

HOVON142: behandelingsvrije remissie bij patiënten met chronische myeloïde leukemie: een prospectieve studie naar nilotinib versus imatinib met een laagdrempelige overzetting naar nilotinib bij suboptimale respons

Sustained treatment-free remission in BCR-ABL+ chronic myeloid leukemia: a prospective study comparing nilotinib versus imatinib with switch to nilotinib in absence of optimal response

dr. P.E. Westerweel¹ en dr. J.J.W.M. Janssen²

SAMENVATTING

De HOVON142-studie is een prospectieve gerandomiseerde studie voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische myeloïde leukemie (CML). In de studie worden twee behandelstrategieën vergeleken: A) initiële behandeling met de eerstegeneratie-tyrosinekinaseremmer (TKI) imatinib en een laagdrempelige overzetting naar nilotinib in geval van een suboptimale behandelrespons versus B) initiële behandeling met tweedegeneratie-TKI nilotinib. De samengestelde primaire eindpunten van de studie zijn het bereiken van een diepe moleculaire remissie (MR4.5) na 24 maanden en het bereiken van succesvolle behandelingsvrije remissie na vijf jaar. De studie wordt in samenwerking met de Italiaanse GIMEMA uitgevoerd en zal in het eerste kwartaal van 2017 in diverse geselecteerde HOVON-centra in Nederland en België van start gaan. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:90-2)

SUMMARY

The HOVON142 study is a prospective, randomized study for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML). The study compares two treatment strategies: A) initial treatment with first generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib with an early switch to nilotinib in case of any signs of sub-optimal treatment response versus B) initial treatment with second generation TKI nilotinib. The co-primary endpoints of the study are the achievement of deep molecular remission (MR4.5) after 24 months and the achievement of successful treatment-free remission after five years. The study is performed in cooperation with the Italian GIMEMA and will start in various selected HOVON sites in the first quarter of 2017.

¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, voor de samenwerkende GIMEMA-HOVON-studiegroep. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.E. Westerweel, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 078 654 64 64, e-mailadres: p.e.westerweel@asz.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: dr. J.J.W.M. Janssen heeft vergoeding gekregen van Novartis voor het bijwonen van een adviesraad en heeft honoraria ontvangen voor nascholingsactiviteiten die werden gesponsord door BMS, Pfizer en Incyte. Dr. P.E. Westerweel heeft vergoeding gekregen van Novartis voor het bijwonen van een adviesraad en heeft sponsoring ontvangen voor onderzoeksactiviteiten door Novartis en BMS. De HOVON142/SUSTRENIM-studie is 'investigator'-geïnitieerd, maar financieel ondersteund door Novartis.

Trefwoorden: behandelingsvrije remissie, chronische myeloïde leukemie, CML, imatinib, nilotinib, tyrosinekinaseremmer

Keywords: chronic myeloid leukemia, CML, imatinib, nilotinib, treatment free remission, tyrosine kinase inhibitor

ACHTERGROND VAN DE STUDIE

Het bereiken van een behandelingsvrije remissie ('treatment free remission'; TFR) is een nieuw doel voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML). Een TFR wordt gedefinieerd als een stabiele toestand van diepe remissie van CML na staken van eerdere tyrosinekinaseremmer (TKI)-behandeling. Het bereiken van TFR heeft grote voordelen voor de kwaliteit van leven van patiënten, impact van bijwerkingen van TKI's en medicatiekosten. In diverse enkelarmige studies is vastgesteld dat het bereiken van TFR mogelijk is bij een substantieel deel van CML-patiënten in stabiele diepe moleculaire remissie.¹ Een substudie van de HOVON51-studie bevestigde dit op gerandomiseerde wijze bij een geselecteerd cohort van CML-patiënten uit de eerdere hoofdstudie.² De HOVON142 is de eerste prospectieve gerandomiseerde studie naar de optimale behandelingsstrategie vanaf diagnose om het nieuwe doel van TFR te bereiken.

TOELICHTING OP DE DOELSTELLINGEN VAN DE STUDIE

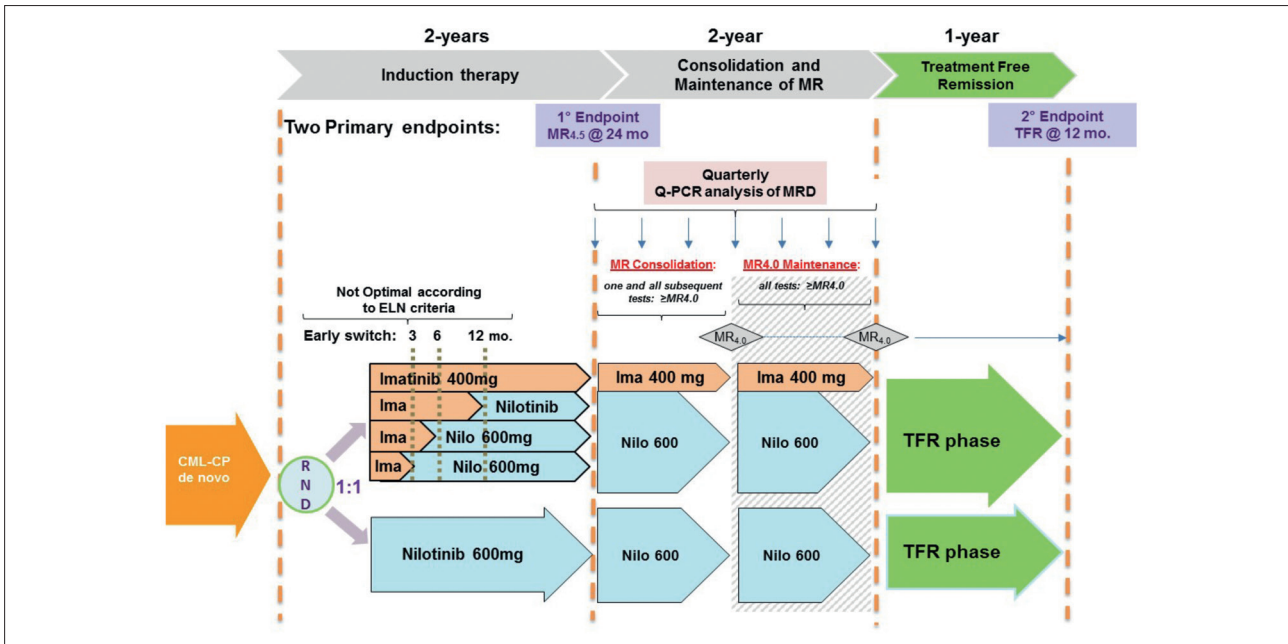
Zowel eerstegeneratie-TKI imatinib als tweedegeneratie-TKI nilotinib zijn geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor CML en gaven in de vergelijkende ENESTnd-studie overeenkomstige overlevingsvoordelen.³ Wel werden aanmerkelijke verschillen gevonden in de snelheid en diepte van de moleculaire remissie, in het voordeel van nilotinib. Een dosisverhoging of 'cross-over' van imatinib naar nilotinib vond in deze registratiestudie alleen bij aangetoond therapiefalen plaats. Een belangrijk bezwaar bij nilotinib-behandeling was een verhoogde incidentie van cardiovasculaire complicaties, met name bij de 2 dd 400 mg-dosis. Daarbij is nilotinib aanmerkelijk duurder dan imatinib, zeker nu het patent op imatinib is verlopen. In de afgelopen periode is duidelijk geworden dat vroege moleculaire resultaten een gevoelige indicator zijn voor later therapiefalen en het bereiken van diepe moleculaire remissies. Met name een BCR-ABL-percentages boven 10% op de internationale schaal (IS) na drie maanden TKI-behandeling is een ongunstige voorspeller.^{4,5} Vooralnog classificeren richtlijnen van de European Leukemia Net (ELN 2013) en de HOVON (2014) patiënten met een BCR-ABL >10% op drie maanden echter niet als therapiefalen waar aanpassing van de behandeling voor wordt geadviseerd, maar als signaal van 'waarschuwing'.^{6,7} Ook voor latere tijdsafhankelijke mijlpalen zijn er aparte definities voor een respons die als 'optimaal', 'waarschuwing' of 'falen' wordt beschouwd. De niet-gerandomiseerde TIDEL-II-studie toonde aan dat patiënten met

een initiële suboptimale respons wel degelijk een diepe moleculaire remissie kunnen bereiken bij laagdrempelige overzetting naar nilotinib vanaf drie maanden behandeling.⁸ Een eerste doelstelling van de HOVON142-studie is met een gerandomiseerd design vast te stellen hoe een geoptimaliseerde behandelstrategie startend met imatinib, maar met laagdrempelige overzetting naar nilotinib, bij elke suboptimale respons op de diverse tijdstippen, zich verhoudt tot een behandeling met initieel nilotinib voor alle patiënten bij het bereiken van een diepe moleculaire remissie na 24 maanden behandeling.

Het bereiken van deze diepe moleculaire remissie is als eerste doelstelling van belang, omdat het de voorwaarde schept een poging tot TFR te ondernemen. Na een consoliderende behandelperiode van in totaal twee jaar zal patiënten, die een stabiele diepe moleculaire remissie vertonen, worden toegestaan hun TKI te stoppen. Daarmee zal de tweede en belangrijkste doelstelling van de studie worden bereikt, namelijk het vergelijken welk deel van de patiënten via de verschillende behandelstrategieën een succesvolle TFR bereikt. Dit wordt in het vijfde jaar van de studiebehandeling duidelijk, aangezien veruit de meeste moleculaire terugval tijdens TFR optreedt in het eerste jaar na staken van de TKI. De studie heeft diverse secundaire studiedoelen, waarvan metingen van kwaliteit van leven in relatie tot de verschillende behandelingen één van de belangrijkste is. Daarnaast zullen meerdere klinische uitkomsten worden meegenomen, zoals optreden van bijwerkingen en de incidentie van progressie naar acceleratie- of blastenfase. Ook worden diverse substudies verricht naar bijvoorbeeld zeer vroege moleculaire responsmetingen tijdens maand 1 en 2, toepassing van digitale druppel-PCR, expressiepatronen van nieuwe markers zoals CD26 en beïnvloeding van mesenchymale stromacellen.

STUDIEPOPULATIE

Een grote meerderheid van de nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten zal in aanmerking komen voor deelname aan de studie. De belangrijkste inclusiecriteria omvatten vaststelling van een p210-BCR-ABL-positieve CML in chronische fase, leeftijd >18 jaar en maximaal 1 maand TKI-behandeling. De meest relevante exclusiecriteria zijn een slecht ingestelde diabetes mellitus of hypertensie, een voorgeschiedenis met cardiovasculaire complicaties of pancreatitis, significant gestoorde leverwaarden en gebruik van interacterende medicatie die het CYP3A4-systeem beïnvloedt.



FIGUUR 1. Schematische weergave opzet HOVON142-studie.

STUDIEOPZET

Patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd tussen behandeling met imatinib of nilotinib, gestratificeerd op basis van Sokal-risicoscore (zie *Figuur 1*). Met imatinib behandelde patiënten krijgen de reguliere dosering van éénmaal daags 400 mg zolang zij dit afdoende verdragen en een optimale behandelrespons volgens de ELN-criteria vertonen op 3, 6 en 12 maanden. Met nilotinib behandelde patiënten krijgen de reguliere eerstelijnsdosering van tweemaal daags 300 mg. Wanneer bijwerkingen optreden of de therapie faalt, kunnen zij overgaan op een alternatieve TKI naar keuze van hun behandelaar. Bij een suboptimale respons in deze groep is aanpassing van de behandeling geen absolute vereiste. Tijdens de studie vindt in alle gevallen regelmatige monitoring plaats met een interval van drie maanden. Na vier jaar is het stoppen van de TKI mogelijk voor patiënten die in het vierde jaar een stabiele MR4.0 toonden met een consistente BCR-ABL-waarde <0,01% IS (MR4.0). Na het staken van de TKI wordt elke 4-6 weken de BCR-ABL-waarde gemeten. Bij verlies van MMR (BCR-ABL >0,1% IS) zal de TKI-behandeling worden hervat.

OPROEP VOOR DEELNAME

In het eerste kwartaal van 2017 zal de studie naar verwachting openen in 15 HOVON-centra verspreid over Nederland en België. Deze centra zijn mede op hun geografische spreiding geselecteerd en de oproep is zo veel mogelijk nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten

te verwijzen naar deelnemende centra. Er wordt naar gestreefd nog meer HOVON-sites te openen. De studie is een samenwerkingsverband met GIMEMA en de studie zal gelijktijdig in diverse Italiaanse centra lopen. Uiteindelijk zullen 600 patiënten deelnemen aan de studie.

REFERENTIES

1. Hughes TP, et al. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016;128(1):17-23.
2. Thielen N, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 2013;49(15):3242-6.
3. Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-9.
4. Branford S, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 2014;124(4):511-8.
5. Hanfstein B, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 2014;28(10):1988-92.
6. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.
7. Janssen JJ, et al. Richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2014. *Ned Tijdschr Hematol* 2014;11(5):185-98.
8. Yeung DT, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood* 2015 5;125(6):915-23.

ONTVANGEN 22 DECEMBER 2016, GEACCEPTEERD 3 JANUARI 2017.