

# HOVON 96:

preventie en behandeling van ernstige graft-versus-hostziekte na allogene stamceltransplantatie, toegepast als consoliderende immuuntherapie bij patiënten met maligne hematologische ziekten - een prospectieve gerandomiseerde fase III-studie

## HOVON 96:

prevention and treatment of severe graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, applied as consolidation immunotherapy in patients with hematological malignancies - a prospective randomized phase III trial

E. Meijer, J.J.W.M. Janssen en G. Huls

### Samenvatting

In de HOVON 96-studie, een gerandomiseerd fase III-onderzoek, worden de preventie en behandeling van graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) na allogene stamceltransplantatie onderzocht. Momenteel worden nationaal en internationaal verschillende immuunsuppressieve regimes gebruikt ter preventie van GVHD. De optimale samenstelling en duur van deze preventieve behandeling is echter niet bekend. Daarom worden in de HOVON 96-studie 2 regimes met elkaar vergeleken, namelijk een in tijdsduur beperkte behandeling (28 dagen mycofenolzuur en 84 dagen cyclosporine) en een verlengde behandeling (84 dagen mycofenolzuur en 180 dagen cyclosporine). Beide behandelingen worden momenteel in Nederland toegepast. Het doel van deze studie is optimaal gebruik te maken van het immuuntherapeutische effect van allogene stamcel-

transplantatie door het aantal patiënten zonder GVHD te reduceren, zonder het percentage patiënten met ernstige GVHD te doen toenemen. Patiënten met acute GVHD graad 2, waarbij de darm is aangetast, of GVHD graad 3 of 4 zullen een tweede randomisatie ondergaan, waarbij de standaard eerstelijnsbehandeling bestaande uit hoge dosis steroïden wordt vergeleken met eenzelfde dosering steroïden gecombineerd met antithymocytenoglobuline. Standaard eerstelijns-therapie voor acute GVHD leidt slechts bij ongeveer 40% van de patiënten tot een complete respons, terwijl de uitkomst bij patiënten met acute GVHD graad 2 met darmbetrokkenheid of graad 3 of 4 nog slechter is. Met de tweede randomisatie wordt beoogd het algehele responspercentage en de overleving te verbeteren.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:80-5)

### Summary

The HOVON 96 trial is a randomized phase III study in which prevention and treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation will be studied. Currently, different immunosuppressive regimens are used in order to prevent GVHD, both national as well as international.

The optimal duration of GVHD prevention is not known and a subject of continuing debate. In the current study 2 regimens will be compared: a time-restricted immunosuppressive regimen (mycophenolic acid for 28 days and cyclosporine for 84 days) and a prolonged regimen (mycophenolic acid for 84 days

**Auteurs:** mw. dr. E. Meijer, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. dr. G. Huls, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. dr. E. Meijer, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, Groene Hilledijk 315, 3075 EA Rotterdam, tel.: 010 704 13 67, e-mailadres: e.meijer.2@erasmusmc.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** allogene stamceltransplantatie, antithymocytenoglobuline, cyclosporine, graft-versus-hostziekte, mycofenolzuur

**Key words:** allogeneic stem cell transplantation, anti-thymocytenoglobulin, cyclosporine, graft-versus-host disease, mycophenolic acid

and cyclosporine for 180 days). In the Netherlands, both schedules are currently applied. The aim of the study is to make optimal use of the immunotherapeutic effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by reducing the number of patients without GVHD, without compromising this by a substantial increase of serious GVHD. Patients diagnosed with acute GVHD grade 2 with gut involvement or grade 3-4 will undergo a second

randomization, comparing standard first-line treatment consisting of high-dose steroids with steroids plus anti-thymocyte globulin. Standard initial therapy for acute GVHD grade 2-4 results in an unsatisfactory complete response rate, while complete response rates among patients with severe acute GVHD grade 2 with gut involvement or grade 3-4 are even worse. The aim of the second randomization is to improve the overall response rate and survival.

### Inleiding

Een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-SCT) wordt beschouwd als een belangrijke consolidatiebehandeling voor patiënten met acute leukemie in eerste of volgende remissie.<sup>1-7</sup> Het immunotherapeutische effect, bekend als het graft-versus-leukemie-effect, leidt tot een significante reductie van de kans op een recidief. Ook bij patiënten met een maligne lymfoom of multipel myeloom wordt een graft-versus-tumoreffect gezien.<sup>8-11</sup> Dit immunotherapeutische effect heeft een sterke associatie met het optreden van een acute en/of chronische graft-versus-host-ziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD).<sup>12-16</sup> Bij patiënten met ernstige acute GVHD graad 3-4 of uitgebreide chronische GVHD is het mortaliteitsrisico echter sterk verhoogd, waardoor ernstige GVHD de meest gevreesde complicatie is van allo-SCT.<sup>17-19</sup>

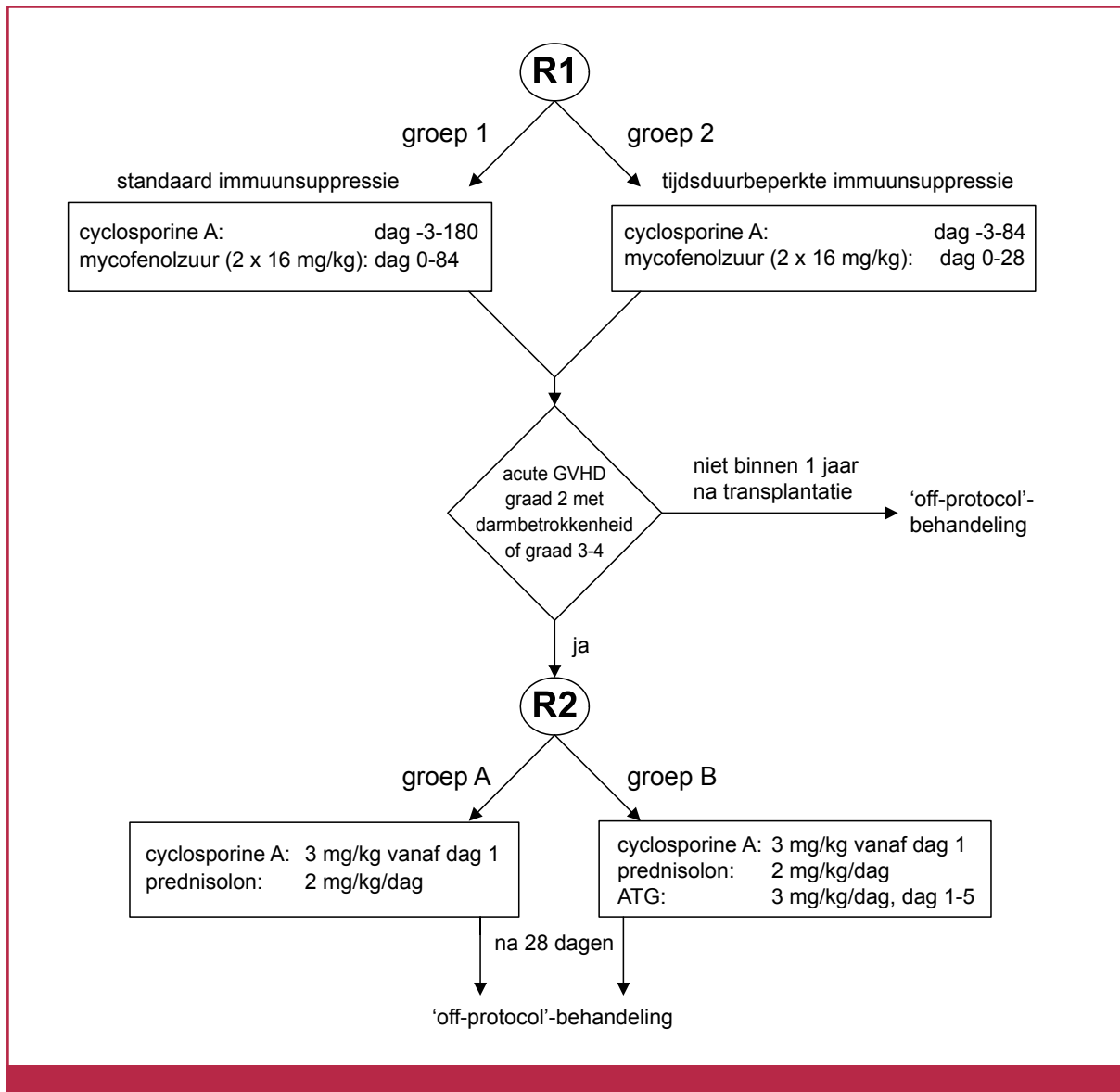
### Preventie van GVHD

Gecombineerde immuunsuppressie, bestaande uit cyclosporine en methotrexaat (MTX), wordt beschouwd als het standaardregime ter preventie van acute GVHD na ongemanipuleerde allo-SCT, voorafgegaan door myeloablatieve conditioning.<sup>20-22</sup> De combinatie van tacrolimus en MTX resulteerde in een drietal studies in een verlaagde incidentie van acute GVHD ten opzichte van cyclosporine en MTX; een verbetering van overleving werd echter niet bereikt.<sup>23-25</sup> Bij ongemanipuleerde allo-SCT na niet-myeloablatieve (NMA)-conditioning wordt vooral gebruikgemaakt van cyclosporine en mycofenolaatmofetil, gezien het feit dat de combinatie van cyclosporine en MTX resulteerde in een hoog percentage graft-failures.<sup>26-29</sup> Momenteel worden nationaal en internationaal verschillende immuunsuppressieve regimes gebruikt ter preventie van GVHD. De optimale samenstelling en duur van deze behandeling is echter

niet bekend. In Nederland werd de NMA-conditioning eind jaren 90 van de vorige eeuw geïntroduceerd. Tot aan het jaar 2004 werd een in tijdsduur beperkt immuunsuppressief schema gehanteerd, bestaande uit cyclosporine en mycofenolaatmofetil, zoals dat ook werd beschreven in de oorspronkelijke Seattle-protocollen. Nadien werd een langerdurend immuunsuppressief schema geïntroduceerd, gebruikmakend van dezelfde middelen. De beide schema's zijn nooit met elkaar vergeleken. Welk schema beter is in termen van preventie van acute en chronische GVHD, maar ook in termen van progressievrije overleving, is niet bekend. Dit vormt de basis voor de start van de HOVON 96-studie (zie *Randomisatie 1, Figuur 1*). In de eerste randomisatie wordt in beide onderzoeksgroepen gebruikgemaakt van mycofenolzuur in plaats van mycofenolaatmofetil, aangezien mycofenolzuur mogelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen geeft dan mycofenolaatmofetil.

### Behandeling van acute GVHD

Standaard eerstelijns therapie voor acute GVHD graad 2-4 bestaat uit een hoge dosering steroïden.<sup>30-33</sup> Deze behandeling leidt slechts bij ongeveer 40% van de patiënten tot een complete respons, terwijl de uitkomst bij patiënten met graad 2 met darmbetrokkenheid of graad 3 of 4 nog slechter is.<sup>34,35</sup> In een drietal studies is gepoogd de eerstelijnsbehandeling van acute GVHD te verbeteren door de toevoeging van een extra immuunsuppressivum aan de behandeling met steroïden.<sup>36-38</sup> Geen van deze studies heeft een verbetering in overleving laten zien, sterker nog: in alle studies was sprake van een trend tot een slechtere overleving in de experimentele onderzoeksgroep. Deze verhoogde sterfte werd vooral veroorzaakt door een toegenomen non-relapsmortaliteit, ten dele veroorzaakt door fatale infecties. Patiënten die onvoldoen-



**Figuur 1.** Schema van de HOVON 96-studie. R1=randomisatie 1, GVHD='graft-versus-host disease', R2=randomisatie 2, ATG=antithymocytenoglobuline.

de reageren op eerstelijns therapie worden meestal behandeld met anti-T-cel-therapie, waarbij vaak antithymocytenoglobuline (ATG) wordt gebruikt. De prognose van steroïdrefractaire patiënten is slecht, ongeacht de tweedelijns therapie die wordt ingezet.<sup>39-41</sup> In de HOVON 96-studie wordt beoogd het responspercentage en de overleving na eerstelijns therapie (bij patiënten met ernstige acute GVHD graad 2 met darmbetrokkenheid of graad 3 of 4) te verbeteren door de toevoeging van een lage dosering ATG aan de standaardtherapie (zie Randomisatie 2, Figuur 1). De toe te passen dosering is gelijk aan de dosering bij solide-organtransplantaties en is de laagste

effectieve dosering bij de behandeling van acute rejections. Met deze dosering wordt effectiviteit beoogd, zonder verdere compromittering van de immuniteit. Er wordt gebruikgemaakt van ATG-Fresenius, dit betreft ATG dat is opgewekt tegen de cellijn Jurkat bij konijnen.

### Aandachtspunten bij de in- en exclusiecriteria

Alleen patiënten met een maligne hematologisch ziektebeeld kunnen in de studie worden geïncludeerd indien sprake is van een humaan leukocytenantigeen

**Tabel 1.** Classificatie van graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) volgens de 'National Institutes of Health Consensus Conference'-criteria.

	Optreden na SCT (dagen)	Kenmerken van aGVHD	Diagnostische/ karakteristieke (distinctieve) kenmerken van cGVHD
acuut <ul style="list-style-type: none"> <li>• klassiek</li> <li>• persistent, recidiverend, late onset</li> </ul>	<100 dagen >100 dagen	ja ja	nee nee
chronisch <ul style="list-style-type: none"> <li>• klassiek</li> <li>• overlap</li> </ul>	geen limiet geen limiet	nee ja	ja ja

SCT=stamceltransplantatie, aGVHD=acute GVHD, cGVHD=chronische GVHD.

(HLA)-gematchte familiedonor, danwel een minimaal 8/8 HLA-gematchte onverwante donor, dit vanwege het feit dat het gebruik van ATG tijdens de conditionering een exclusiecriteria is. Patiënten die een navelstrengbloedtransplantatie zullen ondergaan, kunnen niet worden geïncludeerd. Voor de tweede randomisatie is het belangrijk te realiseren dat acute, danwel chronische, GVHD wordt gedefinieerd volgens de 'National Institutes of Health Consensus Conference'-criteria (zie *Tabel 1*).<sup>42</sup> Patiënten met een acute GVHD optredend na donorlymfocyten-toediening komen niet in aanmerking voor de tweede randomisatie.

### Translationeel onderzoek

Hoewel inmiddels verschillende risicofactoren voor het ontstaan van GVHD bekend zijn, is er nog steeds geen nauwkeurige inschatting mogelijk welke patiënt wel of niet een ernstige GVHD zal ontwikkelen. De HOVON 96-studie geeft de gelegenheid bij een groot cohort patiënten, behandeld volgens 1 uniform protocol, additioneel (onder meer genetisch) onderzoek naar voorspellende risicofactoren te verrichten. Daarom wordt voorafgaande aan de transplantatie en bij inclusie in het tweede deel van de studie extra bloed en urine afgenomen ten behoeve van cryo-preservatie van viabele mononucleaire cellen, plasma en urine (na toestemming van de patiënt). Tevens wordt 1,5 ml van het transplantaat afgenomen, eveneens ten behoeve van cryopreservatie (na toestemming van de donor).

### Conclusie

De HOVON 96-studie is recentelijk van start gegaan. De doelstelling is het immuuntherapeutische effect van een allo-SCT te optimaliseren en de behandeling van ernstige acute GVHD te verbeteren. Naast de HOVON 93-studie is dit de tweede gerandomiseerde fase III-studie op het gebied van allo-SCT. In Nederland zijn nu 4 centra gestart en zal nog 1 centrum gaan participeren. In België is 1 centrum gestart en zal nog 1 centrum participeren. Beoogd is in 4 jaar tijd 500 patiënten te includeren in de eerste randomisatie en 110 in de tweede. Gezien het aantal patiënten dat in de participerende centra een allo-SCT ondergaat, moet dit aantal haalbaar zijn.

### Referenties

1. Burnett AK, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400.
2. Cornelissen JJ, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007;109:3658-66.
3. Goldstone AH, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827-33.
4. Jourdan E, et al. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat

- long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005;23:7676-84.
5. Orsi C, et al. Event-free survival and cost-effectiveness in adult acute lymphoblastic leukaemia in first remission treated with allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:643-9.
6. Suciú S, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
7. Vey N, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006;20:2155-61.
8. Bruno B, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-20.
9. Peggs KS, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005;365:1934-41.
10. Verdonck LF. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the Utrecht experience. *Leuk Lymphoma* 1999;34:129-36.
11. Verdonck LF, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:4201-5.
12. Martino R, et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100:2243-5.
13. Sullivan KM, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appeared in *Blood* 1989;74:1180]. *Blood* 1989;73:1720-8.
14. Sureda A, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455-62.
15. Valcarcel D, et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* 2008;26:577-84.
16. Van de Donk NW, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1135-41.
17. Copelan E, et al. A scheme for defining cause of death and its application in the T cell depletion trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1469-76.
18. Diaconescu R, et al. Morbidity and mortality with non-myeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-8.
19. Sorror ML, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004;104: 961-8.
20. Storb R, et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporine compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 1989;72:567-72.
21. Storb R, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-34.
22. Storb R, et al. Methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prevention: what length of therapy with cyclosporine? *Biol Blood Marrow Transplant* 1997;3:194-201.
23. Horowitz MM, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression: results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclosporine. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:180-6.
24. Nash RA, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96:2062-8.
25. Ratanatharathorn V, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (Prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-14.
26. Burroughs L, et al. Extending postgrafting cyclosporine decreases the risk of severe graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2006;81:818-25.
27. Maris MB, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;102:2021-30.
28. McSweeney PA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
29. Niederwieser D, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003;101:1620-9.
30. Benesch M, et al. Acute graft-versus-host disease. In: Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, K Malcom. Brenner MK, eds. *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. Cambridge: University press; 2004. p. 1109-32.
31. Martin PJ, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-72.
32. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. *Hematopoietic cell transplantation*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2004. p. 635-65.
33. Zeiser R, et al. Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease:

implications for novel preventive and therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2004;83:551-65.

34. Ferrara JL. Novel strategies for the treatment and diagnosis of graft-versus-host-disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:91-7.

35. MacMillan ML, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:387-94.

36. Cragg L, et al. A randomized trial comparing prednisone with anti-thymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(Suppl 1):441-7.

37. Lee SJ, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood* 2004;104:1559-64.

38. Couriel DR, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15: 1555-62.

39. Knop S, et al. Treatment of steroid-resistant acute GVHD with OKT3 and

high-dose steroids results in better disease control and lower incidence of infectious complications when compared to high-dose steroids alone: a randomized multicenter trial by the EBMT Chronic Leukemia Working Party. *Leukemia* 2007;21:1830-3.

40. MacMillan ML, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109:2657-62.

41. Van Lint MT, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 2006;107:4177-81.

42. Filipovich AH, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.

*Ontvangen 8 september 2010, geaccepteerd 21 januari 2011.*