

HOVON 139: prospectieve multicentrum gerandomiseerde fase 2-studie omtrent de effectiviteit en veiligheid van obinutuzumab, gevolgd door obinutuzumab gecombineerd met venetoclax, gevolgd door standaard venetoclax onderhoud of MRD-gestuurde venetoclax onderhoud bij eerstelijnspatiënten met CLL ongeschikt voor FCR-behandeling

HOVON 139: a prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens

dr. M-D. Levin¹, dr. S. Kersting² en prof. dr. A.P. Kater³, *namens de HOVON-CLL-werkgroep*

SAMENVATTING

De HOVON 139 (GIVE-studie: Gazyvaro In combination with VEnetoclax in CLL) is een gerandomiseerde fase 2-studie, waarbij de randomisatie plaatsvindt in de onderhoudsfase. In eerste instantie ontvangen patiënten een pre-inductie met twee kuren obinutuzumab (CD20-antistof) om de hoeveelheid tumorcellen te laten afnemen en daardoor het risico op tumorlysisyndroom (TLS) door subsequente venetoclax (Bcl-2-remmer) te verlagen. Vervolgens worden patiënten gestadiëerd voor het risico op TLS en krijgen zij inductiebehandeling met zes cycli obinutuzumab in combinatie met venetoclax, gevolgd door zes kuren

venetoclax monotherapie. Na deze inductiebehandeling worden patiënten, die minstens een partiële remissie hebben bereikt, gerandomiseerd tussen 12 cycli venetoclax onderhoud (groep A) en MRD-gestuurde venetoclax onderhoud (groep B). In groep B wordt de venetoclax gestopt als de patiënt MRD-negatief wordt. Patiënten in groep B die al MRD-negatief zijn op het moment van randomisatie, starten zelfs niet met de venetoclax onderhoudsbehandeling. Het primaire eindpunt is een MRD-negatief beenmerg na 24 (geplande) cycli venetoclax in combinatie met acht kuren obinutuzumab.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:142-8)

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M-D. Levin, internist-hematoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 078 652 37 87/06 41 01 18 43, e-mailadres: m-d.levin@asz.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, FCR-ongeschikt, MRD-gestuurd, obinutuzumab, venetoclax

Keywords: chronic lymphatic leukemia, FCR unfit, MRD guided, obinutuzumab, venetoclax

SUMMARY

The HOVON 139 (GIVE trial: Gazyvaro In combination with VEnetoclax in CLL) is designed as a randomised phase II trial. Patiënten receive pre-induction with two cycles of single obinutuzumab, followed by induction with six cycles of obinutuzumab + venetoclax and six cycles of single venetoclax. After this induction treatment, all patients, who are at least in PR are randomised to 12 months of venetoclax maintenance

(arm A) or 12 months of MRD-guided venetoclax maintenance (arm B). In arm B venetoclax maintenance will be stopped if patiënten reach blood MRD-negativity at any timepoint following randomization. Patients who are MRD negative at randomization, will not start maintenance if randomized to arm B. The primary endpoint of the study is MRD negative bone marrow after 24 cycles of (planned) venetoclax in combination with eight cycles of obinutuzumab.

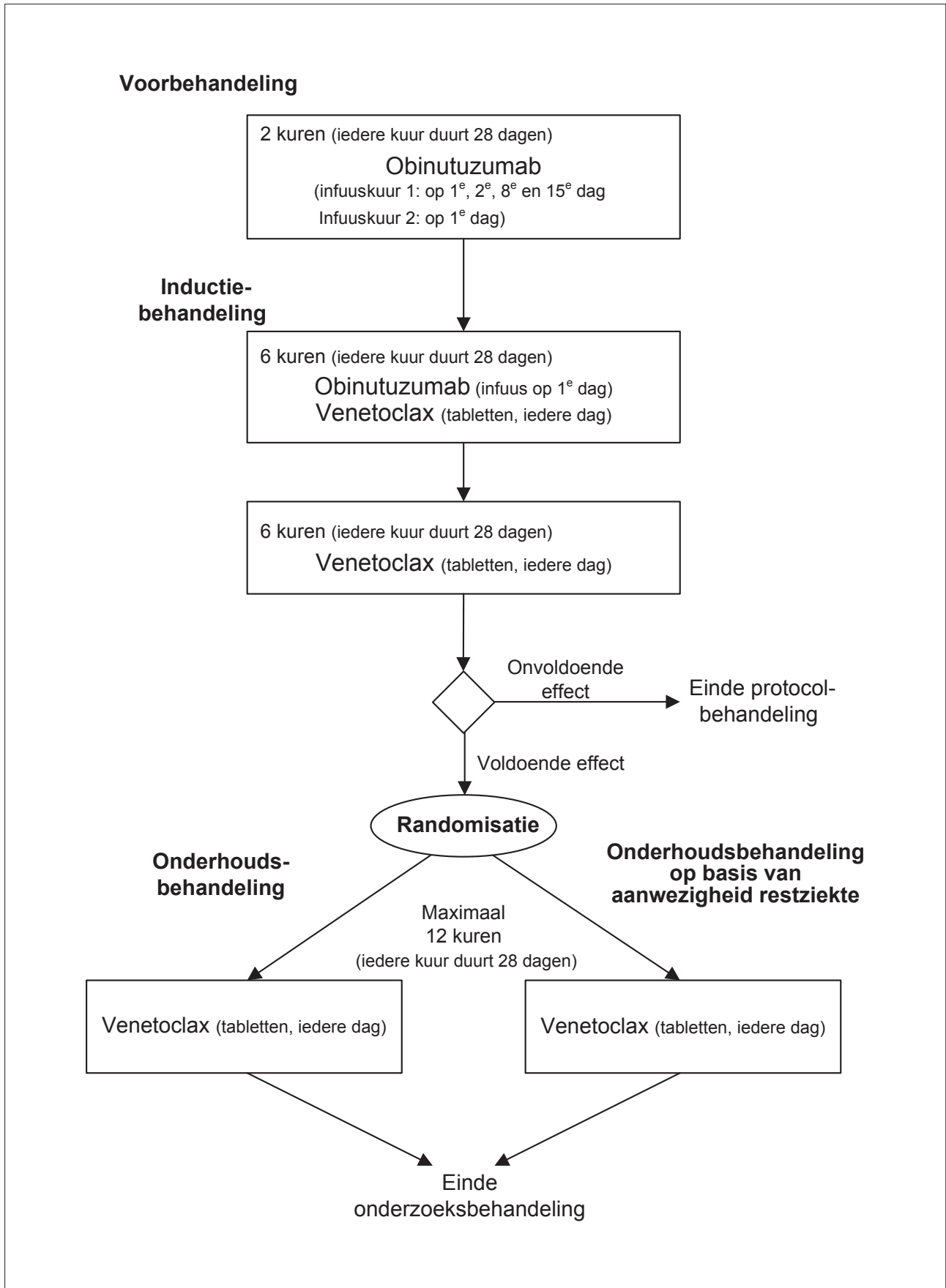
ACHTERGROND

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende vorm van leukemie in Nederland.¹ De behandeling van CLL is de afgelopen jaren sterk veranderd en verbeterd, waarbij de volgende mijlpalen aan te wijzen zijn.

1. Door de toevoeging van een CD20-antistof aan chemotherapie is de progressievrije (PFS) en totale overleving (OS) van patiënten met CLL toegenomen. Dit is zowel aangetoond voor fitte patiënten, die met fludarabine en cyclofosfamide worden behandeld, als voor minder fitte patiënten, die met chloorambucil worden behandeld.²⁻⁴ Bij minder fitte patiënten is ook aangetoond dat de nieuwere CD20-antistoffen (obinutuzumab of oatumumab) in combinatie met chloormabucil een betere PFS geven dan rituximab.^{4,5} Daarbij moet wel worden aangetekend dat een betere OS voor deze nieuwere CD20-antistoffen in vergelijking met rituximab nog niet is aangetoond en dat de behandeling met obinutuzumab gepaard gaat met meer en ernstigere infusiegerelateerde reacties.
2. De effectiviteit van lenalidomide voor patiënten met CLL is al langer bekend, maar was met name uitgezocht in fase 1/2-studies en bij patiënten met een recidief. Effectiviteit van lenalidomide bij CLL zou met name te wijten zijn aan indirecte effecten op T-celactiviteit, omdat lenalidomide, in ieder geval in vitro, vrijwel geen impact heeft op de CLL-cellen zelf. Tijdens ASH 2016 zijn echter resultaten getoond door twee groepen, die tonen dat onderhoudsbehandeling met lenalidomide de PFS in de eerste lijn verbetert.^{6,7} Binnenkort zullen ook de resultaten van de HOVON 109-studie bekend worden, waarbij eerste-lijnspatiënten een inductiebehandeling ontvangen met zes kuren rituximab-chloorambucil en lenalidomide gevolgd door zes kuren lenalidomide monotherapie.
3. De tyrosinekinaseremmers (TKI's), gericht op remming van het BCR-signaleringspad, zoals BTK-blokkering (ibrutinib, acalabrutinib) of PI3K-blokkering

(idelalisib), zijn in de afgelopen jaren in meerdere gerandomiseerde studies onderzocht. In deze studies laten de TKI's een gunstig effect op PFS en soms zelfs OS van patiënten met eerste- en latere-lijnsbehandeling voor CLL.⁸⁻¹¹ In deze studies wordt echter niet altijd de sterkste controlegroep gebruikt en is een aantal nadelige kenmerken van TKI-behandeling duidelijk geworden. Bij TKI-behandeling wordt bijna nooit een complete remissie (CR) waargenomen en is MRD-negativiteit zeer zeldzaam. Deze twee eindpunten zijn bij behandeling met chemo-immunotherapie de beste voorspeller van de remissieduur. Daarnaast wordt de TKI-behandeling doorgegeven tot aan progressie, wat voor de patiënt leidt tot meer risico op bijwerkingen en de kosten voor deze middelen zeer hoog maakt.

4. Venetoclax (ook wel bekend als GDC-199 of ABT-199) is een zeer selectieve, orale Bcl-2-remmer. De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat CLL-cellen niet zo onverwoestbaar zijn als werd gedacht. Het blijkt dat circulerende CLL-cellen een beperkte vitaliteit hebben en dat apoptose eigenlijk met name wordt voorkomen door verhoogde expressie van het apoptoseremmende eiwit Bcl-2. Dit eiwit is in staat om pro-apoptotische, zogenoemde BH3-moleculen, te binden, waardoor het apoptosepad en daarmee caspase-activatie wordt tegengehouden. Venetoclax is een zogenoemd BH3-mimeticum en bindt exact op die plaats waar Bcl-2 de BH3-moleculen bindt. Het gevolg is dat BH3-moleculen nu wel in staat zijn om het apoptosepad te initiëren.¹² In de eerste studies met venetoclax bij patiënten met gevorderde CLL werd een respons gezien bij 77-78% van de patiënten met zelfs een complete remissie (CR) bij 23-39% (Venetoclax investigator's brochure, 2014, de M12-175- en M13-365-studie). Ook van patiënten met een 17p-deletie en van patiënten die fludarabine-refractair zijn reageert respectievelijk 79% en 76%.¹³⁻¹⁵



FIGUUR 1. Patiënten met actieve CLL die nog niet eerder zijn behandeld met en niet in aanmerking komen voor behandeling met intensieve chemotherapie.

TABEL 1. Risicocategorieën voor het tumorlyssyndroom (TLS) bij behandeling met venetoclax.

TLS-risicocategorie	Grootste diameter van alle lymfeklierstations		Absolute lymfocytentelling
Laag	<5 cm	EN	<25 × 10 ⁹ /l
Intermediair	≥5 en <10 cm	OF	≥25 × 10 ⁹ /l
Hoog	≥5 en <10 cm	EN	≥25 × 10 ⁹ /l
	>10 cm		Irrelevant

Hoewel venetoclax dus als monotherapie effectief is, blijken leukemiecellen in het tumormicromilieu in de lymfeklier minder gevoelig voor venetoclax ten gevolge van de inductie van andere BH3-bindende moleculen naast Bcl-2.¹² CD20-antistoffen, en met name obinutuzumab, lijken goed in staat om ook CLL-cellen in lymfoïde weefsels te bereiken en te 'targeten', waardoor een combinatiebehandeling van venetoclax met een CD20-antistof zeer krachtig kan zijn door de synergistische werking. De verwachting is dat deze combinatie het percentage MRD-negatieve patiënten omlaag kan krijgen. Een van de meest ernstige bijwerkingen van venetoclax is het tumorlyssyndroom (TLS). Van de eerste 56 patiënten die met venetoclax zijn behandeld, hadden 10 (18%) laboratoriumkenmerken van TLS en drie patiënten hadden klinisch manifest TLS, van wie twee patiënten zijn gedialyseerd en één patiënt is overleden aan acute hartdood.¹⁴ Om dit te voorkomen moeten patiënten de dosering van venetoclax geleidelijk op-hogen volgens het zogenoemde 'ramp-up'-schema (wekelijkse dosisverhoging volgens 20-50-100-200-400 mg). Daarnaast moeten patiënten met een hoog risico op TLS worden opgenomen in het ziekenhuis voor intraveneuze hyperhydratie en controle van tumorlysisparameters bij start (20 mg venetoclax) en ophoging van de dosering naar 50 mg venetoclax. Met deze maatregelen is het risico op laboratoriumkenmerken van TLS één van de 60 patiënten geworden (1,6%) en heeft geen patiënt meer een klinisch manifest TLS gekregen, waarbij wel 21 (35%) van de patiënten moesten worden opgenomen in het ziekenhuis in verband met hoog risico op TLS.¹⁴ In de HOVON 139-studie is gekozen voor een pre-inductiebehandeling met obinutuzumab, om bij start van venetoclax het risico op TLS te verminderen en het aantal patiënten met hoog risico op TLS, die dus moeten worden opgenomen in het ziekenhuis, te verkleinen. Er zijn geen goede gegevens bekend over de effectiviteit

van de obinutuzumab voorbehandeling op het percentage patiënten met hoog risico op TLS, die moeten worden opgenomen in het ziekenhuis, echter de verwachting is dat dit zeker 50% lager zal zijn dan in de studie van Roberts in deze oudere populatie.¹⁴

STUDIEOPZET

Bovengenoemde ontwikkelingen maken het in theorie mogelijk om CLL langdurig in remissie te krijgen zonder toepassing van chemotherapie, waardoor niet alleen specifieke bijwerkingen worden voorkomen, maar ook langetermijntoxiciteit. De HOVON 139-studie is ontwikkeld voor patiënten die niet geschikt worden geacht voor een behandeling met rituximab-fludarabine-cyclofosfamide. Aangezien er in de medische literatuur geen goede definitie van deze patiëntengroep bestaat, wordt deze beslissing overgelaten aan de patiënt en de behandelaar. In de HOVON 139-studie worden drie zaken bestudeerd. In eerste instantie wordt geïnventariseerd of een pre-inductieschema met twee kuren obinutuzumab het percentage patiënten in de hoogrisicogroep voor TLS (die dus moeten worden opgenomen in het ziekenhuis) veilig kan verlagen. Daarnaast krijgen patiënten een jaar onderhoudsbehandeling met venetoclax, waarvan de vraag is of het percentage patiënten die MRD-negatief worden na twee jaar is toegenomen ten opzichte van het percentage na één jaar behandeling. Ten slotte kunnen de patiënten in groep B bij MRD-negativiteit eerder stoppen met venetoclax, waarbij de vraag is wat het effect op MRD-negativiteit twee jaar na start van de behandeling zal zijn (zie *Figuur 1*, pagina 144). In een eerdere studie leidde een combinatie van rituximab plus venetoclax bij patiënten met recidief CLL tot een MRD-negativiteit bij 28 (57%) van de 49 patiënten.¹⁵ De pre-inductiebehandeling bestaat uit twee kuren obinutuzumab. Gezien het risico op infusiegerelateerde bijwerkingen (IRR) van obinutuzumab wordt de eerste

TABEL 2. Veiligheidsmaatregelen met betrekking tot het tumorlyssyndroom (TLS) van venetoclax.

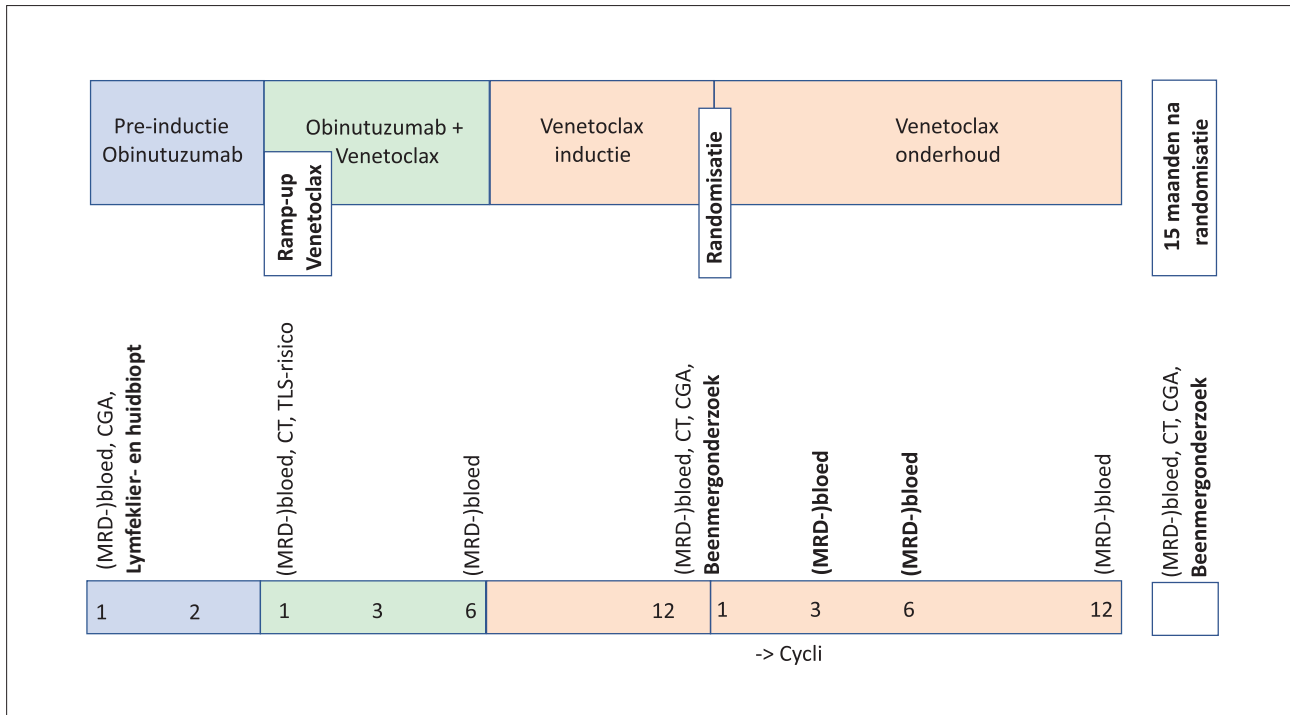
TLS-risico	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
Opname in het ziekenhuis	Niet verplicht ¹		Noodzakelijk voor eerste dosis van 20 mg en eerste dosisverhoging van 50 mg venetoclax
Hydratie			
Orale hydratie	≥2 l, te starten ≥48 uur voorafgaand aan de eerste dosis/bij elke dosisescalatie tot ≥24 uur erna		
Intraveneus	Niet noodzakelijk ²	Aanbevolen (infuus van 1,5-2 l in 8 uur) bij eerste dosis van 20 mg en eerste dosisverhoging van 50 mg venetoclax	Verplicht (infusiesnelheid: ≥150-200 ml/uur, dus 2-3 l per dag) bij eerste dosis van 20 mg en eerste dosisverhoging van 50 mg venetoclax; daarna wordt bij elke dosisescalatie 1,5-2 l geadviseerd
Urinezuurverlaging			
Allopurinol	300 mg p.o. dagelijks, te starten ≥72 uur voor de eerste dosis tot ≥1 week na de laatste dosisescalatie (naar 400 mg)	300 mg p.o. dagelijks, te starten ≥72 uur voor de eerste dosis tot ≥28 dagen na de laatste dosisescalatie (naar 400 mg)	
Rasburicase ^{3,4}	Aanbevolen als urinezuur verhoogd is in de bloedafname 24 uur voor de eerste dosis en bij dosisverhoging naar 50 mg	Aan te bevelen voor de eerste dosis en bij dosisverhoging naar 50 mg; sterk aanbevolen als urinezuur verhoogd is	
<p>¹ Alleen als dit noodzakelijk is voor andere redenen, bijvoorbeeld verminderde nierfunctie, comorbiditeit, risico op overvulling of onvermogen goede orale hydratie te bewerkstelligen.</p> <p>² Alleen bij onvermogen goede orale hydratie te bewerkstelligen of als patiënt is opgenomen voor een andere reden.</p> <p>³ Indien patiënt een contra-indicatie heeft voor rasburicase ('glucose 6 phosphate dehydrogenase [G6PD] deficiency'), kan het TLS-risicoreductieplan worden besproken met de hoofdonderzoeker.</p> <p>⁴ Allopurinol wordt niet gegeven op de dag van de rasburicase.</p>			

TABEL 3. Inductiebehandeling met obinutuzumab en venetoclax met het 'ramp-up'-schema.

Middel	Dosis/dag	Toedieningsweg	Dagen
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	Dag 1
Venetoclax	Dag 1-7: 20 mg (2 tabl. 10 mg) Dag 8-14: 50 mg (1 tabl. 50 mg) Dag 15-21: 100 mg (1 tabl. 100 mg) Dag 22-28: 200 mg (2 tabl. 100 mg)	Oraal	Cyclus 1: dag 1-28
	400 mg (4 tabl. 100 mg)		Cyclus 2-6: dag 1-28

1.000 mg opgesplitst in 100 en 900 mg op de opeenvolgende dagen, gevolgd door een toediening op dag 8, 15 en 29. Na deze pre-inductiebehandeling worden

patiënten weer gestageerd om het risico op TLS in te schatten (zie Tabel 1). De hoogrisicopatiënten voor TLS moeten worden opgenomen in het ziekenhuis



FIGUUR 2. Nevenstudies HOVON 139.

om intraveneuze hyperhydratie te krijgen en eventueel rasburicase. De overige patiënten kunnen poliklinisch worden begeleid (zie *Tabel 2*, pagina 146). Het starten en ophogen van venetoclax moet gebeuren volgens het zogenoemde ‘ramp-up’-schema (zie *Tabel 3*, pagina 146). Belangrijk is dat bij de eerste dosis van 20 en 50 mg venetoclax ruime (intraveneuze) hydratatie wordt toegepast en dat na 8 en 24 uur tumorlysislaboratoriumwaarden worden bepaald (Na, K, kreatinine, urinezuur, Ca, F, LDH). Het is van groot belang om deze laboratoriumwaarden gelijk te vervolgen en bij tekenen van TLS ook snel verdere maatregelen te nemen. De volgende gift van 20 en 50 mg venetoclax mag pas worden ingenomen als er geen tekenen van TLS zijn na de eerste gift van deze dosis.

De inductiebehandeling bestaat uit zes kuren obinutuzumab in combinatie met venetoclax, gevolgd door zes maanden venetoclax-monotherapie. Hierbij zal granulopenie waarschijnlijk de belangrijkste bijwerking zijn van de behandeling. De granulopenie kan worden ondersteund met groeifactoren om een eventuele dosisverlaging te voorkomen.

Na deze inductiebehandeling worden patiënten opnieuw gestadiëerd. Patiënten die minstens een partiële remissie (PR) hebben behaald, krijgen een beenmergonderzoek, CT-scan en MRD-onderzoek. Door randomisatie wordt bepaald of zij nog een jaar venetoclax

onderhoud krijgen (groep A) of dat zij MRD-gestuurde venetoclax onderhoud krijgen (groep B). Dat laatste betekent dat, indien patiënten in het jaar van onderhoudsbehandeling met venetoclax MRD-negatief worden, na drie of zes maanden (het is dus van groot belang om op deze momenten bloed in te sturen naar het AMC!) mogen stoppen met de venetoclax-onderhoudsbehandeling. Deze behandeling zal dan niet meer worden hervat.

Het primaire eindpunt van de studie ligt op 15 maanden na de randomisatie voor venetoclax onderhoud (groep A) of MRD-gestuurd venetoclax onderhoud (groep B). Dan wordt wederom door middel van een beenmergonderzoek, CT-scan en MRD-onderzoek bepaald welke patiënten nog in een MRD-negatieve CR zijn.

In de HOVON 139-studie zijn enkele belangrijke nevenstudies opgenomen, die van belang zijn voor het inzicht in patiënten die voor CLL worden behandeld, maar die niet in de standaardbehandeling van de patiënten zit (zie *Figuur 2*). De eerste nevenstudie is het lymfeklierbiopt voor start van de behandeling. In het lymfeklierbiopt, dat in een speciale ingevroren buis moet worden verzonden naar het AMC, wordt gekeken naar de samenstelling van de micro-omgeving door middel van flowcytometrie in T-cel-subsets (CD4/CD8-, Th1-, Th2-, Th17-, δ 1- en $\nu\gamma$ 9 ν δ 2-cellen), myeloïde cellen (inclusief suppressorsubsets) en monocytöïde cellen

(inclusief suppressorcellen). De tweede nevenstudie is een huidbiopt voor start van de behandeling, dat wordt verzonden naar het VUmc, waarin ouderdomsmarkers worden bestudeerd ('senescence associated beta-galactosidase' (pH 6), p16INK4a, p19ARF, p53, p21, p15INK4b, Dec1 en DcR2). Ten slotte wordt een geriatrisch assessment verricht op verschillende momenten (bij start, bij randomisatie, na 24 cycli venetoclax en bij follow-up), om vast te leggen wat de invloed is van verminderde vermogens aan de start van de behandeling op verschillende uitkomsten en om vast te leggen hoe deze vermogens verlopen tijdens deze nieuwe behandeling.

TOEGANKELIJKHEID VOOR PATIËNTEN

De HOVON 139-studie is inmiddels goedgekeurd door de METC van het AMC en de eerste patiënten zijn geïncludeerd. Deze studie wordt uitgevoerd in 25 centra in Nederland, die zijn geselecteerd op de volgende criteria: 1) geografische spreiding, 2) actieve participatie in de HOVON-CLL-werkgroep en 3) eerdere inclusie in CLL-studies. Gezien het beperkte budget van deze studie was het helaas niet mogelijk om meer centra te openen. Gelukkig is het door de geografische spreiding van de centra die participeren aan de HOVON 139 altijd mogelijk om patiënten te verwijzen voor participatie naar een ziekenhuis in de buurt.

REFERENTIES

1. Van den Broek EC, Kater AP, Van de Schans SA, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012;48:889-95.
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
3. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from

- the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2016 Oct 12 [Epub ahead of print].
4. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
 5. Hillmen P, Robak T, Janssen A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873-83.
 6. Foà R, Zariwsky A, Egyed M, et al. Phase 3 study of lenalidomide versus placebo as maintenance therapy following second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia (CONTINUUM). Oral presentation, ASH 2016, San Diego, VS.
 7. Fink AM, Bahlo J, Sandra R, et al. Lenalidomide maintenance after front line therapy substantially prolongs progression free survival in high risk CLL: interim results of a phase 3 study (CLL M1 study of the German CLL Study Group). Oral presentation, ASH 2016, San Diego, VS.
 8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213-23.
 9. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425-37.
 10. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997-1007.
 11. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):323-32.
 12. Tromp JM, Geest CR, Breij EC, et al. Tipping the Noxa/Mcl-1 balance overcomes ABT-737 resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):487-98.
 13. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202-8.
 14. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-22.
 15. Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):230-40.

ONTVANGEN 10 JANUARI 2017, GEACCEPTEERD 16 MAART 2017.