

HOVON 140: een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde fase 3-studie omtrent de effectiviteit van standaard chemo-immunotherapie (FCR/BR) versus rituximab en venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) en venetoclax (GVe) versus obinutuzumab en ibrutinib en venetoclax (GIVe) bij fitte patiënten met onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53-mutatie

HOVON 140: a prospective, open-label, multicenter, randomized phase-III trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVe) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation

L. van der Straten¹, dr. M-D. Levin², dr. K.L. Wu³, dr. A. van Hoof⁴, prof. dr. E. van den Neste⁵, dr. H. Demuynck⁶, prof. dr. A.M.H. Janssens⁷, dr. D. Deeren⁸, dr. H.P.J. Visser⁹, dr. J.C. Regelink¹⁰, dr. M. Chamuleau¹¹, dr. E. van der Spreek¹², dr. R.S. Boersma¹³, dr. M. van der Klift¹³, dr. R.F.J. Schop¹⁴, dr. E.F.M. Posthuma¹⁵, dr. D.E. Issa¹⁶, dr. J.J. Wegman¹⁷, dr. S. Wittebol¹⁸, dr. L.W. Tick¹⁹, dr. M.R. Schaafsma²⁰, dr. B.C. Tanis²¹, dr. M. Bellido²², A. Beeker²³, dr. M. Hoogendoorn²⁴, prof. dr. J.H. Veelken²⁵, prof. dr. H.C. Schouten²⁶, dr. H.R. Koene²⁷, K. Oosterveld²⁸, dr. A.J. Croockewit²⁹, dr. M.B.L. Leys³⁰, dr. G.J. Veldhuis³¹, dr. C.A.M. Idink³², dr. J. Droogendijk³³, dr. R. Mous³⁴, dr. A. Koster³⁵, dr. K.G. van der Hem³⁶, dr. E.C. Dompeling³⁷, prof. dr. M.H.J. van Oers³⁸ en prof. dr. A.P. Kater³⁸

SAMENVATTING

De HOVON 140 (de GA101 Ibrutinib ABT101 (GAIA)-studie) is ontwikkeld om te evalueren of chemo-immunotherapie (FCR/BR) in de eerstelijnsbehandeling van fitte patiënten met chronische lymfatische leukemie kan worden vervangen door gerichte therapie met venetoclax (en ibrutinib) in combinatie met anti-CD20-antistoffen.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:390-4)

SUMMARY

The HOVON 140 (the GA101 Ibrutinib ABT101 (GAIA) trial) is designed to evaluate if chemoimmunotherapy (FCR/BR) in the frontline treatment of physically fit patients in chronic lymphocytic leukemia can be replaced by combinations of targeted treatment with venetoclax (and ibrutinib) with anti-CD20-antibodies.

¹onderzoekster, afdeling Interne geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, ZNA Stuivenberg, Antwerpen, ⁴internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Algemeen Ziekenhuis St. Jan, Brugge, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Cliniques Universitaires St. Luc, Brussel, ⁶internist-hematoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, Jan Yperman Ziekenhuis, Ieper, ⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, UZ Gasthuisberg, Leuven, ⁸internist-hematoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, AZ Delta, Roeselare, ⁹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Noordwest Ziekenhuis-groep loc. Alkmaar, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie,

VU medisch centrum, ¹²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, ¹³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Amphia ziekenhuis, ¹⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, IJsselland Ziekenhuis, ¹⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, ¹⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, ¹⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Deventer Ziekenhuis, ¹⁸internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Gelderse Vallei, ¹⁹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maxima Medisch Centrum, ²⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, ²¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, ²²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, ²⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, MC Leeuwarden Zuid, ²⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, ²⁶medisch hoofd Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, AZ Maastricht, ²⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Antonius Ziekenhuis, ²⁸internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, ²⁹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, ³⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maasstadziekenhuis, ³¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Antonius Ziekenhuis Sneek, ³²internist, afdeling Interne Geneeskunde, ZorgSaam Zeeuws Vlaanderen, ³³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, St. Elisabeth Ziekenhuis, ³⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, VieCuri Medisch Centrum, locatie Venlo, ³⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum, ³⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, ³⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. L. van der Straten, onderzoekster, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 06 43 93 36 40, e-mailadres: l.vanderstraten@asz.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: deze studie wordt gefinancierd door de farmaceutische bedrijven F. Hoffmann-La Roche LTD, AbbVie en Janssen-Cilag.

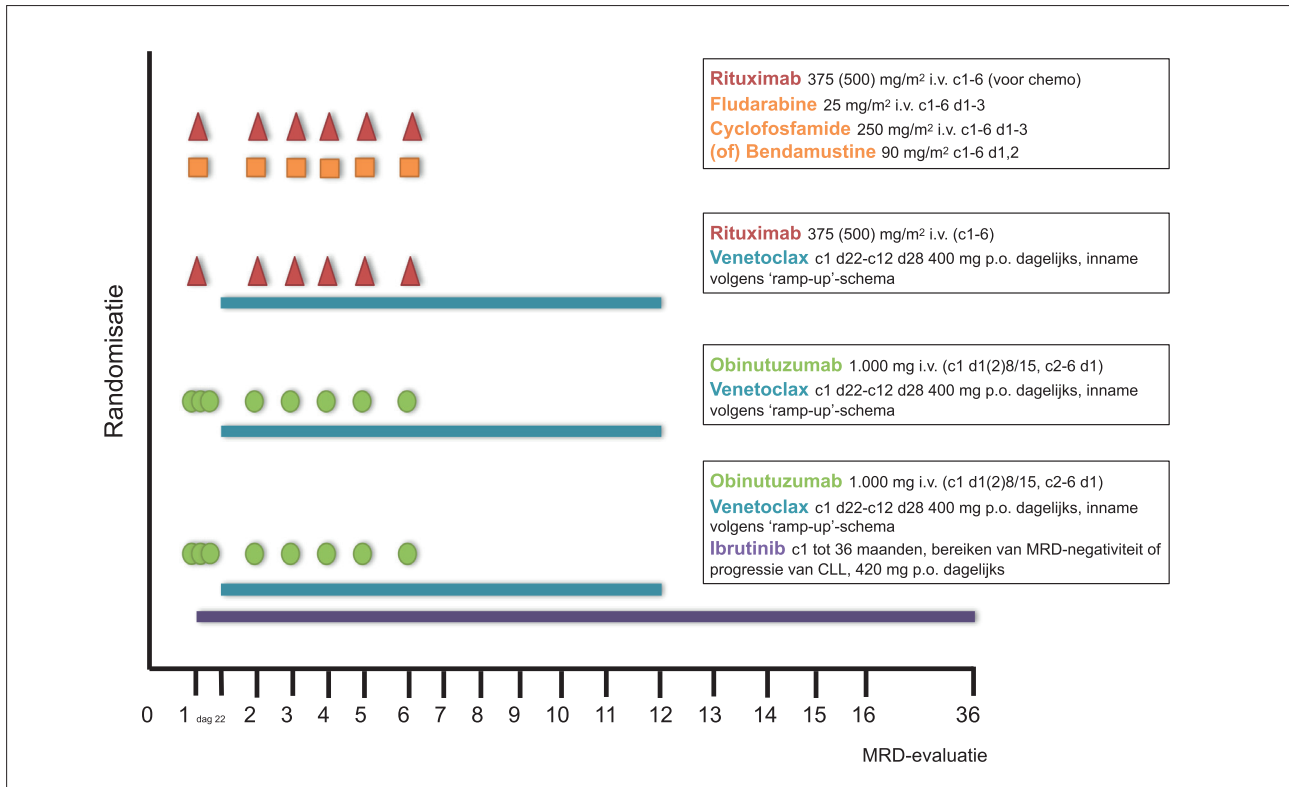
Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, conventionele chemotherapie, ibrutinib, onbehandelde fitte patiënten, obinutuzumab, venetoclax
Keywords: chronic lymphocytic leukemia, untreated fit patients, conventional chemotherapy, obinutuzumab, venetoclax, ibrutinib

ACHTERGROND

Chemo-immunotherapie is de standaardbehandeling voor onbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53-mutatie. Fitte patiënten worden behandeld met een combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR).¹ Als gevolg van het hoge risico op ernstige neutropenie en bijbehorende infecties moet FCR worden ontraden als behandeling voor de veelal minder fitte oudere patiënten >65 jaar. Uit de subanalyse van de CLL10-studie bij patiënten >65 jaar blijkt dat er geen verschil is ten aanzien van progressievrije overleving (PFS) na behandeling met FCR ten opzichte van bendamustine-rituximab (BR) (PFS niet gehaald voor FCR versus 48,5 maanden (95%-BI 34,6-53,0) voor BR; p=0,172). Aangezien BR beter wordt getolereerd en net zo effectief is als FCR, kan combinatiebehandeling met BR worden overwogen bij de fitte oudere CLL-populatie.² Recentelijk zijn nieuwe zogenoemde doelgerichte geneesmiddelen beschikbaar gekomen voor de behandeling van CLL met een heel ander en doorgaans milder bijwerkingenprofiel dan conventionele behandeling. De toepassing in de eerste lijn, zeker in combinatie, is nog maar weinig bestudeerd.

Behandeling met de anti-CD20-antistof obinutuzumab is de nieuwe standaard eerstelijnsbehandeling voor oudere CLL-patiënten met comorbiditeit. In de CLL11-studie is aangetoond dat de combinatiebehandeling obinutuzumab-chloor-

ambucil veilig en effectief kan worden toegepast bij deze doelgroep en superior is ten opzichte van chloorambucil-monotherapie.³ De mediane PFS was 26,7 maanden voor obinutuzumab-chloorambucil en 11,1 maanden voor chloorambucil-monotherapie (HR 0,18; 95%-BI 0,13-0,24; p<0,001). Daarnaast is obinutuzumab-chloorambucil superieur ten opzichte van rituximab-chloorambucil met betrekking tot PFS (26,7 maanden vs. 15,2 maanden; HR 0,39; 95%-BI 0,31-0,49; p<0,001). Wat betreft 'overall survival' (OS) zorgt behandeling met obinutuzumab-chloorambucil voor een significant overlevingsvoordeel ten opzichte van chloorambucil-monotherapie (HR 0,41; 95%-BI 0,23-0,74; p=0,002). Er is geen significant overlevingsvoordeel gevonden voor rituximab-chloorambucil ten opzichte van chloorambucil-monotherapie (HR 0,66; 95%-BI 0,39-1,11; p=0,11) en voor obinutuzumab-chloorambucil ten opzichte van rituximab-chloorambucil (HR 0,66; 95%-BI 0,41-1,06; p=0,08). Venetoclax (ook wel bekend als GDC-199 of ABT-199) is een Bcl-2-remmer. CLL-cellen hebben als gevolg van een verhoogde expressie van het apoptoseremmende eiwit Bcl-2 een sterk verstoorde regulatie van geprogrammeerde celdood (apoptose). Behandeling met venetoclax-monotherapie zorgt voor hoge responspercentages (71-79%); 20% van de patiënten behaalden een complete respons, van wie bij 5% zelfs geen minimale residuale ziekte (MRD) in het bloed meer aantoonbaar was.⁴ Toevoeging van rituximab aan venetoclax



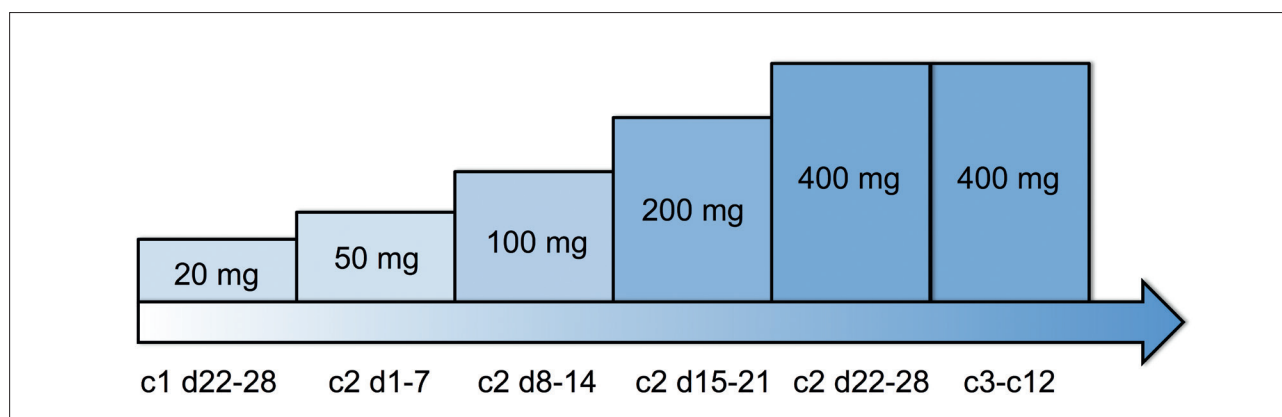
FIGUUR 1. Overzicht van de behandelingen binnen de HOVON 140-studie. Patiënten worden gerandomiseerd over groep 1) fludarabine en cyclofosfamide en rituximab voor patiënten <65 jaar of bendamustine en rituximab voor patiënten >65 jaar, 2) rituximab en venetoclax, 3) obinutuzumab en venetoclax en 4) obinutuzumab en venetoclax en ibrutinib. Behandeling met venetoclax wordt gedoseerd door middel van het 'ramp-up'-schema om het tumorlysisyndroom te voorkomen. Ibrutinib wordt dagelijks oraal ingenomen voor een maximale periode van 36 maanden of tot het optreden van MRD-negativiteit in het perifere bloed, het starten van een nieuwe anti-CLL-behandeling of het optreden van onacceptabele toxiciteit. MRD wordt gemeten met flowcytometrie in het perifere bloed op MO3, MO9, MO13 en MO15.

zorgt voor het behalen van MRD-negativiteit bij 57% van de patiënten met recidiverende of refractaire CLL.⁵ Monotherapie met venetoclax kan leiden tot resistentie, die ontstaat door stimulatie van CD40 in CLL-cellen in de lymfeklieren. Anti-CD20-antistoffen zorgen specifiek voor celdood van CD40-gestimuleerde CLL-cellen, terwijl niet-gestimuleerde CLL-cellen ongevoelig zijn voor anti-CD20-gemedieerde celdood. Combinatiebehandeling van obinutuzumab of rituximab met venetoclax kan de CD40-gemedieerde resistentie tegen venetoclax dus opheffen en werkt synergistisch.⁶ Combinatiebehandeling met venetoclax en anti-CD20-antistoffen hebben dus de potentie om hoge percentages van MRD-negativiteit te behalen met beperkte toxiciteit. Vanwege de goede verdraagzaamheid en hoge effectiviteit zou de combinatie anti-CD20-antistof en venetoclax mogelijk chemotherapeutische behandeling kunnen vervangen. De combinatiebehandeling venetoclax en obinutuzumab is veilig en effectief bevonden in de behandeling van recidiverende/refractaire CLL-patiënten met comorbiditeit.⁷

Ibrutinib is een proteïnekinaseremmer. Het remt irreversibel bruton's tyrosinekinase (Btk), hetgeen een belangrijk eiwit is bij de activatie van verschillende routes die noodzakelijk zijn voor activatie, chemotaxis en adhesie van B-cellen. Ibrutinib-monotherapie heeft een mild toxiciteitsprofiel en zorgt voor duurzame responsen.⁸ Combinatiebehandeling van ibrutinib met venetoclax zorgt voor meer cytotoxiciteit in CLL-cellen in vitro.⁹

STUDIEOPZET

Uit bovenstaande informatie blijkt dat er goede alternatieven zijn die niet alleen specifieke bijwerkingen kunnen voorkomen, maar ook patiënten met CLL langdurig in remissie kunnen krijgen zonder toepassing van chemotherapie. De HOVON 140-studie is ontwikkeld om te evalueren of standaard chemo-immunotherapie (SCIT) kan worden vervangen door gerichte therapie met venetoclax (en ibrutinib) in combinatie met anti-CD20-antistoffen in de eerstelijnsbehandeling van fitte CLL-patiënten zonder del(17p) of TP53-mutatie. Belang-



FIGUUR 2. Venetoclax 'ramp-up'-schema. De behandeling met venetoclax start op dag 22 van de eerste kuur. De startdoserings is 20 mg. De dosering wordt wekelijks geleidelijk opgebouwd tot 400 mg. Vanaf kuur 3 tot kuur 12 krijgen patiënten dagelijks 400 mg venetoclax. Het zogenoemde 'ramp-up'-schema wordt toegepast om het tumorlyssyndroom te voorkomen.

rijk is dat het huidige label van zowel ibrutinib als venetoclax alleen monotherapie bevat, dat moet worden ingenomen tot aan progressie. Belangrijke nadelen hiervan zijn: 1) de vrijzekere vorming van resistentie, 2) de hoge kosten en 3) langdurige bijwerkingen. In de huidige studieopzet wordt onderzocht of door combinatiebehandeling langdurige remissies kunnen worden bereikt ondanks de kortere behandelingsduur. De fitheid is gedefinieerd als een comorbiditeitscore ('cumulative illness rating score'; CIRIS) ≤ 6 en een creatinineklaring ≥ 70 ml/min. Artsen verbonden aan de Duitse CLL-studiegroep (GCLLSG) worden ingezet om deze uitgangscriteria te controleren, alsmede om de CLL te bevestigen en patiënten te excluderen met del(17p) en TP53-mutaties. Patiënten die geschikt bevonden zijn voor de studie worden 1:1:1:1 gerandomiseerd over de volgende groepen: 1) fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) of bendamustine en rituximab (BR), 2) rituximab en venetoclax (RVe), 3) obinuzutumab en venetoclax (GVe), 4) obinuzutumab, ibrutinib en venetoclax (GIVe) (zie *Figuur 1*, pagina 392).

Patiënten die worden behandeld binnen groep 1 krijgen SCIT, waarbij patiënten < 65 jaar met FCR en patiënten > 65 jaar met BR worden behandeld. De behandeling bestaat uit 6 cycli van 28 dagen.

De behandeling met venetoclax in combinatie met rituximab (RVe) of obinuzutumab (GVe) bestaat uit 6 cycli van 28 dagen, waarna venetoclax-monotherapie nog 6 cycli wordt gecontinueerd. Ten slotte worden patiënten uit groep 4 behandeld met venetoclax in combinatie met obinuzutumab en ibrutinib gedurende 6 cycli, waarna venetoclax en ibrutinib nog 6 cycli worden gecontinueerd. De behandeling met venetoclax wordt gestart in de eerste kuur op dag 22, waarna het dagelijks wordt ingenomen. Venetoclax wordt gedoseerd door middel van het 'ramp-up'-schema in de eerste vier weken

van gebruik om het tumorlyssyndroom te voorkomen (zie *Figuur 2*). De orale inname van ibrutinib wordt gecontinueerd tot een maximum van 36 maanden of tot afwezigheid van MRD, het starten van nieuwe anti-CLL-behandeling of inacceptabele toxiciteit.

MRD-negativiteit is gedefinieerd als minder dan 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten (10^{-4}) gemeten met vier-kleuren-flowcytometrie. Bepaling van het MRD-fenotype in het perifere bloed vindt plaats op de eerste dag van cyclus 2 (MO2), waarna MRD-stagering op drie momenten plaatsvindt, namelijk op 9, 13 en 15 maanden na het starten van de eerste behandeling (respectievelijk MO9, MO13 en MO15; zie *Figuur 1*). MRD-bepaling in het beenmerg vindt plaats op MO9 voor de patiënten in de SCIT-groep en op MO15 voor patiënten in de RVe/GVe- of GIVe-groep.

Het primaire doel van de HOVON 140-studie is om het percentage patiënten dat MRD-negatief is geworden in het perifere bloed op tijdstip MO15 te evalueren na behandeling met GVe versus FCR/BR. Tevens wordt de PFS na behandeling met GIVe versus FCR/BR meegenomen als primair eindpunt.

De onderlinge vergelijking van de andere groepen betreffende MRD en PFS is opgenomen als secundair eindpunt, evenals andere effectiviteitseindpunten, waaronder totale responsratio, responsduur, tijd tot de volgende CLL-behandeling, 'event-free survival' en OS. Daarnaast wordt de veiligheid gemonitord door meldingen van (S)AE's en doodsoorzaak. De kwaliteit van leven wordt tevens bestudeerd door middel van evaluatie van de ziekte- en behandeling-gerelateerde symptomen. Ook worden de veranderingen in het dagelijks functioneren en de gezondheidstoestand beschreven voor iedere behandelingsgroep, waarbij gebruik wordt gemaakt van vragenlijsten (EORTC QLQ-C30 en QOL-CLL16). Tot slot is er een aantal exploratieve eindpunten: de correlatie

tussen biomarkers en uitkomstmaten, de correlatie tussen MRD gemeten in beenmerg en perifeer bloed, en een vergelijking van de uitkomsten na FCR- en BR-behandeling.

TOEGANKELIJKHEID VOOR PATIËNTEN

De HOVON 140-studie is geopend sinds maart 2017. Naar verwachting zullen er 920 patiënten worden geïncludeerd (230 per behandelingsgroep), van wie 115 afkomstig zullen zijn uit Nederlandse ziekenhuizen. In Nederland nemen 32 centra deel aan deze studie en in België 6, naast centra in Duitsland, Noorwegen, Zweden en Denemarken, waar de studie de CLL13- ofwel GAIA-studie wordt genoemd.

REFERENTIES

1. 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(9747):1164-74.
2. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928-42.
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10.
4. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311-22.
5. 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.
6. Thijssen R, Slinger E, Weller K, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica* 2015;100(8):e302-6.
7. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink A-M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(19):2702-5.
8. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(1):32-42.
9. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, et al. Pharmacological and protein profiling suggests venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3705-15.

ONTVANGEN 21 AUGUSTUS 2017, GEACCEPTTEERD 29 SEPTEMBER 2017.