.

3. Van Oers MH. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:826-33.

4. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153-64.

5. Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Capelli G, Luciano F, et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;112:119-28.

6. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, Van den Brakel JH, Beers SA, French RR, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 2006;177:362-71.

7. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, Van Oers MH, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-100.

8. Österborg A, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD,

Hellmen A, et al. Ofatumumab (HuMax-CD20), a novel CD20 monoclonal antibody, is an active treatment for patients with CLL refractory to both fludarabine and alemtuzumab or bulky fludarabine-refractory disease: results from the planned interim analysis of an international pivotal trial. *Blood* 2008;112:328.

Ontvangen 31 mei 2010, geaccepteerd 7 juli 2010.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. M.H.J. van Oers, internist-hematoloog

Academisch Medisch Centrum
Klinische Hematologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 57 85
E-mailadres: m.h.vanoers@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.