

HOVON 141: een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde fase 2-studie omtrent ibrutinib en venetoclax bij fitte en niet-fitte patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min en recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie (RR-CLL) met of zonder TP53-afwijkingen

HOVON 141: a prospective, multicenter, phase 2 trial of ibrutinib plus venetoclax in physically fit and unfit patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations

drs. L. van der Straten¹, dr. M-D. Levin², dr. H.P.J. Visser³, dr. M. Chamuleau⁴, dr. E. van der Spek⁵, dr. M. van der Klift⁶, dr. E.F.M. Posthuma⁷, dr. S. Kersting⁸, dr. M.R. Schaafsma⁹, dr. B.C. Tanis¹⁰, dr. M. Bellido¹¹, dr. E.M.G. Jacob¹², A. Beeker¹³, dr. J.M.I. Vos¹⁴, S. de Jonge¹⁵, dr. J.K. Doorduijn¹⁶, dr. M.B.L. Leys¹⁷, R.J.W. van Kampen¹⁸, dr. G.J. Veldhuis¹⁹, dr. J. Droogendijk²⁰, drs. I. Ludwig²¹, dr. R. Mous²², dr. K.G. van der Hem²³, dr. E.C. Dompeling²⁴ en prof. dr. A.P. Kater²⁵

SAMENVATTING

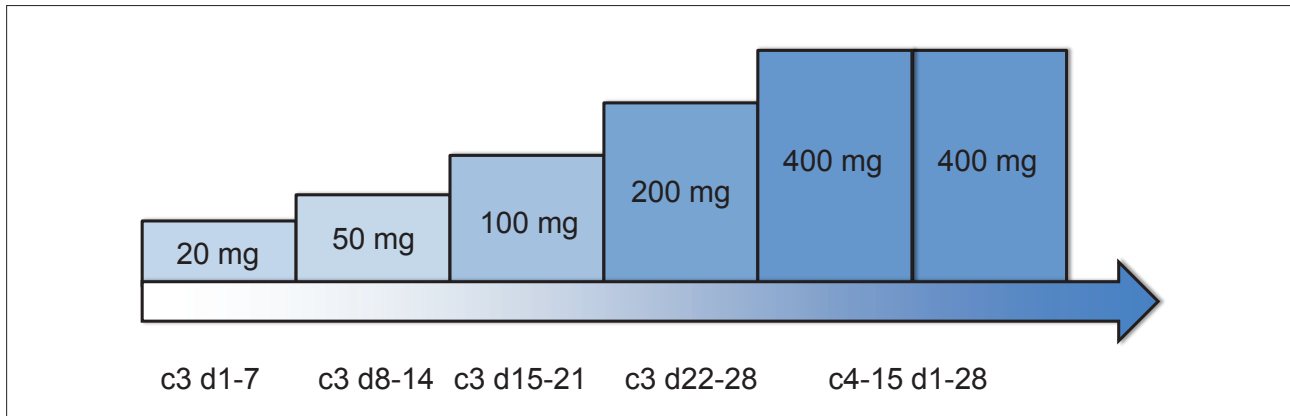
De HOVON 141-studie (ook wel de 'Vision Trial' in de Nordic CLL study group genoemd) is ontwikkeld om te evalueren of behandeling met venetoclax en ibrutinib (VI) bij fitte en niet-fitte patiënten met recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie (RR-CLL) kan leiden tot MRD-negativiteit en zodoende langdurige remissie kan bewerkstelligen. Het primaire eindpunt is progressievrije overleving op 27 maanden, voor de groep die is gerandomiseerd tot het stoppen van de behandeling.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:87-91)

SUMMARY

The HOVON 141 study (the Vision Trial in the Nordic CLL study group) is designed to evaluate if combination treatment with venetoclax plus ibrutinib in fit and unfit patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) can lead to MRD negativity which may induce long lasting remissions. Progression-free survival at 27 months for patients randomized to stop treatment is the primary endpoint of this study.

¹onderzoekster, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, MC Alkmaar, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, ⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Amphia ziekenhuis, locatie Langendijk, ⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, ⁸internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Hagaziekenhuis, locatie Leyweg, ⁹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Groningen, ¹²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, ¹³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Antonius Ziekenhuis, ¹⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, ¹⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, locatie Daniel Den Hoed, ¹⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maasstadziekenhuis, ¹⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Orbis Medisch Centrum, ¹⁸internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Antonius Ziekenhuis Sneek, ¹⁹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, St. Elisabeth Ziekenhuis, ²⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Bernhoven,



FIGUUR 1. 'Ramp-up' venetoclax-schema.

ACHTERGROND

De standaardbehandeling van patiënten met recidiverende en refractaire CLL (RR-CLL) is snel aan het veranderen. Voor patiënten met een recidief meer dan 1-2 jaar na de eerstelijnsbehandeling, wordt behandeling met een eerstelijnsbehandelingsmodaliteit vaak herhaald (fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) of bendamustine-rituximab (BR) voor fitte patiënten, en chloorambucil in combinatie met een CD20-antilichaam voor niet-fitte patiënten). Deze aanpak verhoogt het risico op significante onderdrukking van het immuunsysteem, met als gevolg infectieuze complicaties en een kortere gebeurtenisvrije overleving ten opzichte van de eerstelijnsbehandeling.

Patiënten met een vroeg recidief (<1 jaar), refractaire ziekte of recidief met del(17p)- of TP53-mutatie worden behandeld met ibrutinib-monotherapie, R-idealisis of venetoclax.¹ Een allogene stamceltransplantatie kan worden overwogen bij fitte recidief-CLL-patiënten met del(17p) of TP53-mutatie of bij fitte CLL-patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie, kinaseremmers en BCL2-remmers.² Voor de patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie geldt dat de bovengenoemde behandelingen tot nu toe dienen te worden gecontinueerd tot progressie of intolerantie. Deze behandelingsmodaliteiten kunnen grote invloed hebben op de kwaliteit van leven. Daarnaast geldt dat langdurige behandeling een risico geeft op klonale evolutie

en ontwikkeling van resistentie. Als gevolg hiervan is er een dringende behoefte aan alternatieven, met name chemotherapievrije modaliteiten zonder de noodzaak tot langdurige behandeling.

Venetoclax (ook wel bekend als GDC-199 of ABT-199) is een orale BCL2-antagonist. CLL-cellen hebben een verhoogde expressie van het BCL2-eiwit, hetgeen leidt tot een sterk verstoorde regulatie van de geprogrammeerde celdood (apoptose). Behandeling met venetoclax kan effectief en veilig worden toegepast, mits gebruik wordt gemaakt van een dosisescalatieschema (zie *Figuur 1*). Het dosisescalatieschema wordt toegepast om het tumorlysisyndroom te voorkomen, hetgeen kan ontstaan bij venetoclax-behandeling als gevolg van zeer snelle celdood. De dosering van venetoclax wordt aan de hand van dit schema wekelijks geleidelijk verhoogd totdat de dosering van 400 mg is bereikt. Voorlopige resultaten van de studies waarin venetoclax wordt geëvalueerd bij RR-CLL-patiënten zijn veelbelovend. Behandeling met venetoclax-monotherapie zorgde voor hoge responspercentages (71-79%); 20% van de patiënten behaalde een complete respons van wie bij 5% zelfs geen minimale residuale ziekte (MRD) in het bloed meer aantoonbaar was.³ Wel is het zo dat CLL-cellen in de lymfeklier minder gevoelig zijn dan in het bloed, omdat in de lymfeklier, ten gevolge van interactie met het zogenoemde tumormicromilieu, naast BCL2 verhoogde expressie van andere anti-apoptotische eiwitten in de tumorcellen ontstaat.⁴

²²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Utrecht, ²³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Esperanz-Zaans MC,

²⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, ²⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, AMC. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A.P. Kater, Professor of Hematology, Lymphoma and Myeloma Center, AMC, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: a.p.kater@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie wordt gefinancierd door AbbVie en Janssen-Cilag.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, ibrutinib, MRD, recidiverende of refractaire patiënten, venetoclax

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, MRD, relapsed or refractory patients, venetoclax

Ibrutinib is een orale, selectieve, irreversibele proteïnekinasereppler van het Bruton's tyrosinekinase (Btk)-eiwit, hetgeen belangrijk is bij de activatie van verschillende routes die noodzakelijk zijn voor de activatie, chemotaxis en adhesie van B-cellen.⁵ Ibrutinib heeft een mild toxiciteitsprofiel en zorgt voor duurzame responsen.^{6,7}

Forse synergie tussen venetoclax en ibrutinib is beschreven in CLL-cellen in vitro; door te voorkomen dat de leukemiecellen vanuit het bloed naar de lymfeklieren migreren, waar inductie van meerdere anti-apoptotische eiwitten plaatsvindt, is er vrijwel geen bescherming tegen apoptose door venetoclax mogelijk.^{8,9} De synergistische cytotoxiciteit van ibrutinib en venetoclax is tevens aangetoond in CLL-muismodellen en in cellijnen van diffuus grootcellig B-cellymfoom en mantelcellymfoom.¹⁰⁻¹²

STUDIEOPZET

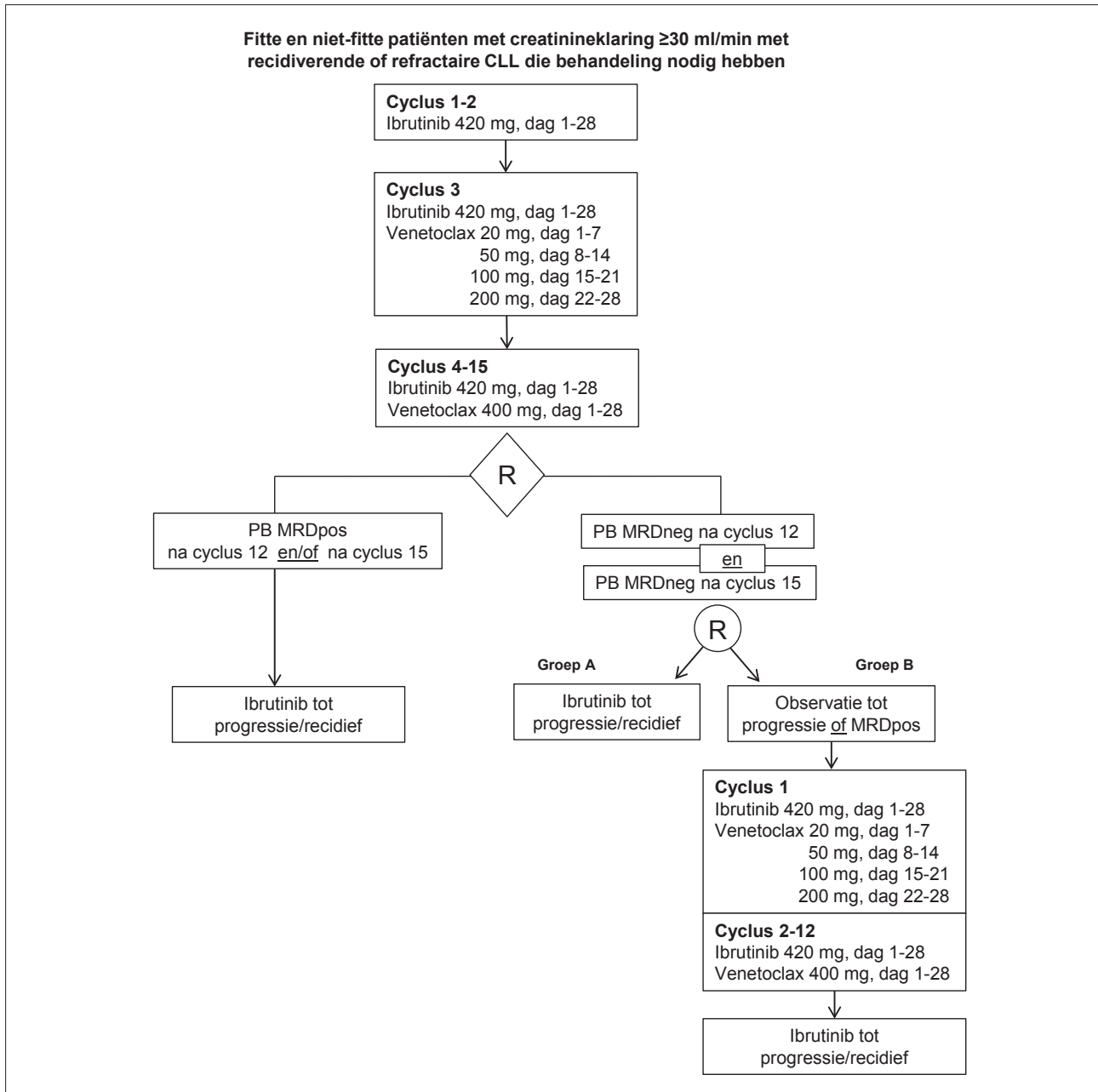
Aangezien de eerstelijns-CLL-behandeling bestaat uit chemotherapie in combinatie met CD20-antilichamen zoals rituximab en obinutuzumab bij patiënten zonder 17p of P53-mutaties, is het uiterst belangrijk dat behandelingsmodaliteiten met andere aangrijpingspunten worden uitgetest voor RR-CLL-patiënten. Ibrutinib en venetoclax zijn geregistreerd voor CLL in de vorm van monotherapie, hetgeen tot aan progressie moet worden gecontinueerd. De noodzaak tot langdurige inname zorgt voor hoge zorgkosten, langdurige bijwerkingen en vrijwel zekere vorming van resistentie. Het doel van de HOVON 141-studie is daarom om te onderzoeken of combinatiebehandeling van venetoclax met ibrutinib bij fitte (CIRS ≤ 6) en niet-fitte (CIRS > 6) patiënten met RR-CLL kan leiden tot MRD-negativiteit, wat geassocieerd is met diepe responsen en mogelijk kan leiden tot langdurige remissies, zelfs zonder het langdurig doorzetten van deze middelen.

Patiënten met CLL of SLL, met of zonder del(17p) of TP53-mutatie, bij wie noodzaak is tot behandeling na een recidief of refractaire ziekte, kunnen worden geïnccludeerd in deze studie. Voor inclusie dient sprake te zijn van een adequate beenmergfunctie, adequate leverfunctie, creatinineklaring ≥ 30 ml/min en een WHO/ECOG-performance status van 0-3. In deze fase 2-studie worden alle patiënten behandeld met een combinatie van oraal ibrutinib en venetoclax gedurende 13 (venetoclax) en 15 kuren (ibrutinib) van 28 dagen. Gedurende de eerste twee kuren wordt de patiënt behandeld met ibrutinib-monotherapie waarna venetoclax wordt gestart op dag 1 van kuur 3. Bepaling van het MRD-fenotype in het perifere bloed (PB) vindt plaats op 'baseline', waarna MRD wordt gemeten na afloop van cyclus 9, 12, 15 en op maand 27 voor alle patiënten. MRD-bepaling op beenmerg (BM) vindt plaats na afloop van cyclus 15 en op maand 27. Patiënten classificeren als MRD-negatief bij minder dan 1 CLL-cel

per 10.000 leukocyten (10^{-4}) gemeten door middel van zeskleuren-flowcytometrie. Patiënten die MRD-negatief zijn na afloop van cyclus 12 en 15 worden gerandomiseerd in een 1:2-verhouding in een groep die doorgaat met ibrutinib-behandeling tot progressie of toxiciteit (groep A) of in een behandelingsvrije observatiegroep (groep B). Patiënten die MRD-positief zijn na afloop van cyclus 15 worden niet gerandomiseerd en zullen ibrutinib-behandeling continueren tot progressie of toxiciteit. De patiënten die MRD-negatief zijn na cyclus 15 worden nauwkeurig gemonitord door middel van MRD-bepalingen iedere drie maanden gedurende twee jaar, gevolgd door iedere vier maanden in het derde jaar. Indien patiënten MRD-positief worden bevonden (MRD $> 10^{-3}$) dient dit te worden bevestigd door middel van een MRD-bepaling een maand later (MRD $> 10^{-2}$). Bij deze patiënten wordt dan weer de behandeling met venetoclax en ibrutinib geïnitieerd waarna ibrutinib-monotherapie wordt gegeven tot aan progressie of toxiciteit. Een belangrijke vraag hierbij is hoeveel patiënten opnieuw in remissie kunnen worden gebracht met dezelfde behandelingsstrategie. Indien een patiënt binnen drie maanden re-initiatie therapie geen respons heeft volgens de IWCLL-criteria, dan is er sprake van progressieve ziekte en zal de patiënt uit de studie worden gehaald.¹³

Het primaire eindpunt van de studie is de proportie van de patiënten in groep B die voldoen aan de criteria voor progressievrije overleving (PFS) na 12 maanden stoppen van therapie (op maand 27). PFS is gedefinieerd als alle patiënten vrij van progressie, recidief of overlijden door iedere oorzaak, hetgeen eerst optreedt.¹³ Re-initiatie van therapie wordt niet gezien als progressie, mits er binnen drie maanden een respons wordt behaald.

De patiënten in groep A en de niet-gerandomiseerde patiënten worden alleen meegenomen in de secundaire en exploratieve eindpunten. Het percentage MRD-negatieve patiënten na cyclus 12 (PB), cyclus 15 (PB en BM) en op maand 27 (PB en BM) voor patiënten in alle groepen is een secundair eindpunt. Daarnaast worden andere effectiviteitsparameters meegenomen waaronder PFS, 'overall survival' (OS), responsduur, aantal patiënten met noodzaak tot re-initiatiebehandeling, tijd tot re-initiatiebehandeling en tijd tot volgende CLL-behandeling. Responsen worden bepaald aan de hand van de IWCLL-criteria na cyclus 3, 9, 12, 15 op maand 27 en maand 51 (drie jaar na stoppen therapie).¹³ Daarnaast wordt de veiligheid gemonitord door melding van (S)AE's en SUSAR's. Atriumfibrilleren en bloedingen zijn bekende bijwerkingen van ibrutinib waaraan speciale aandacht wordt besteed, evenals het tumorlyssyndroom, hetgeen een bekende bijwerking is van venetoclax. Ook worden veranderingen in het dagelijks functioneren en de gezondheidstoestand



FIGUUR 2. Overzicht HOVON 141-studie.

uitgevraagd na cyclus 15 en na 6 maanden, 1, 2 en 3 jaar na het starten van de observatie of onderhoudsbehandeling door middel van de EORTC QLQ-C30- en de EORTC QLQ-CLL16-vragenlijsten. Tot slot is er een aantal exploratieve eindpunten, namelijk de correlatie tussen MRD in het PB en BM, en de correlatie tussen MRD met PFS en OS. In de HOVON 141-studie is een aantal belangrijke nevenstudies opgenomen die betrekking hebben op de evaluatie van biomarkers. Hiervoor wordt 'next generation sequencing' (NGS) uitgevoerd op 'baseline' en op het moment van progressie. Tevens worden bevroren CLL-cellen tezamen met serum/plasma, DNA en RNA opgeslagen in de biobank in Amster-

dam en Kopenhagen. De opgeslagen materialen zullen worden gebruikt voor translationeel onderzoek met een focus op de (patho)biologie en de micro-omgeving van primaire CLL-cellen.

TOEGANKELIJKHEID VOOR PATIËNTEN

De HOVON 141-studie is geopend sinds juli 2017. Naar verwachting zullen 230 patiënten worden geïncludeerd, van wie 96 in Nederlandse centra. Tot op heden zijn 60 patiënten geïncludeerd door verschillende ziekenhuizen. In Nederland en België nemen 27 centra deel aan de HOVON 141-studie, naast centra in Denemarken en Noorwegen.

REFERENTIES

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl_5):v78-84.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017;92(9):946-65.
3. 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.
4. Thijssen R, Slinger E, Weller K, et al. Resistance to ABT-199 induced by micro-environmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica* 2015;100(8):e302-6.
5. Spaargaren M, De Rooij M, Kater A, et al. BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a glimpse to the future. *Oncogene* 2015;34(19):2426-36.
6. De Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, et al. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica* 2017;102(10):1629-39.
7. 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.
8. 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.
9. Deng J, Isik E, Fernandes SM, et al. Ibrutinib therapy increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in CLL. *Leukemia* 2017;31(10):2075-84.
10. Slinger E, Elderling E, Kater AP. *ASH* 2017.
11. Portell CA, Axelrod M, Brett LK, et al. Synergistic cytotoxicity of ibrutinib and the BCL2 antagonist, ABT-199 (GDC-0199) in mantle cell lymphoma (MCL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL): molecular analysis reveals mechanisms of target interactions. *Blood* 2014;124(21):509-9.
12. Griner LA, Guha R, Shinn P, et al. High-throughput combinatorial screening identifies drugs that cooperate with ibrutinib to kill activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(6):2349-54.
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.

ONTVANGEN 30 OKTOBER 2017, GEACCEPTEERD 20 DECEMBER 2017.