

# HOVON 119-studie: effectiviteit van alternerende immuunchemotherapie bestaande uit R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alleen, gevolgd door onderhoudstherapie bestaande uit lenalidomide met rituximab versus rituximab alleen, voor oudere patiënten met mantelcellymfoom

HOVON 119 study: efficacy of alternating immunochemotherapy consisting of R-CHOP + RHAD versus R-CHOP alone, followed by maintenance therapy consisting of additional lenalidomide with rituximab versus rituximab alone for older patients with mantle cell lymphoma

dr. J.K. Doorduyn<sup>1</sup> en prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans<sup>2</sup>

## Samenvatting

De standaardbehandeling van patiënten >60 jaar met een nieuw gediagnostiseerd mantelcellymfoom (MCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie is 8 kuren R-CHOP gevolgd door rituximab onderhoudsbehandeling, 1 x per 2 maanden, tot progressie. In de grote gerandomiseerde studie van het Europese MCL-netwerk bleek dit het beste resultaat te hebben. Er wordt echter nog geen curatie met deze behandeling bereikt, en verdere verbetering is nodig. De MCL younger-studie van het Europese MCL-netwerk toonde aan dat met een alternerende behandeling bestaande uit R-CHOP en R-DHAP meer patiënten een complete remissie bereiken dan met alleen R-CHOP. Naar analogie hiervan wordt in de HOVON 119-studie onderzocht of ook bij oudere patiënten het effect van de standaardbehandeling kan verbeteren door in de inductie cytarabine in een voor deze leeftijdsgroep aangepaste dosis toe te voegen. Een tweede vraag van de HOVON 119-studie is of de progressievrije overleving verbetert door aan de onderhoudsbehandeling lenalidomide toe te voegen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:321-4)

## Summary

The standard treatment of patients >60 years with a newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) who are ineligible for autologous stem cell transplantation is 8 cycles of R-CHOP followed by rituximab maintenance, once every 2 months, until progression. In the large randomized study by the European MCL network with

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.K. Doorduyn, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 13 67, e-mailadres: j.doorduyn@erasmusmc.nl

**Belangenconflict/financiële ondersteuning:** de studie wordt financieel ondersteund door Celgene. Rituximab s.c. en lenalidomide worden geleverd als studiemedicatie. J.K. Doorduyn ontving financiële vergoeding voor een presentatie.

**Trefwoorden:** cytarabine, fase 3-studie, lenalidomide, MCL

**Keywords:** cytarabine, lenalidomide, MCL, phase 3 trial

this regimen the best outcome was observed. However, no curative is obtained, so improvement is necessary. The MCL younger trial of the European MCL network showed improvement of CR rate with an alternating regimen of R-CHOP/R-DHAP, compared to induction with R-CHOP. In the HOVON 119 study the incorporation of cytarabine - dose-adapted according to this age group - in the induction will be investigated. A second aim of the study is to investigate if addition of lenalidomide to the maintenance treatment can improve the progression-free survival.

### Inleiding

Mantelcellymfoom (MCL) is een zeldzaam lymfoom, dat bij 5-7% van de maligne lymfomen wordt gediagnosticeerd. Het wordt gekenmerkt door een cytogenetische afwijking, t(11;14)(q13;q32), die leidt tot overexpressie van cycline D1. De mediane leeftijd van patiënten is 60-65 jaar en opvallend is dat de ziekte vaker optreedt bij mannen. Een grote meerderheid van de patiënten presenteert zich met een stadium IV, met beenmerginfiltratie, maar ook vaak met extranodale lokalisaties, bijvoorbeeld in darm of huid. Vaak bestaat er een leukocytose, met circulerende MCL-cellen. Dit kan leiden tot verwarring met chronische lymfatische leukemie, maar de immuunfenotypering van MCL is onderscheidend, met een sterke CD20-expressie en ontbreken van, of zeer zwakke, CD23-positiviteit.

### Behandeling

De resultaten van een grote gerandomiseerde studie van het Europese MCL-netwerk bij oudere patiënten, waarin ook de HOVON heeft geparticipeerd in de vorm van de HOVON 55-studie, hebben geleid tot een standaardbehandeling van MCL met 8 kuren R-CHOP, en bij het bereiken van CR/PR onderhoudsbehandeling met rituximab, elke 2 maanden, tot progressie. Van de patiënten die deze behandeling hadden gekregen, was na 4 jaar nog 87% in leven.<sup>1</sup> Toch wordt ook met deze behandeling geen curatie bereikt. Er zijn nog steeds 'failures' op R-CHOP-inductie, en tijdens de onderhoudsbehandeling laat de curve van de progressievrije overleving geen plateau zien.

Voor betere resultaten van de behandeling moet worden gestreefd naar een betere remissie voor start van de onderhoudsbehandeling, dus een inductieregime dat meer complete remissies en liefst ook meer MRD-negativiteit bewerkstelligt. Daarna zou een effectievere onderhoudsbehandeling de progressievrije overleving (PFS) moeten verbeteren.

Op beide fronten, zowel inductie- als onderhoudsbehandeling, is de nieuwe grote gerandomiseerde studie van het Europese MCL-netwerk bij oudere patiënten gericht.

### Rationale voor de huidige studie

#### Inductie

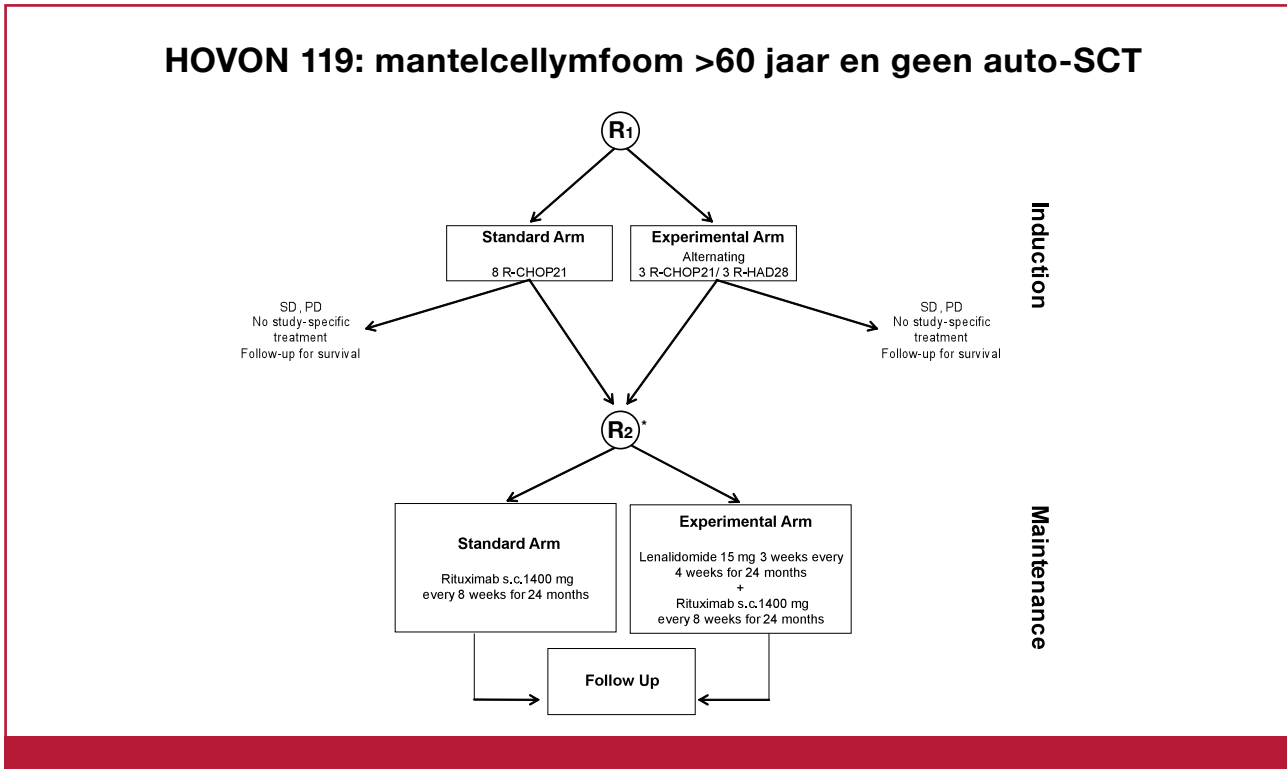
Cytarabine is al langere tijd een essentieel onderdeel van de behandeling van jongere MCL-patiënten. De Nordic Group en HOVON (HOVON 45 en 75) hebben hoge doses cytarabine in de inductie gebruikt.<sup>2,3</sup> De studie van het Europese MCL-netwerk bij jongere patiënten heeft in de inductie R-CHOP vergeleken met een alternerend schema R-CHOP/R-DHAP. In de cytarabine-bevattende groep werd een hoger percentage complete remissies bereikt. Bij recidiefpatiënten ouder dan 60-65 jaar is vervolgens aangetoond dat een aangepaste dosis cytarabine in het R-HAD-schema verdraagbaar is. Het lijkt dan ook zinvol een alternerend schema met cytarabine tijdens de inductie bij oudere patiënten te onderzoeken. Hiervoor is gekozen voor R-HAD, rituximab, cytarabine en dexamethason. In vergelijking met R-DHAP is de dosis cytarabine gehalveerd, naar 2 x 1 g/m<sup>2</sup>, en ook de dexamethason is gereduceerd tot 20 mg/dag, gedurende 4 dagen. De cisplatinum is weggelaten.

#### Onderhoud

Lenalidomide is een bekend immuunmodulatorisch middel dat al uitgebreid wordt gebruikt bij multipel myeloom. Ook bij lymfomen is inmiddels een gunstig effect aangetoond. Bij patiënten met een recidief MCL, met mediaan 3 voorbehandelingen, werd op monotherapie een respons gevonden bij ongeveer 40% van de patiënten.<sup>4,5</sup> De verwachting is daarom dat het toegevoegd aan rituximab in onderhoudsbehandeling de PFS van MCL kan verbeteren.

#### MRD-analyse

Minimale restziekte (MRD), bepaald met allel-specifieke kwantitatieve PCR (RQ-PCR), blijkt in eerdere studies voorspellend te zijn voor overleving.<sup>6</sup> Voor RQ-PCR is het nodig een individuele klonale marker te bepalen door middel van DNA-sequencing van de individuele kloon van de patiënt. Dit moet worden gedaan in beenmerg en bloed van de patiënt, vóór start van de behandeling. Op evaluatiemomenten wordt het MRD-onderzoek in bloed (en op sommige momenten ook



**Figuur 1.** Studieschema HOVON 119.

in beenmerg) herhaald, en ook tijdens de onderhoudsbehandeling. In Nederland wordt dit onderzoek verricht door Sanquin of het immunologielaboratorium van het Erasmus MC. Voor het MRD-onderzoek wordt een apart ‘informed consent’ gevraagd. Vergoeding van het onderzoek in deze studie wordt rechtstreeks met de laboratoria geregeld.

**Belangrijkste inclusiecriteria**

- Niet eerder behandeld, histologisch bevestigd MCL, met cycline-D1-overexpressie of aangetoonde translocatie (11;14)(q13;q32).
- ≥60 jaar en niet in aanmerking komend voor autologe transplantie.
- Ann-Arbor-stadium II-IV.
- ‘Informed consent’ voor de studie en goed begrip en acceptatie van ‘pregnancy prevention’-programma (gezien de lenalidomide).

**Belangrijkste exclusiecriteria**

- Kreatinineklaring (Cockcroft-Gault-formule of MDRD) <30 ml/min.
- Betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel.
- Contra-indicatie voor tromboseprofylaxe bij patiënten met hoog risico op trombose.
- Slechte cardiale functie (LVEF <50%).

- HIV-, HCV- of HBV-positief (HBsAg-positief of HBsAg-negatief en anti-HBs-positief en anti-HBc-positief)

**Behandeling (zie Figuur 1)**

Het betreft een gerandomiseerde fase 3-studie, met een evaluatie na de inductie, en dan een tweede randomisatie. Voor de inductie wordt gerandomiseerd tussen 8 x R-CHOP en 6 kuren afwisselend R-CHOP en R-HAD. Om ervoor te zorgen dat in beide groepen evenveel rituximab wordt toegediend, is hiervoor bij de eerste 2 R-HAD-kuren gecorrigeerd en wordt dan ook op dag 4 rituximab gegeven. Patiënten die een PR of CR hebben bereikt, worden vervolgens voor de tweede maal gerandomiseerd tussen rituximab subcutaan 1.400 mg elke 8 weken, gedurende 2 jaar (totaal 13 keer) en rituximab subcutaan 1.400 mg elke 8 weken, gedurende 2 jaar (totaal 13 keer) in combinatie met lenalidomide 15 mg dag 1-21, te herhalen op dag 29, gedurende 2 jaar (totaal 26 kuren). De s.c. rituximab wordt vergoed, evenals vanzelfsprekend de lenalidomide.

**Studie-eindpunten**

Het primaire eindpunt van de studie is de PFS vanaf randomisatie voor onderhoudsbehandeling. Secundaire eindpunten zijn complete en algehele responspercentages, totale overleving, conversie van PR of CRu naar CR

tijdens onderhoudsbehandeling, veiligheid, secundaire primaire maligniteiten tijdens lenalidomide en MRD-analyse. Het is berekend dat voor deze studie 633 patiënten moeten worden gerandomiseerd voor inductie en 443 patiënten voor de onderhoudsfase. Gezien de uitstekende ervaring met de vorige studie (HOVON 55) lijkt deze studie zonder meer haalbaar, ondanks de grote getallen. De studie is inmiddels in Frankrijk gestart en is geopend in het Erasmus MC in Rotterdam. Veel Nederlandse centra zijn actief met het opstarten van de studie.

### Conclusie

De behandeling van het mantelcellymfoom is het laatste decennium sterk verbeterd en MCL heeft niet langer meer de slechte prognose van voorheen. Maar ook met de huidige behandeling, waarin rituximab een belangrijke rol heeft, ook in de onderhoudsfase, wordt geen plateau bereikt. Het Europese MCL-netwerk heeft een tweede grote gerandomiseerde studie bij oudere patiënten gestart, waaraan ook HOVON als een van de studie-groepen meedoet, in de vorm van de HOVON 119-studie. De studie is inmiddels geopend in een aantal centra, en uiteindelijk zullen 25 Nederlandse centra aan de studie deelnemen. We hopen deze studie tot een succes te

maken, net zoals de eerste studie bij oudere patiënten: de HOVON 55-studie.

### Referenties

1. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-31.
2. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-93.
3. Van 't Veer MB, De Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-30.
4. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013;24:2892-7.
5. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-9.
6. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010;115:3215-23.

*Ontvangen 28 september 2015, geaccepteerd 19 oktober 2015.*