

HOVON 110:

ReBeL-studie: een gerandomiseerde fase I/II-studie naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met lenalidomide en rituximab, met of zonder bendamustine, bij volwassen patiënten met recidief folliculair lymfoom

ReBeL study:

a randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients ≥ 18 years with relapsed follicular lymphoma. A HOVON/GLSG study (HOVON 110)

M.J. Kersten, J.K. Doorduijn, D. de Jong, J.M. Zijlstra-Baalbergen, W. Ghiddey, M. Spiering, M. Steijaert, I. Meulendijks en A. Hagenbeek

Samenvatting

Hoewel de overleving van patiënten met folliculair lymfoom de laatste jaren aanzienlijk is verbeterd, zijn er tot op heden geen curatieve mogelijkheden. De standaardbehandeling in de eerste lijn bestaat uit immuunchemotherapie, in Nederland meestal rituximab (R) in combinatie met CVP (cyclofosfamide, vincristine, prednison). Een standaard tweedelijnsbehandeling ontbreekt. Recent zijn in Duitsland 2 grote gerandomiseerde studies gedaan, waarbij in de eerste lijn R-bendamustine superieur bleek aan R-CHOP, en in de tweede lijn R-bendamustine superieur aan R-fludarabine. Daarnaast zijn veelbelovende resultaten bekend geworden van behandeling met rituximab in combinatie met het immuunmodulatorische middel lenalidomide.

Summary

Although the outcome of patients with follicular lymphoma (FL) has improved considerably, as yet no curative options are available. Standard first-line treatment consists of immunochemotherapy, usually R-CVP or R-CHOP. Currently, there is no standard

De HOVON110-ReBeL-studie is een fase I/II-studie. In het fase I-gedeelte wordt de haalbaarheid van de combinatie rituximab, bendamustine en lenalidomide op 4 dosisniveaus bestudeerd bij patiënten met recidief folliculair lymfoom. Op basis van toxiciteit wordt het optimale dosisniveau voor deze middelen bepaald. Vervolgens wordt een gerandomiseerd fase II-onderzoek uitgevoerd met in de ene groep rituximab en lenalidomide, en in de andere groep rituximab, bendamustine en lenalidomide. Beide (experimentele) groepen worden vervolgens ieder afzonderlijk beoordeeld op effectiviteit en toxiciteit, op basis waarvan de meest veelbelovende groep zal worden geselecteerd voor een hierop volgende fase III-studie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:71-5)

second-line treatment. Recently, bendamustine in combination with rituximab has been shown to be superior to R-CHOP in first line treatment of FL, and to R-fludarabine in relapsed FL. Also, promising results have been presented of treatment of FL patients

Auteurs: mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. J.K. Doorduijn, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, mw. dr. D. de Jong, patholoog, afdeling Pathologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/VU Medisch Centrum, mw. dr. J.M. Zijlstra-Baalbergen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU Medisch Centrum, dhr. drs. W. Ghiddey, statisticus, HOVON datacentrum, mw. M. Spiering, hoofd Trialbureau, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, mw. M. Steijaert, trialmanager, HOVON datacentrum, mw. I. Meulendijks, trialmanager, HOVON datacentrum, dhr. prof. dr. A. Hagenbeek, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, F4-224, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: m.j.kersten@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de HOVON 110-studie wordt financieel ondersteund door KWF Kankerbestrijding, Celgene BV en Roche BV. De bendamustine wordt ter beschikking gesteld door Mundipharma BV.

Trefwoorden: bendamustine, folliculair lymfoom, lenalidomide, recidief, rituximab

Key words: bendamustine, follicular lymphoma, lenalidomide, relapse, rituximab

with the immunomodulatory drug lenalidomide in combination with rituximab. Because of largely non-overlapping toxicity, the HOVON 110 phase I/II trial was designed. In the phase I part, the feasibility of the combination of rituximab, bendamustine and lenalidomide will be tested (using 4 dose levels) in patients with relapsed FL. Subsequently, a randomized

phase II trial will be performed with two experimental arms: arm A, rituximab and lenalidomide, and arm B, rituximab, bendamustine and lenalidomide. Both arms will be judged separately for efficacy and toxicity, and the most promising arm will be selected for a subsequent phase III trial.

Inleiding

Folliculair lymfoom (FL) is na diffuus grootcellig B-cel-lymfoom de meest voorkomende vorm van non-hodgkinlymfoom (NHL). In Nederland zijn er ongeveer 800 nieuwe patiënten per jaar. De vooruitzichten voor patiënten met FL zijn de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd, onder andere door de komst van rituximab, en de mediane overleving bedraagt inmiddels meer dan 10 jaar.¹⁻³ Helaas zijn er, mogelijk met uitzondering van allogene stamceltransplantatie, geen curatieve mogelijkheden.

Als er een behandelindicatie is ontstaan, bestaat de eerstelijnsbehandeling in principe uit immuunchemotherapie, in Nederland rituximab in combinatie met CVP (cyclofosfamide, vincristine, prednison). In de ons omringende landen wordt vaak R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison) in de eerste lijn gegeven.⁴ Bij recidief wordt vaak een fludarabine-bevattend regime voorgeschreven. Wereldwijd bestaat er echter geen consensus over de standaard eerstelijns- c.q. recidiefbehandeling.⁵

Therapie

Bendamustine is een uniek middel, dat zowel alkylerende eigenschappen heeft, als een benzimidazolring, waaraan het nucleosideachtige eigenschappen ontleent.⁶ Het wordt al sinds de zestiger jaren van de vorige eeuw vooral in het voormalige Oost-Duitsland voorgeschreven, voor zowel NHL, chronische lymfatische leukemie (CLL) als multipel myeloom. Het middel is pas in 2011 in andere landen, waaronder Nederland, geregistreerd. Recentelijk zijn in Duitsland door de 'Studiengruppe Indolente Lymphome' (StiL) 2 grote gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarbij in de eerste lijn R-bendamustine superieur was aan R-CHOP en in de tweede lijn R-bendamustine superieur bleek aan R-fludarabine.^{7,8} R-bendamustine was ook beduidend minder toxisch dan R-CHOP: met name was er veel minder sprake van neutropenie, infecties, muco-

sitis en neuropathie. Bovendien treedt er geen haaruitval op.

Het is de laatste jaren in toenemende mate duidelijk geworden dat de overleving van de folliculair lymfoomcellen niet alleen afhankelijk is van de eigenschappen van de tumorcellen zelf, maar ook sterk afhangt van de interactie met de omgeving in de lymfeklier (het micromilieu), onder andere bestaand uit folliculair dendritische cellen, macrofagen en verschillende soorten T-cellen.⁹ Vanwege deze belangrijke rol bij de pathogenese van FL is het conceptueel interessant om de rol van immuunmodulatoire middelen in de behandeling te onderzoeken. Lenalidomide is een middel dat onder andere effect heeft op regulatie van cytokines in het micromilieu, T- en 'natural-killer' (NK)-cellen stimuleert, en zorgt voor opregulatie van costimulatoire moleculen op lymfoomcellen.¹⁰ De groep van John Gribben heeft zowel bij CLL als bij FL aangetoond dat de door de lymfoomcellen geïnduceerde verstoring van de immunologische synaps tussen lymfoom- en T-cel kan worden hersteld door incubatie met lenalidomide.¹¹ In vitro is synergie aangetoond met rituximab.^{12,13} Lenalidomide-monotherapie kan bij NHL leiden tot een langdurige respons, en hoge complete responspercentages zijn beschreven na behandeling met lenalidomide en rituximab bij patiënten met FL.^{14,15} De belangrijkste toxiciteit van lenalidomide bestaat uit myelosuppressie, moeheid, huiduitslag en gastro-intestinale bijwerkingen. Van de combinatie bendamustine en lenalidomide is nog weinig bekend, maar vanwege de deels niet-overlappende toxiciteit en de verschillende werkingsmechanismen, kan het een interessante combinatie zijn.

Studieopzet

Het betreft hier een prospectief, multicentrum, open label, gerandomiseerd fase I/II-onderzoek (zie *Figuur 1*). In het fase I-gedeelte (waaraan afhankelijk van de

toxiciteit 15-24 patiënten mee zullen doen), zullen de dosislimiterende toxiciteit (DLT) en het aanbevolen dosisniveau ('recommended dose level'; RDL) van de combinatie rituximab, bendamustine en lenalidomide worden vastgesteld. Er zijn 4 dosisniveau's, waarbij volgens een zogenoemd '3+3'-ontwerp 3-6 patiënten in een dosisniveau zullen worden geïncubeerd.

In het gerandomiseerde fase II-onderzoek, uitgevoerd bij 150 patiënten, zijn er 2 experimentele groepen: groep A, lenalidomide en rituximab (dus een groep zonder klassieke chemotherapie), en groep B, lenalidomide, rituximab en bendamustine. Het doel is vaststellen van de effectiviteit en toxiciteit van de twee groepen van de studie. De primaire eindpunten zijn completeresponspercentage en percentage ernstige toxiciteit; secundaire eindpunten zijn onder andere progressievrije overleving en tijd tot volgende behandeling. Er vindt een interimanalyse plaats na inclusie van 37 patiënten in elke groep. Deze is met name bedoeld om 1 van beide of beide groepen vroegtijdig te sluiten als deze te toxisch of te weinig effectief zou zijn. Er is een onafhankelijke 'data safety monitoring board' ingesteld.

In- en exclusiecriteria

De belangrijkste inclusiecriteria zijn eerste tot en met derde recidief FL, met indicatie voor behandeling en meetbare ziekte. Het FL moet bewezen nog CD20-positief zijn en er mag geen sprake zijn van rituximab-refractoriteit of verdenking op transformatie naar een agressief lymfoom. Patiënten mogen wel een autologe, maar geen allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, en moeten aan in het protocol nader gespecificeerde voorwaarden voldoen met betrekking tot bloedbeeld, lever- en nierfunctie. In verband met teratogeniciteit van lenalidomide moeten patiënten en artsen bereid zijn het lenalidomide-risicomanagementprogramma te volgen.

Behandeling

Patiënten met recidief FL krijgen 6 cycli inductie-therapie. Een cyclus duurt 28 dagen. Na 3 cycli vindt de eerste evaluatie plaats; patiënten met stabiele ziekte, partiële (PR) of complete respons (CR) gaan door naar de volgende 3 cycli. De inductiebehandeling in het fase I-gedeelte bestaat uit de combinatie rituximab 375 mg/m² intraveneus (i.v.) dag 1, benda-

mustine 70 of 90 mg/m² i.v. dag 1 en 2, en lenalidomide 10, 15 of 20 mg oraal dag 3-21, gevolgd door een week rust. In het fase II-gedeelte krijgen patiënten in groep A rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1, en lenalidomide 20 mg oraal dag 1-21. Voor patiënten in groep B worden de doseringen van bendamustine en lenalidomide gebruikt die in het fase I-gedeelte haalbaar bleken, de zogenoemde 'recommended dose level'. Er is een uitgebreide handleiding voor dosis-aanpassing, zowel tijdens de behandeling (vanwege de continue lenalidomide-toediening) als bij start van een nieuwe kuur. Evaluatie vindt plaats volgens de gereviseerde Cheson-criteria, dat wil zeggen met een positronemissietomografie (PET)-computertomografie (CT)-scan voor staging en evaluatie na behandeling.¹⁶

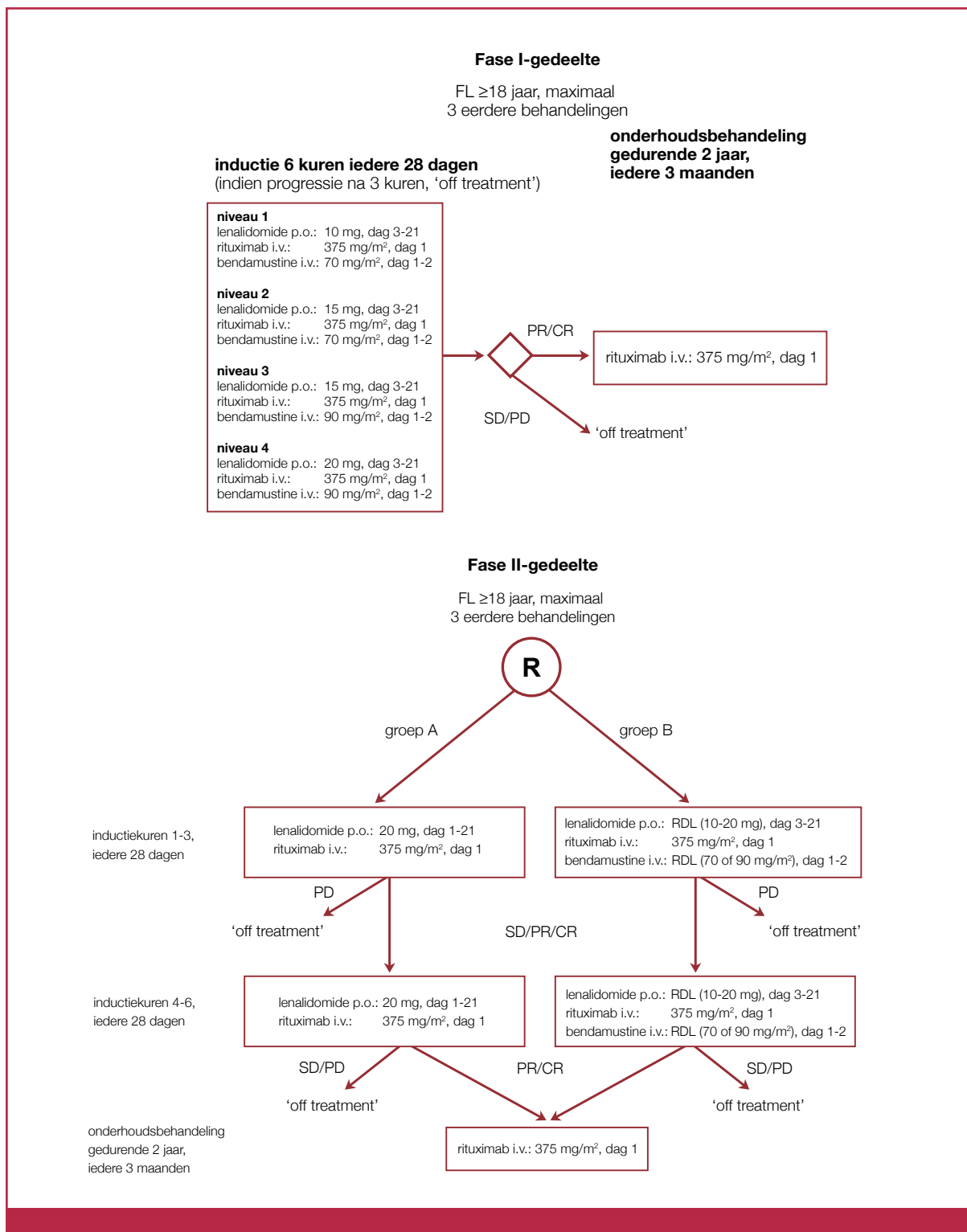
Alle patiënten in zowel het fase I- als II-gedeelte die een PR of CR hebben bereikt na 6 cycli komen in aanmerking voor onderhoudstherapie met rituximab 375 mg/m² i.v., elke 3 maanden, tot maximaal 2 jaar (8 infusies).

Als ondersteunende behandeling krijgen alle patiënten tromboseprofylaxe in de vorm van carbasalaatcalcium eenmaal daags 100 mg oraal; bij extra risicofactoren voor trombose wordt behandeling met laagmoleculairgewichtheparines of acenocoumarol aanbevolen. Er wordt geen antibioticaprofylaxe voorgeschreven (tenzij patiënten uitgebreid zijn voorbehandeld, bijvoorbeeld met purine-analoga) en het is na behandeling met bendamustine niet nodig om bestraalde bloedproducten te geven.

Behalve myelosuppressie en een verhoogd risico op trombose, wordt als belangrijkste bijwerking van zowel bendamustine als lenalidomide huidtoxiciteit verwacht. Daarnaast wordt bij toediening van bendamustine ook wel een infusiereactie gezien, bestaande uit koorts en rillingen. Vanwege het feit dat zowel bendamustine als lenalidomide zeer effectief lijken, kan tumorlyssyndroom optreden. Hier moeten dan ook voorzorgsmaatregelen voor worden genomen.

Translationeel onderzoek

Binnen de HOVON 110-studie is er ruim aandacht voor correlatieve studies. Op biopten van het recidief wordt met behulp van immuunhistochemie en genexpressieprofielering gekeken of factoren kunnen worden geïdentificeerd die het succes of falen van de therapie kunnen voorspellen. Daarnaast wordt



Figuur 1. Onderzoeksoopzet ReBeL-studie. FL=folliculair lymfoom, PR=partiële respons, CR=complete respons, SD='stable disease', PD='progressive disease', R=randomisatie, RDL='recommended dose level'.

prospectief de waarde van de PET-scan bestudeerd. Bij een subgroepanalyse van de PRIMA-studie bleek 99% van de FL bij diagnose FDG (18F-fluorodeoxyglucose)-avide te zijn, en was de PET-scan na afloop

van de inductiebehandeling een sterke prognostische factor.¹⁷ Dit betrof echter een retrospectieve analyse bij slechts 10% van de oorspronkelijke patiëntenpopulatie. Voorts wordt onderzocht wat het effect is

van de combinatie van lenalidomide en bendamustine op T- en NK-cel-'subsets' in perifeer bloed en wordt bij een kleine groep patiënten (15 in elke groep, die hiervoor apart toestemming geven), door middel van cytologische puncties en biopten vóór en kort na starten van de behandeling gekeken of meer duidelijkheid kan worden verkregen over het werkingsmechanisme van beide middelen.

Stand van zaken

De HOVON 110-studie is inmiddels goedgekeurd door de centraaltoetsende medisch ethische commissie (METC) van het Academisch Medisch Centrum en ligt momenteel ter beoordeling van lokale uitvoerbaarheid bij de andere Nederlandse centra. Daarnaast zal de studie ook in Duitsland door de 'German Low Grade Lymphoma Study Group' worden uitgevoerd (studiecoördinatoren in Duitsland: Martin Dreyling en Christian Buske) en is het de bedoeling dat ook de Engelse lymfoomgroep ('National Cancer Research Institute', 'Lymphoma Group', studiecoördinatoren Robert Marcus, Kim Linton) zich hierbij aansluit. De studie heeft goedkeuring gekregen van de Commissie Klinische Studies, waardoor datamanagement wordt vergoed. Daarnaast kunnen er kosten worden gedeclareerd voor 2 PET-CT-scans, apotheek, METC-indiening, opsturen van centraal laboratorium voor studies en centrale pathologierevisie.

Referenties

1. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447-52.
2. Swenson WT, Wooldrige JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019-26.
3. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with CVP alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-86.
4. Salles GA, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51.
5. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1202-8.
6. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27:1492-1501.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, Von Gruenhagen U, Losem C, Heil G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL. *ASH 2009*, abstract nr 405.
8. Rummel MJ, Kaiser U, Balsek C, Stauch MB, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas. Final results of the randomized phase III Study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *ASH 2010*; abstract nr 856.
9. De Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. *J Clin Oncol* 2005;23:6358-63.
10. Chanan-Khan A, Cheson B. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26:1544-52.
11. Ramsay AG, Clear AJ, Kelly G, Fatah R, Matthews J, Macdougall F, et al. Follicular lymphoma cells induce T-cell immunologic synapse dysfunction that can be repaired with lenalidomide: implications for the tumor microenvironment and immunotherapy. *Blood* 2009;114:4713-20.
12. Zhang L, Qian Z, Cai Z, Sun L, Wang H, Bartlett JB, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. *Am J Hematol* 2009;84:553-9.
13. Wu L, Adams M, Carter T, Chen R, Muller G, Stirling D, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:4650-7.
14. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-9.
15. Fowler N, McLaughlin P, Hagemester F, Kwak LW, Romaguera J, Fanale MA, et al. High complete response rates with lenalidomide plus rituximab for untreated indolent B-cell non-Hodgkins lymphoma. *ASCO 2010 abstract number 8036*.
16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horing SJ, et al. Revised criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
17. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194-3200.

Ontvangen 3 november 2011, geaccepteerd 22 december 2011.