

HOVON 133, Triangle-studie: een internationale studie van het Europese Mantelcelnetwerk naar de effectiviteit van standaardinductie R-CHOP/ R-DHAP, autologe stamceltransplantatie en rituximab onderhoud, versus ibrutinib-R-CHOP/ R-DHAP, autologe stamceltransplantatie, rituximab en ibrutinib onderhoud, versus ibrutinib-R-CHOP/ R-DHAP, met rituximab en ibrutinib onderhoud (zonder autologe stamceltransplantatie)

HOVON 133, TRIANGLE: autologous Transplantation after a Rituximab/ Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma – a randomized European MCL network trial

dr. J.K. Doorduijn¹ en dr. T. van Meerten²

SAMENVATTING

De HOVON 133-studie (autologe stamceltransplantatie na rituximab/ibrutinib/ara-C bevattende inductie voor behandeling van gegeneraliseerd mantelcelymfoom – een gerandomiseerde studie van het Europese MCL-netwerk) onderzoekt de rol van ibrutinib in de eerste lijn bij patiënten <65 jaar, tijdens inductie en onderhoudsfase. In een van de groepen wordt onderzocht of na toevoeging van ibrutinib aan de standaardinductie consolidatie met autologe stamceltransplantatie niet meer nodig is. Deze driearmige studie is in oktober 2017 geopend voor inclusie in Nederland. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:129-31)

SUMMARY

The HOVON 133 trial (autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma – a randomized European MCL network trial) investigates the role of ibrutinib in first line treatment in patients under 66 year old, during induction and maintenance. In one of the treatment arms the role of consolidation with autologous stem cell transplantation is challenged if ibrutinib is given in induction and maintenance. This study opened for inclusion in the Netherlands in October 2017.

ACHTERGROND

De standaardbehandeling van jongere patiënten met een mantelcelymfoom (MCL) bestaat uit een inductie- en een consolidatiefase. De standaardinductie bestaat uit R-CHOP

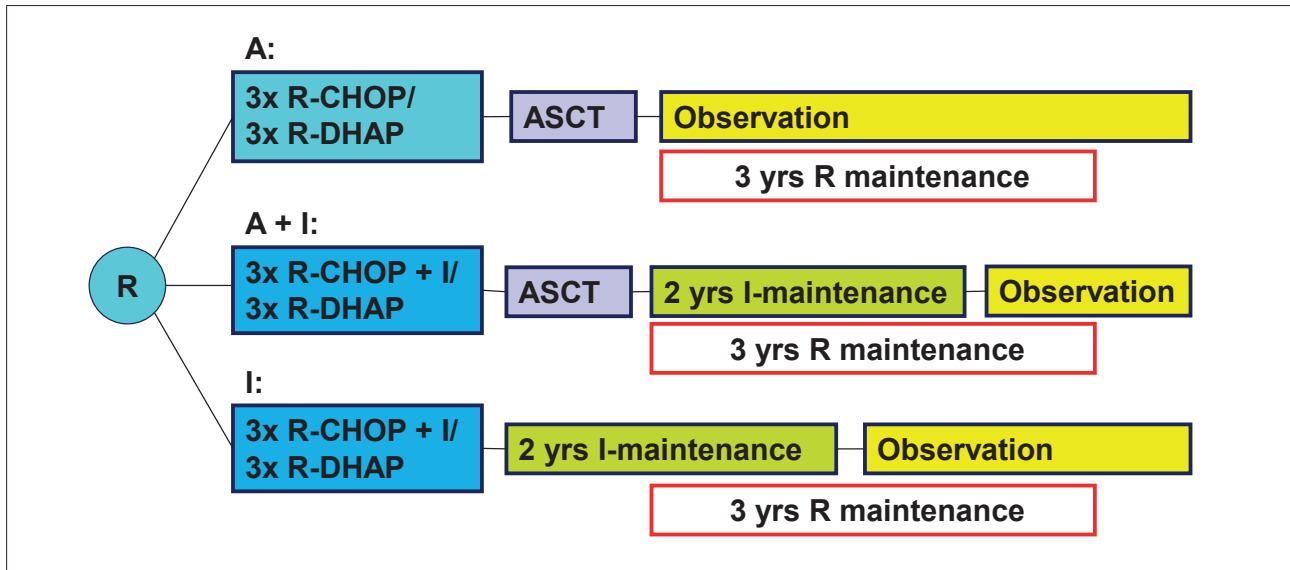
en cytarabine. Er zijn meerdere schema's in gebruik, waaronder het HOVON 75-schema in Nederland en het schema van de Nordic Lymphoma Group, onderzocht in fase 2-studies.^{1,2} Een andere mogelijkheid is gebruik van R-DHAP.

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Cancer Institute, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.K. Doorduijn, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Cancer Institute, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 13 67, e-mailadres: j.doorduijn@erasmusmc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: de studie wordt financieel ondersteund door Janssen. Ibrutinib wordt geleverd als studiemedicatie. Doorduijn ontving gastvrijheidsvergoeding en vergoeding als spreker van Roche.

Trefwoorden: cytarabine, fase 3-studie, ibrutinib, MCL, stamceltransplantatie

Keywords: cytarabine, ibrutinib, MCL, phase III study, stem cell transplantation



FIGUUR 1. Overzicht van de drie behandelgroepen van de HOVON 133-studie. Patiënten worden gerandomiseerd tussen drie groepen. **Groep A:** R-CHOP/R-DHAP, totaal zes kuren, autologe stamceltransplantatie en drie jaar rituximab-onderhoudsbehandeling elke twee maanden. **Groep A+I,** R-CHOP/R-DHAP, totaal zes kuren, en tijdens R-CHOP dag 1-19 ibrutinib 560 mg/per dag, autologe stamceltransplantatie en drie jaar rituximab-onderhoudsbehandeling elke twee maanden, met ibrutinib 1 dd 560 mg/dag gedurende twee jaar. **Groep I:** R-CHOP/R-DHAP, totaal zes kuren, drie jaar rituximab-onderhoudsbehandeling elke twee maanden, met ibrutinib 1 dd 560 mg/dag gedurende twee jaar.

Het alternerende R-CHOP/R-DHAP-schema in de eerste MCL younger-studie van het Europese MCL-netwerk heeft in een gerandomiseerde studie duidelijk superioriteit aangetoond boven monotherapie R-CHOP.³ Na het bereiken van respons is consolidatiebehandeling met autologe stamceltransplantatie geïndiceerd.⁴

Rituximab-onderhoudsbehandeling heeft zijn waarde bewezen bij oudere patiënten die een inductiebehandeling hebben gehad met R-CHOP.⁵ Recentelijk is de LyMa-studie bij jongere patiënten gepubliceerd.⁶ Deze studie heeft aangetoond dat bij MCL ook na autologe stamceltransplantatie met rituximab-onderhoudsbehandeling de resultaten significant beter zijn: vierjaars- progressievrije overleving (PFS) van 83% met rituximab versus 64% zonder rituximab-onderhoudsbehandeling.

Toch wordt na deze intensieve behandeling nog geen plateau in progressievrije of algehele overleving bereikt. Een verbetering van inductiebehandeling (meer complete remissies) en onderhoudsbehandeling (langere PFS) is nodig, omdat nog niet alle patiënten een respons bereiken op de huidige inductie- of onderhoudsbehandeling.

De chronische actieve signalering van de B-celreceptor (BCR) speelt een belangrijke rol in de pathobiologie van lymfomen, zo ook in MCL. Overexpressie van integrale BCR-eiwitten, zoals Bruton's tyrosinekinase (BTK), wordt gezien in MCL-cellijnen en klierbiopten.⁷ Ibrutinib is een orale remmer van

BTK. Het leidt tot een hoog responspercentage van 68% bij patiënten met recidief MCL, met een PFS van 14 maanden, ook bij uitgebreide voorbehandeling.⁸ In een gerandomiseerde studie waarbij ibrutinib is vergeleken met temsirolimus bleek ibrutinib superieur en werd met ibrutinib bijna hetzelfde responspercentage (72%) en PFS (14 maanden) behaald als in de fase 2-studie.⁹ De standaarddosis bij MCL is eenmaal daags 560 mg, vier tabletten. Combinatie van ibrutinib in deze dosis met R-CHOP is onderzocht en is 'feasible'.¹⁰

STUDIEOPZET

In de nieuwe studie van het Europese MCL-netwerk, de Triangle-studie, in Nederland HOVON 133, wordt onderzocht of toevoeging van ibrutinib aan de eerstelijnsbehandeling de uitkomst van patiënten verbetert.

De standaardbehandeling is een alternerend schema van R-CHOP/R-DHAP, in totaal zes kuren, gevolgd door autologe stamceltransplantatie en gedurende drie jaar rituximab-onderhoudsbehandeling elke twee maanden (groep A) (zie *Figuur 1*).

In de tweede groep wordt ibrutinib toegevoegd aan R-CHOP en wordt na de transplantatie ook twee jaar ibrutinib toegevoegd aan de rituximab-onderhoudsbehandeling (groep A + I).

In de derde groep wordt op dezelfde manier ibrutinib gegeven, maar wordt onderzocht of het mogelijk is om de autologe

stamceltransplantatie achterwege te laten (groep I). Autologe stamceltransplantatie heeft acute, maar ook late toxiciteit, en mogelijk is het positieve effect van ibrutinib voldoende om de autologe transplantatie niet langer nodig te hebben. Het primaire eindpunt van de studie is de 'failure-free survival'. Tijdens de inductiefase worden patiënten geëvalueerd na de vierde en na de zesde kuur, na autologe stamceltransplantatie (indien toegepast), en vervolgens elke zes maanden. Een heel belangrijk secundair eindpunt van de studie is de prognostische waarde van 'minimal residual disease' (MRD) in deze setting. In eerdere studies bleek MRD-negativiteit voorspellend te zijn voor overleving (remissie na twee jaar bij 87% van de MRD-negatieve patiënten versus 61% voor MRD-positieve patiënten ($p=0,0043$)).¹¹ Helaas is voor MRD-bepaling in sommige deelnemende landen een apart 'informed consent' noodzakelijk. De hoop is toch dat wij ook in Nederland, ondanks deze aparte nevenstudie met apart ICF-formulier, dokters en patiënten kunnen overtuigen van het nut van dit onderdeel van de studie. De MRD-bepalingen (IgH-'rearrangement') gebeuren in een aantal centrale laboratoria, in Nederland bij Sanquin in Amsterdam en op de afdeling Immunologie in het Erasmus MC, Rotterdam. Vergoeding van het MRD-onderzoek in deze studie wordt rechtstreeks met de laboratoria geregeld.

BELANGRIJKSTE INCLUSIECRITERIA

Niet eerder behandeld, histologisch bevestigd MCL.
Leeftijd <66 jaar.
Ann-Arbor-stadium II-IV.
Ten minste 1 meetbare laesie. Indien alleen beenmerglokalisatie, dan moet op elk evaluatiemoment beenmergaspiraats en -biopt worden verricht.
'Informed consent' voor de studie.
Gebruik van effectieve anticonceptie tot 90 dagen na de behandeling.

BELANGRIJKSTE EXCLUSIECRITERIA

Grote operatie binnen vier weken voor randomisatie.
Antistolling met een vitamine K-antagonist.
CVA of intracerebrale bloeding binnen zes maanden voor randomisatie.
Behandeling met sterke CYP3A4/5-remmers.
Ernstig orgaanfalen.
Betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel.

HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

De studie is door HOVON in oktober 2017 geopend. Er zullen in totaal 25 Nederlandse ziekenhuizen gaan deelnemen en acht Belgische centra. In totaal mogelijk 250 centra internationaal. Op dit moment zijn 10 Nederlandse en vier

Belgische centra geopend, en veel andere centra zijn actief met het opstarten van de studie. Er moeten 870 patiënten worden geïncludeerd. Elk half jaar vindt een interim-analyse plaats, en bij een significant verschil zou een van de groepen voortijdig kunnen worden gesloten.

CONCLUSIE

Sinds oktober 2017 is in Nederland en België de HOVON 133-studie voor patiënten t/m 65 jaar met een MCL geopend. De HOVON 119-studie voor patiënten >65 jaar is al langer open. Daarmee is er nu voor de meeste patiënten met een nieuw gediagnostiseerd MCL een studie beschikbaar.

REFERENTIES

1. Geisler CH, 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(7):2687-93.
2. Doorduijn JK, et al. Bortezomib maintenance therapy after induction with R-CHOP, ARA-C and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed MCL patients, results of a multicenter phase II HOVON study. *Blood* 2015;126(23):339.
3. Hermine O, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388(10044):565-75.
4. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv62-71.
5. Kluijn-Nelemans HC, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367(6):520-31.
6. Le Gouill S, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(13):1250-60.
7. Cinar M, et al. Bruton tyrosine kinase is commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by ibrutinib induces apoptosis. *Leuk Res* 2013;37(10):1271-7.
8. Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(6):507-16.
9. Dreyling M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10020):770-8.
10. Younes A, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15(9):1019-26.
11. Pott C, 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(16):3215-23.

ONTVANGEN 23 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 15 JANUARI 2018.