

# Rituximab-onderhoudsbehandeling bij patiënten met folliculair lymfoom in eerste remissie: de PRIMA/HOVON73-studie

**Auteur** A. Hagenbeek

**Trefwoorden** eerstelijnsbehandeling, folliculair non-Hodgkin-lymfoom, internationale intergroepstudie, rituximab-onderhoudsbehandeling

*(Ned Tijdschr Hematol 2006;3:77-79)*

## Achtergrond van de studie

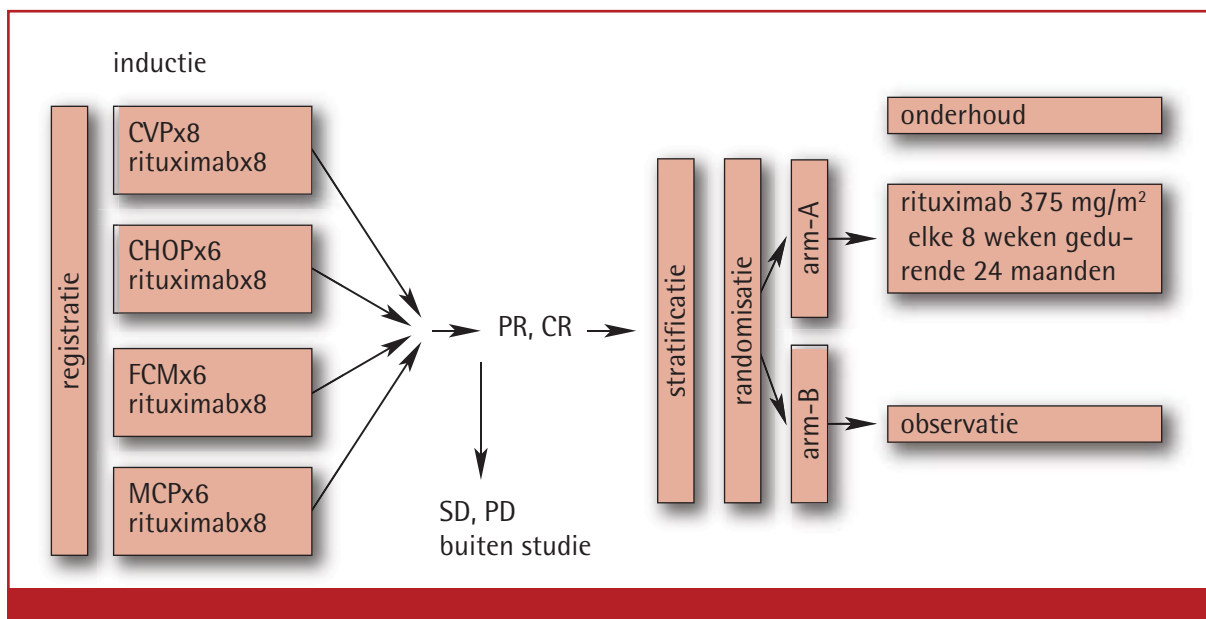
Rituximab (MabThera®), het monoklonale chimaere muis-mensanti-CD20-antilichaam, valt niet meer weg te denken uit de hedendaagse behandeling van het non-Hodgkin-lymfoom (NHL). In de jaren negentig van de vorige eeuw werden de eerste positieve resultaten gepubliceerd uit fase II-onderzoeken. Bij patiënten met recidief laaggradig NHL bleek de helft positief te reageren op de rituximab-behandeling.<sup>1</sup> In 2002 kwam de doorbraak toen de Frans-Belgische lymfoomgroep 'Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte' (GELA) de gerandomiseerde studie naar ouderen met diffuus grootcellig B-cel-NHL publiceerde. Bij deze ouderen werd CHOP-chemotherapie werd vergeleken met rituximab in combinatie met CHOP.<sup>2</sup> Coiffier et al. toonden met deze studie niet alleen een hoger percentage complete remissies en verlengde progressievrije overleving aan, maar tevens een significante verlenging van de totale overleving. Deze bevindingen werden door andere onderzoekers bevestigd en rituximab is thans een standaardcomponent in de inductiebehandeling van agressief NHL.

In 2005 werden de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde studie bij patiënten met uitgebreid folliculair NHL. Bij hen werd CVP-chemotherapie in de eerste lijn vergeleken met CVP in combinatie met rituximab.<sup>3</sup> De totale en complete remissiepercentages waren respectievelijk 81 en 41% in de rituximab-CVP-arm, versus 57 en 10% in de CVP-arm ( $p < 0,0001$ ). Met een mediane follow-up van 30 maanden was er sprake van een zeer significant verlengde progressievrije overleving ten gunste

van de R-CVP-patiënten (32 versus 15 maanden;  $p < 0,0001$ ). Tot op heden is er (nog) geen verschil in totale overleving waargenomen. R-chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor het folliculair NHL wordt nu dan ook door vele centra wereldwijd als standaardinductiebehandeling beschouwd.

Een logische volgende stap was de bestudering van rituximab in de onderhoudsetting na het bereiken van een remissie. De rationale voor deze aanpak is gebaseerd op het persisteren van het CD20-antigen, waartegen rituximab is gericht, op residuele of teruggroeiende lymfoomcellen nadat de patiënten aanvankelijk positief op rituximab hebben gereageerd. Tevens bleek uit voorgaande studies dat rituximab-concentraties in het serum correleren met de respons van NHL. Een continue blootstelling van het lymfoom aan rituximab kan in principe een bereikte remissie handhaven. Daarbij komt dat rituximab minimale acute bijwerkingen heeft, aanwijzingen voor cumulatieve toxiciteit ontbreken en de lange halfwaardetijd in het serum garant staat voor langdurige blootstelling van de lymfoomcellen bij infrequente toediening.

Tot op heden werden vier gerandomiseerde studies gepresenteerd, waarbij het effect van een rituximab-onderhoudsbehandeling werd bestudeerd: twee studies in eerste remissie en twee studies in tweede of latere remissie.<sup>4-7</sup> Rituximab-onderhoudsbehandeling in eerste remissie na inductie met hetzij alleen rituximab, hetzij met CVP-chemotherapie (zonder rituximab) liet een duidelijke verlenging van de progressievrije overleving zien. Van Oers et al. rapporteerden recentelijk positieve resultaten bij recidief of bij refractaire patiënten.<sup>6</sup> Na reïnductie van een remissie met zowel CHOP als R-CHOP, bleek rituxi-



Figuur 1. Studieopzet van de PRIMA/HOVON73-studie.

mab-onderhoudsbehandeling in een frequentie van 1 infuus ad 375 mg/m<sup>2</sup> per 3 maanden niet alleen te leiden tot een sterke verlenging van de progressievrije overleving (51,6 maanden in de rituximab-onderhoudsarm versus 15,0 maanden in de observatiearm; p<0,0001), maar ook tot een verlenging van de totale overleving na drie jaar (83% in de onderhoudsarm versus 72% in de observatiearm; p=0,01). Er was slechts minimale toxiciteit. Deze grote intergroepstudie bij 456 patiënten werd bevestigd door de uitkomsten van een Duits onderzoek.<sup>7</sup>

Bovengenoemde resultaten waren de aanleiding voor de ontwikkeling van de 'Prise en charge de l'Infarctus du Myocarde Aigu' (PRIMA)-studie. Bij deze studie wordt voor het eerst de effectiviteit van rituximab-onderhoudsbehandeling getest bij patiënten in eerste remissie na behandeling met rituximab in combinatie met chemotherapie.

### Studieopzet PRIMA/HOVON73

Patiënten van achttien jaar of ouder met nieuw gediagnosticeerd folliculair NHL graad 1, 2 of 3a met 'bulky disease', kunnen aan de studie meedoen. 'Bulky disease' is gedefinieerd als een lymfkliermassa >7 cm in diameter óf B-symptomen óf een verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH)/β2-microglobulinegehalte óf drie of meer vergrote lymfklieren (elk met een diameter >3 cm) óf splenomegalie óf compressie van vitale organen. Het stu-

dieschema staat weergegeven in *Figuur 1*.

In deze internationale studie kan elk centrum één rituximab-chemotherapieschema voor de patiënten kiezen. Binnen HOVON wordt CVP geadviseerd (cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1 en maximaal 2,0 mg, en prednison 40 mg/m<sup>2</sup> per os per dag gedurende 5 dagen). Patiënten die een partiële of complete remissie bereiken, worden gerandomiseerd naar rituximab-onderhoud (375 mg/m<sup>2</sup> rituximab elke 8 weken gedurende maximaal 24 maanden) of observatie. Aangezien de doelstelling een toename van 45% in de 'event-free survival' na randomisatie is, zijn er 480 patiënten nodig om te randomiseren. Bij een te verwachten responspercentage van 75% op inductiebehandeling zullen 640 patiënten in de studie moeten intreden.

### Onderzoekscentra

De centrale revisie van de lymfklierbipten wordt in Nederland uitgevoerd door dr. D. de Jong (Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam). Patiënten worden gerandomiseerd via het HOVON Data Centrum te Rotterdam (TOP). Datamanagement vindt in Frankrijk plaats. Volgens de nieuwe Europese richtlijnen zal de studie op beperkte schaal worden gemonitord.

Deze studie meet naast effectiviteit en toxiciteit ook kwaliteit van leven. Tevens worden er bloed- en

serummonsters afgenomen voor aanvullend laboratoriumonderzoek ('proteomics', 'genomics'). Op de lymfklierbiopten worden micro-arraystudies uitgevoerd om een relatie te leggen tussen de expressie van biologische markers en de prognose.

De studie wordt financieel gesteund door de firma Roche, die de rituximab-medicatie voor de onderhoudsbehandeling verstrekt. De kosten die verbonden zijn aan extra onderzoek kunnen, voor zover deze niet declarabel zijn bij de reguliere patiëntenzorg, bij HOVON worden gedeclareerd.

### Oproep tot deelname

De studie is vorig jaar van start gegaan en bevat op dit moment al meer dan 200 patiënten. Binnen HOVON zijn iets meer dan vijftig ziekenhuizen geïnteresseerd in deelname en de afgelopen maanden is hard gewerkt aan toestemming van de lokale medisch-ethische toetsingscommissies voor plaatselijke uitvoerbaarheid. De eerste centra zullen in januari 2006 worden geïnstalleerd, waarna de studie in HOVON-verband van start kan gaan. Met de leidende groep (GELA, prof. dr. G. Salles te Lyon) werd overeengekomen dat HOVON te allen tijde inzage in haar eigen data kan hebben.

### Tot slot

Intergroepstudies waaraan lymfoomgroepen van verschillende continenten deelnemen, nemen een steeds belangrijkere plaats in en dit leidt tot het sneller beantwoorden van dringende klinische vragen. HOVON speelt hierbij een essentiële rol. De ene keer is dit als deelnemende groep, de andere keer als spin in het web. Het is daarom des te belangrijker om als HOVON-deelnemers de schouders ook onder deze belangwekkende studie te zetten.

### Referenties

1. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
2. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab com-

pared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.

3. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.

4. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Walter U, et al. Prolonged treatment with Rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly 4x schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.

5. Hochster HS, Weller E, Ryan T, Habermann TM, Gascoyne R, Frankel SR, et al. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance Rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:6502.

6. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab; MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of a phase III randomized intergroup clinical trial [abstract]. *Blood* 2005;106:107a.

7. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of Rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-71.

Ontvangen 17 januari 2006, geaccepteerd 20 februari 2006.

### Correspondentieadres

**Prof. dr. A. Hagenbeek, internist-hematoloog**

Academisch Medisch Centrum Amsterdam  
Afdeling Klinische Hematologie  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
Tel.: 020 566 91 11  
E-mailadres: a.hagenbeek@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.