

# HOVON 117: een observationele fase 2-studie voor patiënten ouder dan 60 jaar met acute lymfatische leukemie

HOVON 117: an observational study for older adults with acute lymphoblastic leukemia

dr. A.W. Rijnveld<sup>1</sup> en prof. dr. J.J. Cornelissen<sup>1</sup>

## Samenvatting

Dit artikel beschrijft de start van de internationale HOVON 117-studie in samenwerking met UCL Cancer Trials Center in het Verenigd Koninkrijk. De behandeling van patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) is de laatste decaden sterk verbeterd. De huidige overleving voor kinderen is meer dan 90% op de langere termijn. De behandeling van volwassenen met ALL is ook verbeterd de laatste jaren, maar heeft minder indrukwekkende resultaten laten zien met een huidige overleving op de lange termijn van ongeveer 50%. Recentelijk publiceerden Pulte et al. in een 'population-based' studie dat volwassen patiënten die ouder zijn dan 60 jaar geen verbetering laten zien. Ook in Nederland hebben wij met behulp van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) gekeken naar de langetermijnoverleving in een 'population-based' studie. Die bevestigt de conclusies van bovengenoemde Amerikaanse/Duitse studie. Om deze uitkomsten te kunnen verbeteren zijn nieuwe behandelingsmodaliteiten en/of middelen nodig. Voor patiënten ouder dan 60 jaar met ALL is echter geen uniforme behandeling gedefinieerd. Daarom is deze observationele HOVON 117-studie, met als hoofdonderzoeker Cancer Research UK en UCL Clinical Trials Center, belangrijk om te komen tot een veilige en gestandaardiseerde eerstelijnsbehandeling voor patiënten ouder dan 60 jaar.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:32-6)

## Summary

This article describes the launch of the international HOVON 117 study in collaboration with UCL Cancer Trials Center from United Kingdom. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has markedly improved over the last decades, resulting in a longterm survival in children of over 90%. Also, in adults there have been demonstrated considerable improvements, however not as impressive as in children with a current overall survival in adults of 50%. Recently, a population based study performed by Pulte et al. in the United States, described this improvement except in patients over 60 years of age. In the Netherlands, we also analyzed data concerning survival in adults with ALL, in cooperation with 'Integraal Kankercentrum Nederland' (IKNL) and we confirmed their findings. To improve outcome in elderly we need new treatment approaches. However, in this age group no standard treatment regimen is defined. Therefore, this observational HOVON 117 study, in collaboration with the Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Center, is important to identify a safe and standard of care protocol for first line treatment for adults above 60 years of age.

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.W. Rijnveld, afdeling Hematologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: a.rijneveld@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute lymfatische leukemie, HOVON 117, ouderen, Philadelphia

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, HOVON 117, adult, Philadelphia

## Inleiding en rationale

De overleving van volwassenen met acute lymfatische leukemie (ALL) is verbeterd de laatste 20 jaar. Pulte et al. beschreven in 2014 dat zowel in Duitsland als in de Verenigde Staten (VS) een verbetering van de vijfjaarsoverleving werd gezien van respectievelijk 11,8% en 7,3% (2002 werd vergeleken met 2006). De algehele overleving in vergelijking met de gehele bevolking (relatieve overleving) is in Duitsland 43,4% en in de VS 35,5%, waarbij de overleving minder goed is bij het toenemen van de leeftijd.

In Nederland hebben Dinmohamed en Szabo gekeken naar de overleving in de afgelopen 20 jaar in een nationale 'population-based registry'-studie. De gegevens zijn in samenwerking met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), die de registratie van deze gegevens verzorgd, geanalyseerd. 1.833 volwassen patiënten gediagnosticeerd met ALL tussen 1989 en 2012 werden ingedeeld in 5 leeftijdsgroepen (18-24, 25-39, 40-59, 60-69,  $\geq 70$  jaar) en de relatieve overleving in 2007-2012 was achtereenvolgens 75%, 57%, 37%, 22% en 5% voor de 5 leeftijdsgroepen. Alle patiënten tot 70 jaar hebben met de huidige behandeling een betere uitkomst laten zien. De grootste verbetering werd gezien bij patiënten tot 40 jaar oud. Het overlevingsvoordeel in deze leeftijdsgroep lijkt voornamelijk het gevolg van de introductie van op kinderprotocollen gebaseerde behandeling en toename van het aantal allogene stamceltransplantaties. De verbeterde overleving voor patiënten tussen 40 en 69 jaar was voornamelijk het gevolg van een toename van allogene stamceltransplantatie. Opvallend was dat patiënten ouder dan 70 jaar nauwelijks verbetering lieten zien de afgelopen 20 jaar.

De mediane leeftijd van volwassen patiënten met ALL bij diagnose is 35 jaar, wat betekent dat bijna de helft van de patiënten niet in aanmerking komt voor een op pediatrische protocollen gestoelde behandeling. Er is geen standaardbehandeling gedefinieerd voor patiënten ouder dan 60 jaar. Tot nu toe worden ouderen ( $>70$  jaar) met ALL inadequaat of niet behandeld, omdat de resultaten van intensieve chemotherapie teleurstellend zijn voor deze leeftijdscategorie. Na 2 jaar is de overleving in de meeste studies met oudere patiënten minder dan 20%. Maar de leeftijd van patiënten met ALL neemt de laatste jaren toe en deze oudere patiëntengroep vormt dus een toenemend probleem. Voor patiënten ouder dan 40 jaar werd tussen 2005 en 2008 in Nederland de HOVON 71-studie uitgevoerd. In totaal werden in deze studie 60 patiënten tussen 40 en 70 jaar oud behandeld, met een mediane leeftijd van 57 jaar. De behandeling

**Tabel 1.** In- en exclusiecriteria.

### Inclusiecriteria

Leeftijd  $\geq 70$  jaar of  $\geq 60$  jaar en niet geschikt voor behandeling in de HOVON 100-studie

Onbehandelde ALL (steroiden tot 7 dagen voor registratie zijn toegestaan)

### Exclusiecriteria

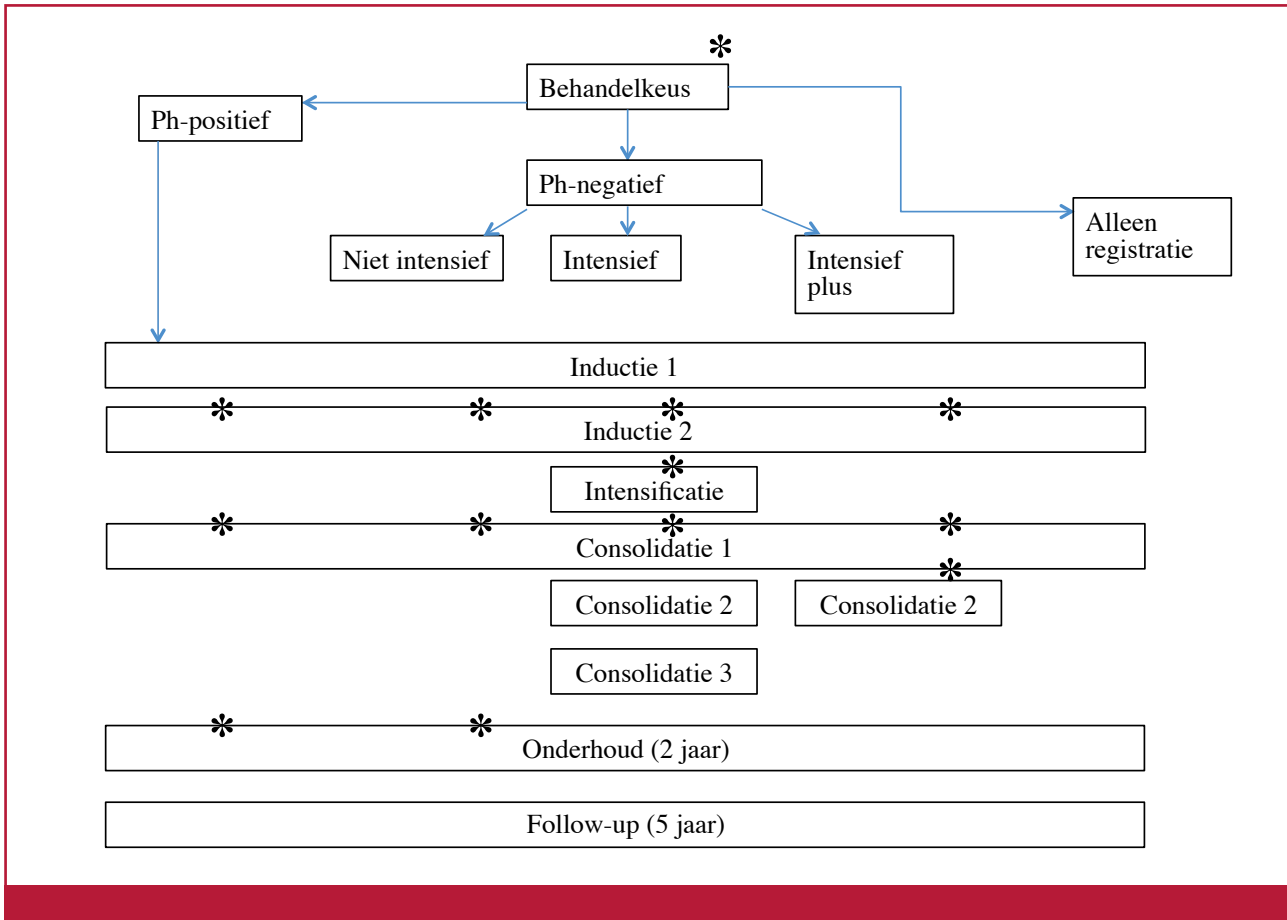
CML in blastencrisis

Mature B-cel-ALL zoals Burkitt B-cel-NHL

was geënt op een relatief intensief schema. De overleving na een follow-up van 6 jaar bedroeg 34% en de ziektevrije overleving was 40%, 6 jaar na de start van de behandeling. Er traden relatief veel bijwerkingen op, leidend tot vroege sterfte van 10 patiënten (17%). Dit was vooral het gevolg van infecties. Andere frequent voorkomende bijwerkingen waren ernstige mucositis, leverenzymafwijkingen en hyperglykemie. Het verminderen van de toxiciteit door minder intensieve behandelingschema's is dus van belang voor het voortzetten van de therapie en daarmee ook voor de effectiviteit. Opmerkelijk was dat in deze studie geen verschil werd gevonden tussen patiënten jonger of ouder dan 60 jaar. Zowel het bereiken van complete remissie, vroegtijdig overlijden en de kans op een recidief ALL waren in beide leeftijdsgroepen gelijk. Wel bleek de behandelingsduur aanmerkelijk langer bij de oudere patiënten ( $>60$  jaar) als gevolg van uitstel van kuren. Studies betreffende patiënten ouder dan 70 jaar ontbreken.

## Studieopzet

De HOVON 117-studie is een fase 2, meer-armige, niet-gerandomiseerde multicentrumstudie waarin patiënten met nieuw gediagnosticeerde ALL en ouder dan 60 jaar worden behandeld volgens meerdere therapieschema's van wisselende intensiteit (zie *Tabel 1* voor in- en exclusiecriteria). Als een patiënt philadelphia-chromosoompositief is, komt deze in een aparte behandelgroep waarin de patiënten minder chemotherapie krijgen met toevoeging van een tyrosinekinaseremmer, imatinib. De eerste 3 kuren zijn identiek en bevatten vincristine i.v. eenmalig 1 mg/m<sup>2</sup>, idarubicine eenmalig per os 10 mg/m<sup>2</sup> en dexamethason 3 mg/m<sup>2</sup> gedurende 3 dagen in combinatie met imatinib eenmaal daags 400 mg, en



**Figuur 1.** Studieschema van de HOVON 117-studie.

\* *Beenmerg voor centraal laboratorium Londen voor moleculaire MRD.*

als deze dosis wordt verdragen 600 mg imatinib. Ook intrathecale profylaxe met methotrexaat via lumbaalpuncties wordt aan het behandelschema toegevoegd. Keuze van de behandelgroep in het geval van Philadelphia-chromosoom-negativiteit is gebaseerd op de ‘fitheid’ (iADL-vragenlijst) en eventuele comorbiditeit volgens de inzichten van de behandelaar. Deze wordt wel gevraagd zijn keuze te motiveren, zodat analyse naar de motivatie mogelijk is. De 3 mogelijkheden zijn niet intensief, intensief of intensief plus en met name de cumulatieve dosis verschilt per groep en in zowel intensief en intensief plus wordt intraveneuze methotrexaattoediening toegevoegd (zie *Figuur 1* voor het studieschema en *Tabel 2* op pagina 35 voor de exacte behandelschema’s).

In Nederland worden patiënten tot 70 jaar behandeld in de lopende HOVON 100-studie, die is gebaseerd op de HOVON 71-studie, met daarbij een randomisatie voor wel of niet toevoegen van clofarabine. In de huidige HOVON 117-studie wordt dit schema ook toegepast, maar zonder clofarabine. Als patiënten ouder dan 60

jaar zijn en niet in aanmerking komen voor zo’n intensief schema als de HOVON 100, wegens comorbiditeit of een leeftijd >70 jaar, kunnen zij een minder intensieve behandeling in deze studie (HOVON 117) krijgen. In alle behandelgroepen wordt de intensieve inductiefase gevolgd door een 2 jaar durende onderhoudsbehandeling met orale chemotherapie. Patiënten die niet geschikt worden geacht voor behandeling, worden alleen geregistreerd en vervolgd om het ‘natuurlijke’ beloop van ALL op deze leeftijd vast te leggen. In totaal worden 150 patiënten geïncludeerd, van wie ongeveer 50 in Nederland.

**Biologische studies**

Onderdeel van de HOVON 117-studie is het vastleggen van kwaliteit van leven (QoL) op verschillende tijdstippen in het behandeltraject. Tevens wordt 4 keer minimale restziekte (‘minimal residual disease’; MRD) gemeten en gecorreleerd met de uitkomst van de behandeling. De verwachting is dat deze MRD-bepaling ook in de oudere populatie belangrijke prognostische

Tabel 2. Behandelingschema's HOVON 117.

	Ph-negatief			
	Ph-positief	Niet intensief	Intensief	Intensief plus
Inductie 1	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> 3 dagen imatinib 1 dd 400-600 mg  MTX it 12,5 mg dag 8/15/22	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> 3 dagen MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28  MTX it 12,5 mg 1 x	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1/15/22 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 6 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 en 7-9  MTX it 12,5 mg dag 7/14/21	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1/8/15 doxorubicine i.v. 40 mg/m <sup>2</sup> dag 1/8/15 prednison 20 mg/m <sup>2</sup> (2 dd) dag 1-28  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 2/9/16
Inductie 2	vincristine 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 imatinib 1 dd 400-600 mg  MTX it 12,5 mg dag 8/15/22	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> 3 dagen MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28  MTX it 12,5 mg 1 x	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1-15 cytarabine 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-3 en 15-17 cyclofosfamide i.v. 300 mg/m <sup>2</sup> dag 1 en 15  MTX it 12,5 mg dag 7 en 14	cytarabine 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1 en 8 etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> dag 1 en 8 MTX 500 mg/m <sup>2</sup> dag 4 en 11  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 1
Intensificatie			MTX 1 g/m <sup>2</sup> dag 1 en 15	
Consolidatie 1	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 imatinib 1 dd 400-600 mg  MTX it 12,5 mg dag 2	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) dag 1 idarubicine per os 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1 dexa 3 mg/m <sup>2</sup> 3 dagen MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28  MTX it 12,5 mg 1 x	dexa 3 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-3 idarubicine per os dag 1 vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1 MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 50 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 14	vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1/8/15 doxorubicine i.v. 40 mg/m <sup>2</sup> dag 1/8/15 prednison 20 mg/m <sup>2</sup> (2 dd) per os dag 1-28  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 14
Consolidatie 2			dexa 3 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-3 idarubicine per os dag 1 vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1 MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 50 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28	cytarabine i.v. 1.000 mg/m <sup>2</sup> dag 1 en 2 peg-ASP i.v. 1.000 IU/m <sup>2</sup> dag 3 en 18 of E. coli-ASP 6.000 IU/m <sup>2</sup> dag 3-12  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 1
Consolidatie 3			dexa 3 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-3 idarubicine per os dag 1 vincristine i.v. 1 mg/m <sup>2</sup> dag 1 MTX 5 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22 6MP 50 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-28	
Onderhoud Cyclus 1 duurt 1 maand, totaal 2 jaar	6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os 1 dd imatinib 1 dd 400-600 mg prednison 60 mg/m <sup>2</sup> (5 dagen per 3 maanden) vincristine i.v. 1,4 mg/m <sup>2</sup> per 3 maanden  MTX it 12,5 mg per 3 maanden	6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os 1 dd MTX 5 mg/m <sup>2</sup> 1 x per week prednison 60 mg/m <sup>2</sup> (5 dagen per 3 maanden) vincristine i.v. 1,4 mg/m <sup>2</sup> per 3 maanden  MTX it 12,5 mg per 3 maanden	6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os 1 dd MTX 5 mg/m <sup>2</sup> 1 x per week prednison 60 mg/m <sup>2</sup> (5 dagen per 3 maanden) vincristine i.v. 1,4 mg/m <sup>2</sup> per 3 maanden  MTX it 12,5 mg per 3 maanden	<b>Jaar 1:</b> 6-MP 75 mg/m <sup>2</sup> per os 1 dd MTX 15 mg/m <sup>2</sup> per os dag 8/15/22 prednison 1 mg/kg per os dag 1-7 vincristine i.v. 1,4 mg/m <sup>2</sup> dag 1  MTX it 12,5 mg + dexa 4 mg dag 2  <b>Jaar 2:</b> 6-MP 75 mg/m <sup>2</sup> per os 1 dd MTX 15 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1/8/15/22

Ph=philladelphia-chromosoom, dexa=dexamethason, MTX=methotrexaat, it=intrathecaal, 6-MP=6-mercaptopurine.

**Tabel 3.** Deelnemende centra in Nederland.

Erasmus MC, Rotterdam
Isala, Zwolle
Haga Ziekenhuis, Den Haag
Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

betekenis zal hebben ter voorspelling van een recidief en zal in de toekomst waarschijnlijk een grote rol spelen bij het vaststellen van de vervolgbehandeling.

### Doelen

De primaire doelstelling van de HOVON 117-studie is het complete remissiepercentage na 2 inductiekuren. Ook wordt onderzoek gedaan naar de ziektevrije overleving na 1 jaar, de behandelingsgerelateerde mortaliteit, complete remissie na eerste inductiekuur, de waarde

van minimale restziekte op verschillende tijdstippen, algehele overleving na 1 jaar, haalbaarheid van de behandeling aan de hand van bijwerkingen (AE's), de duur van de opnamen, relatie tussen WHO-'performance status', comorbiditeit en de gekozen behandeling, en de kwaliteit van leven gedurende de behandeling.

### Ondersteunende maatregelen

Patiënten krijgen antibiotische profylaxe volgens het vigerende protocol in het ziekenhuis waar patiënten worden behandeld.

### Deelnemende centra

De studie is goedgekeurd door de METC van het Erasmus MC en sinds december 2015 open voor inclusie in het Erasmus MC. Zie Tabel 3 voor een lijst met deelnemende centra. Voor informatie kunt u contact opnemen met Anita Rijneveld ([a.rijneveld@erasmusmc.nl](mailto:a.rijneveld@erasmusmc.nl)) of met de trialmanager Ine Meulendijks ([l.meulendijks@erasmusmc.nl](mailto:l.meulendijks@erasmusmc.nl)).

*Ontvangen 21 september 2015, geaccepteerd 26 november 2015.*