

HOVON 146: blinatumomab toegevoegd aan de prefase en aan de consolidatiebehandeling van volwassenen met een CD19-positieve precursor B-cel-ALL: een fase 2-studie

HOVON 146: blinatumomab added to the prefase and to the consolidation treatment of adults with a CD19-positive precursor B-cell ALL: a phase 2 study

dr. A.W. Rijnveld

SAMENVATTING

In de HOVON 146-studie worden CD19-positieve precursor B-cel-ALL en CD19-positieve MPAL behandeld. De behandeling bestaat uit standaardchemotherapie in combinatie met drie kuren blinatumomab. Deze worden gegeven in de prefase, na de eerste consolidatiekuur en voor het starten van de onderhoudsbehandeling of allogene stamceltransplantatie gedurende respectievelijk twee, vier en vier weken per continue infusie. Het primaire doel is het bereiken van meer moleculaire MRD-negativiteit na de eerste consolidatiekuur dan met standaardchemotherapie. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:409-13)

SUMMARY

In the HOVON 146 study the CD19 positive precursor B-cell ALL and CD19 positive MPAL are treated. The treatment consists of standard chemotherapy in combination with three cures blinatumomab. These are given in the prefase, after the first consolidation cure and before starting the maintenance or allogeneic stem cell transplantation during respectively two, four and four weeks per continuous infusion. The primary goal is to reach more molecular MRD negativity after the first consolidation treatment than with standard chemotherapy.

ACHTERGROND

De huidige inductiebehandeling van patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) is gebaseerd op intensieve combinatiechemotherapie. Met deze geïntensiverde behandeling wordt bij bijna 90% van alle volwassen patiënten een complete remissie (CR) bereikt.¹ Ongeveer 65% van de jongere patiënten tot en met 40 jaar heeft een langdurige overleving met de op pediatrische protocollen gestoelde behandeling. Voor patiënten ouder dan 40 jaar neemt dit percentage echter elke decade af van 40% voor patiënten van 40-50 jaar oud tot <10% voor patiënten ouder dan 70 jaar.² Dit is enerzijds

het gevolg van minder intensieve behandeling dan bij jongeren en anderzijds door toename van de toxiciteit bij ouderen. Om die reden zijn nieuwe middelen die effectief zijn, maar mildere toxiciteit kennen, hard nodig. Deze nieuwe middelen kunnen mogelijk worden gecombineerd met de huidige chemotherapeutische behandeling, waardoor de huidige chemotherapeutische doseringen zouden kunnen worden verlaagd.

Blinatumomab is een CD19/CD3-bispecifiek monoklonaal antilichaam ontworpen om T-cellen in contact te brengen met CD19-positieve B-cellen inclusief CD19-positieve leuke-

Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.W. Rijnveld, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: a.rijneveld@erasmusmc.nl

Belangenconflict: deelname aan adviesraden Amgen. Financiële ondersteuning: onderzoeksgeld van Servier.

Trefwoorden: blinatumomab, HOVON, precursor B-cel acute lymfatische leukemie

Keywords: blinatumomab, HOVON study group, precursor B-cell acute lymphocytic leukemia

TABEL 1. Risicogroepen bij precursor B- en T-ALL.

	Hoog risico <i>Ten minste 1 parameter aanwezig</i>	Intermediair risico	Laag risico
Leukocytenaantal bij diagnose B-ALL: >30 x 10 ⁹ /l T-ALL: >100 x 10 ⁹ /l	+	–	–
Cytogenetische afwijkingen (incl. FISH)	a. Philadelphia-chromosoom t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 b. MLL- of 11q23-afwijkingen c. Lage hypodiploidie/'near'-triploidie d. Complexe structurele en numerieke chromosoomafwijkingen (≥5), exclusief hyperdiploidie	–	–
Moleculaire afwijkingen	BCR-ABL/MLL-fusieproducten	–	–
CR na remissie inductiekuur 1	Geen CR na eerste RI	CR na eerste RI	CR na eerste RI
Flowcytometrische MRD na eerste consolidatie	≥10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
Leeftijd (geen parameter)	18-70 jaar	40-70 jaar	≤40 jaar

mische B-cellen. Dit geeft aanleiding tot lyse van de B-cel. Blinatumomab is geregistreerd bij de European Medicines Agency (EMA) voor de behandeling van recidief en refractaire CD19-positieve precursor B-ALL. In een vorig jaar gepubliceerde fase 3-studie werden volwassen patiënten met een refractair of recidief precursor B-ALL behandeld met monotherapie blinatumomab of conventionele hoge dosis chemotherapie. Vierenveertig procent van de patiënten die werden behandeld met blinatumomab behaalde een CR versus 29% bij de patiënten die conventionele chemotherapie kregen; 29% van de patiënten in CR na blinatumomab-monotherapie was ook 'minimal residual disease' (MRD) negatief, dit leidde echter niet tot een betere overleving op de langere termijn (mediane overleving 7,3 maanden).³ De meest beschreven ernstige bijwerkingen van blinatumomab zijn infecties (31,7%), neurologische problemen (16,4%), neutropenie/febriële neutropenie (15,3%), 'cytokine release syndrome' (5%) en 'tumor lysis syndrome' (0,5%).

Verschillende parameters blijken geassocieerd met de kans op het bereiken van een complete remissie, maar ook met de duur van deze remissie. De vernieuwde risicogroepindeling bestaat uit drie in plaats van twee risicogroepen (laag-, intermediair- of hoogerisicogroep). Deze bevat de volgende parameters: het leukocytenaantal bij diagnose, de tijd tot complete remissie wordt bereikt (na de eerste of tweede

chemotherapiekuur), minimale restziekte na de eerste consolidatiekuur en cytogenetische en moleculaire afwijkingen bij diagnose. Zie voor deze indeling *Tabel 1*.

STUDIEOPZET HOVON 146

Het betreft een niet-gerandomiseerde fase 2-studie waarin 80 patiënten van 18 tot en met 70 jaar oud met een nieuw gediagnosticeerde en nog onbehandelde CD19-positieve precursor B-cel-ALL worden geïncludeerd. Er zullen 17 centra in Nederland en België deelnemen aan deze studie (zie *Tabel 2*). Blinatumomab wordt in drie afzonderlijke kuren toegevoegd aan de huidige intensieve standaardbehandeling. Dit gebeurt allereerst in de prefase gedurende twee weken en dan in combinatie met prednison gedurende de eerste vijf dagen. Vervolgens na de eerste consolidatiechemokuur en de laatste blinatumomab-kuur wordt vlak voor start van de onderhoudsbehandeling of allogene stamceltransplantatie gegeven (zie *Figuur 1*, pagina 412). Beide laatste kuren blinatumomab worden gedurende vier weken met continue infusie gegeven. Dit kan in de thuissituatie met specialistische thuiszorg. Patiënten ouder dan 60 jaar krijgen hetzelfde behandelingschema met dosisreductie voor de volgende middelen: methotrexaat, anthracycline, vincristine, etoposide en gepegyleerde asparaginase.

Indien de leukemie CD20 tot expressie brengt, wordt rituxi-

mab toegevoegd aan het behandelingschema vanaf intensificatie 1. Een recente fase 3-studie toonde dat toevoegen van rituximab aan de behandeling van een CD20-positieve precursor B-ALL goed wordt verdragen en significant de overleving verbetert, met name voor patiënten die geen allo-gene stamceltransplantatie ondergaan.⁴ Buiten studieverband wordt geadviseerd rituximab vanaf de eerste remissie-inductiekuur toe te voegen. Aangezien in deze HOVON 146-studie het primaire eindpunt na de eerste consolidatiekuur wordt bepaald, is voor deze timing gekozen.

ONDERSTEUNENDE MAATREGELEN

Adequate infectieprofylaxe is belangrijk, met name ook door de hoge dosis steroïden die het behandelprotocol bevat. Het advies is gedurende de gehele behandeling tot einde van de onderhoudsfase PJP en antivirale profylaxe te geven. Ook is er een indicatie voor granulocyt-kolonie-stimulerende factor als de neutrofielen <0,5 x 10⁹/l zijn, totdat het beenmerg is hersteld (neutrofielen >0,5 x 10⁹/l). Daarnaast wordt tromboseprofylaxe geadviseerd gedurende de eerste remissie-inductiekuur met LMWH 5.700 IU/dag.

ONDERZOEKVRAGEN

De belangrijkste vraag is of het bereiken van afwezigheid van minimale restziekte (MRD) na de eerste consolidatiekuur verbetert door het toevoegen van blinatumomab aan de standaardchemotherapiebehandeling. Met de huidige standaardbehandeling bereikt 90% van de patiënten een complete remissie en 60% van deze patiënten zijn tevens MRD-negatief. De veronderstelling is dat dit 75% zal zijn als blinatumomab wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Dit is gebaseerd op de genoemde fase 3-studie.⁴ Het is in meerdere studies aangetoond dat het bereiken van een MRD-negatieve status hand in hand gaat met een betere overleving.

Daarnaast willen we kijken of meer MRD-negatieve patiënten ook resulteert in een betere overleving op de langere termijn. Samen met de afdeling Immunologie van het Erasmus MC willen we onderzoek doen naar het aantal T- en B-cellen en het type T- en B-cellen voor, tijdens en na de behandeling met blinatumomab en kijken of we kunnen voorspellen welke patiënt baat heeft bij het toevoegen van blinatumomab aan de chemotherapie. Eerdere studies toonden aanwijzingen dat het aantal aanwezige regulatoire T-cellen correleert met respons op blinatumomab.⁵

MONITOREN

Asparaginase-activiteit wordt gemonitord via bepalingen in het Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie te Utrecht. Het is van belang direct voor en twee weken na de

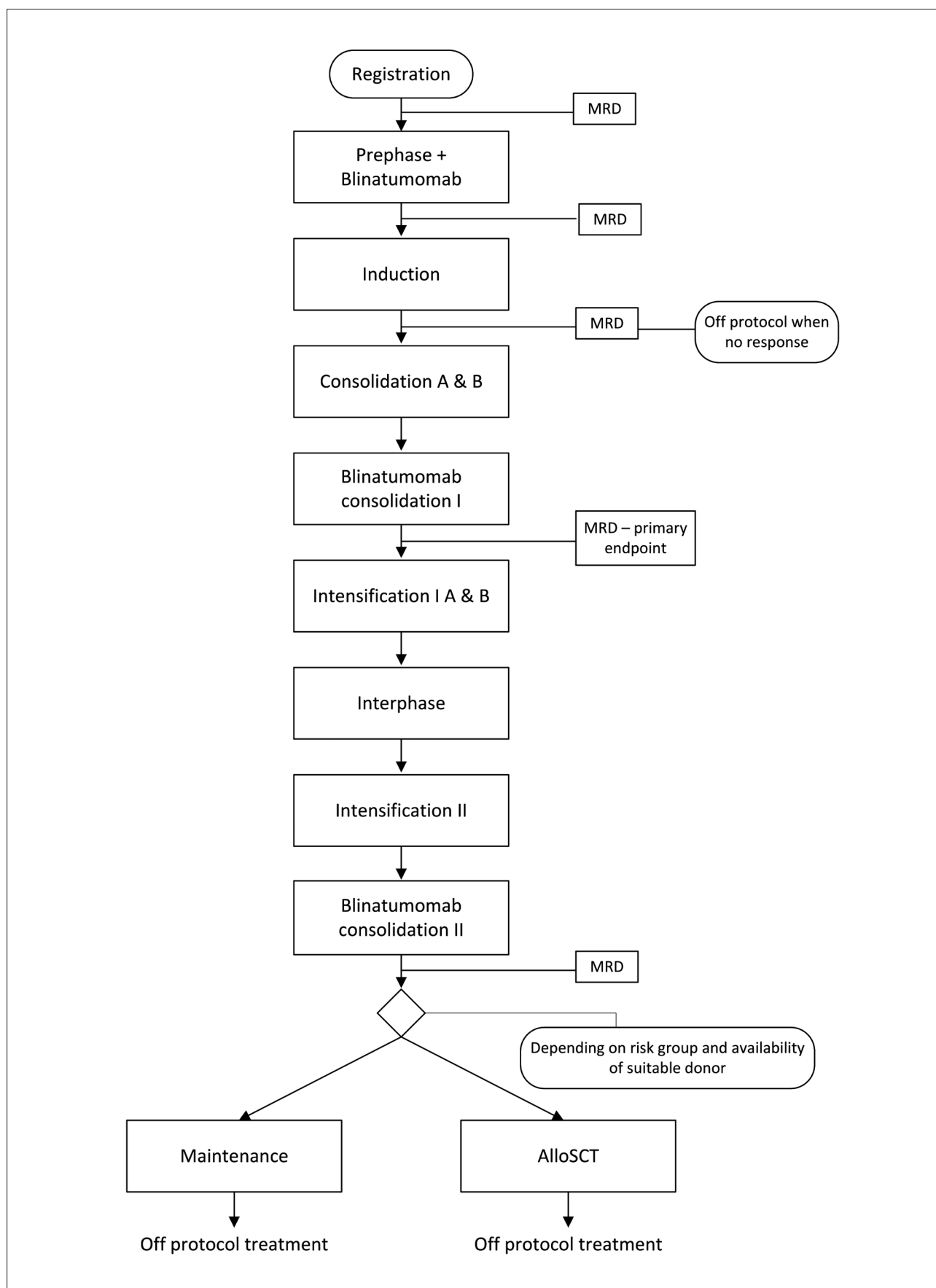
TABEL 2. Deelnemende centra aan HOVON 146-studie.

	Ziekenhuis	Plaats
1	Amsterdam UMC, locatie VUmc	Amsterdam
2	Amsterdam UMC, locatie AMC	Amsterdam
3	Meander MC	Amersfoort
4	Haga ziekenhuis, locatie Leyweg	Den Haag
5	Medisch Spectrum Twente	Enschede
6	UMCG	Groningen
7	LUMC	Leiden
8	Antonius Ziekenhuis	Nieuwegein
9	Erasmus MC	Rotterdam
10	UMCU	Utrecht
11	Isala	Zwolle
12	ZNA-Antwerpen	Antwerpen
13	UZ Leuven	Leuven
14	AZ St Jan	Brugge-Oostende
15	UZA	Antwerpen
16	AZ Delta	Roeselare
17	UZ Gent	Gent

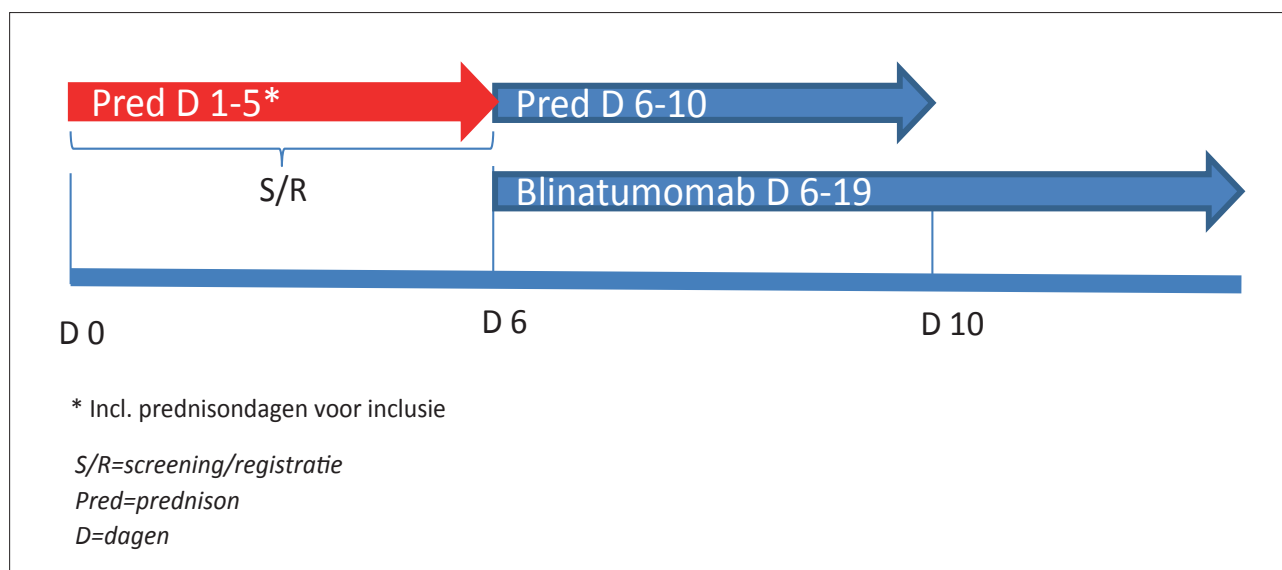
intraveneuze peg-asparaginasegift deze bepaling in te sturen. Er kan namelijk ‘silent inactivation’ optreden. Dat wil zeggen dat er sprake is van afwezige activiteit van asparaginase, zonder klinische uiting van een allergie. Er dient dan een switch te worden gemaakt van peg-asparaginase naar Erwinase bij de eerstvolgende gift asparaginase. U krijgt van hoofdonderzoeker Anita Rijnveld bericht indien hiervan sprake is. Daarnaast zal worden gekeken of de hoogte van de activiteit van asparaginase correleert met mogelijke bijwerkingen.

INCLUSIE- EN EXCLUSIECRITERIA

In totaal zullen 80 patiënten worden geïncludeerd. De volgende inclusiecriteria zijn van toepassing:



FIGUUR 1. Studieopzet HOVON 146-studie voor patiënten van 18-70 jaar met een CD19-positieve B-cel acute lymfatische leukemie. *MRD*=‘minimal residual disease’, *alloSCT*=allogene stamceltransplantatie.



FIGUUR 2. Inclusie tijdens prednison-prefase.

- Leeftijd 18 tot en met 70 jaar.
- Onbehandelde CD19-positieve B-cel-ALL en MPAL inclusief t(9;22) of BCR-ABL-positieve ALL/MPAL (geen B-LBL).
- Steroïden zijn gedurende maximaal vijf dagen toegestaan voor inclusie van de patiënt in de studie. Na inclusie kan dan direct blinatumomab gedurende twee weken worden gegeven (zie Figuur 2).

Exclusiecriteria:

- CML in blastencrisis.
- Acute ongedifferentieerde leukemie.
- Ernstige cardiovasculaire ziekte.
- Ernstige pulmonale disfunctie.
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte.
- Maligniteit in afgelopen vijf jaar met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid en cervixcarcinoom stadium 0.
- Actieve, ongecontroleerde infectie.
- HIV-positief.
- Symptomatische centraal zenuwstelsel lokalisatie.

DEELNAME AAN DE STUDIE

De studie is goedgekeurd door de METC van het Erasmus MC en open voor inclusie in het Erasmus MC en het Antonius

ziekenhuis te Nieuwegein. De volgende 15 centra, zoals genoemd in *Tabel 2*, volgen spoedig. Indien u informatie wilt of wenst deel te nemen aan de studie, kunt u contact opnemen met de trial manager Jeannine Refos (j.refos@erasmusmc.nl) of met de hoofdonderzoeker Anita Rijnveld (a.rijneveld@erasmusmc.nl).

REFERENTIES

1. Rijnveld AW, et al. Clofarabin added to standard treatment in adult patients with newly diagnosed ALL: first results of the randomized phase III HOVON-100 Study. *Blood* 2017;(139):2606.
2. Dinmohamed AG, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia* 2016;30(2):310-7.
3. Kantarjian H, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47.
4. Maury S, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044-53.
5. Duell J, et al. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia* 2017;31(10):2181-90.

ONTVANGEN 15 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTEERD 17 OKTOBER 2018.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.