

“Voor alle CLL-patiënten een studie”

DRS. TWAN VAN VENROOIJ, WETENSCHAPSJOURNALIST

Prof. dr. Arnon Kater, internist-hematoloog in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam, besprak tijdens het Dutch Hematology Congress een aantal nieuwe studies op het gebied van chronische lymfatische leukemie die onlangs zijn gestart of binnenkort zullen starten. Hij vertelde over de HOVON 139-, 140-, en 141-studies en stelde dat wanneer deze in de loop van dit jaar met inclusie beginnen, voor alle patiënten studies beschikbaar zijn.

Arnon Kater begon met het benoemen van het probleem dat er momenteel nog geen goede manieren zijn om te voorspellen welke patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) een goede respons zullen hebben op de nieuwe behandelingen, met uitzondering van de del(17p)-mutatie in p53. Kater: “En ook hebben we nog geen goede methode om te bepalen of je patiënten kunt laten stoppen met de nieuwe middelen. Daarbij geven we deze middelen momenteel nog allemaal als monotherapie, wat best een succes is, maar de vraag is of we de middelen niet moeten gaan combineren met elkaar. Daarom denk ik dat het nu meer dan ooit belangrijk is om ons goed te houden aan de richtlijnen van het European Research Initiative on CLL (ERIC), en om zo veel mogelijk patiënten te behandelen in klinische studies.” Tevens wees Kater op het belang van dezelfde methodiek bij het bepalen

van de aanwezigheid van mutaties in p53. “Het is van belang dat we dit in Nederland overal op eenzelfde manier onderzoeken, zodat je niet in Nijmegen iemand ibrutinib geeft terwijl je dat in Amsterdam niet zou doen omdat het p53-gen minder goed gesequencet is.” Daarnaast benadrukte Kater nog dat de detectiegrens voor het bepalen van mutaties in p53 volgens de ERIC-aanbevelingen 10% is.

HOVON 139

Kater besprak vervolgens de HOVON 139-studie waarin een standaardonderhoudsbehandeling met venetoclax wordt vergeleken met een onderhoudsbehandeling die wordt afgestemd op de minimale restziekte (minimal residual disease; MRD). Alle deelnemers worden hieraan voorafgaand behandeld met obinutuzumab als pre-inductie en krijgen een inductiebehandeling

met zes kuren obinutuzumab en zes kuren venetoclax. “Venetoclax is voor oudere patiënten wat minder toxisch dan de oudere chemotherapie, maar het kan wel leiden tot het tumorlyssyndroom. Zeker bij patiënten met een verminderde nierfunctie is dat een probleem”, aldus Kater. In de HOVON 139-studie wordt daarom gekeken of een voorbehandeling met twee cycli obinutuzumab het optreden van het tumorlyssyndroom kan tegengaan. “Het idee is dat je met een lichte voorbehandeling voorafgaand aan de ‘echte kuur’ de kans op tumorlysis verlaagt.” Verder moet de studie duidelijk maken of het nodig is om een twee jaar durende onderhoudsbehandeling te geven of dat het ook mogelijk is om het geven daarvan af te laten hangen van de aanwezigheid van MRD. Kater: “Moeten we, zoals de fabrikant wil, iedereen standaard twee jaar venetoclax geven of kun je dat misschien MRD-gestuurd doen?”

Stoppen met behandeling

Ook vertelde Kater over de HOVON 140-studie, een groot onderzoek samen met de Duitse en de Nordic CLL Group, waarin in totaal 920 patiënten geïncludeerd moeten worden. In deze studie worden fitte CLL-patiënten gerandomiseerd tussen fludarabine/cyclofosfamide/rituximab (FCR) of bendamus-

tine/rituximab (BR) voor patiënten ouder dan 75 jaar versus rituximab plus venetoclax, obinutuzumab plus venetoclax of obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax. Kater: “We hebben nu middelen die in theorie synergistisch kunnen werken. Ibrutinib doodt de cellen niet, maar ibrutinib en idelalisib verjagen de CLL-cellen uit de lymfeklier waardoor ze in het perifere bloed komen. En als ze daar zitten, zijn ze misschien wel een ideaal

patiënten die langdurig MRD-negatief zijn, veilig is om te stoppen, en of het weer mogelijk is om opnieuw te starten met de behandeling wanneer patiënten toch een recidief krijgen. Met die achtergrond denken we dat je met de combinatie van ibrutinib en venetoclax bij een groot aantal CLL-patiënten met een recidief MRD-negativiteit kunt bereiken. Volgens de voorschriften zou je patiënten daarna voortdurend met ibrutinib moeten

“We willen kijken of het nodig is een langdurige onderhoudsbehandeling te geven, of dat we een behandeling kunnen stoppen op het moment dat de patiënt MRD-negatief is”

doelwit voor venetoclax. Op die manier kunnen we mogelijk langdurige remissies bereiken en kunnen we de therapie zelfs stoppen.” Ten slotte besprak Kater de HOVON 141-studie, waarin wordt gekeken naar het effect van ibrutinib plus venetoclax op het kunnen stoppen met de behandeling bij eerder behandelde patiënten. Kater vertelde dat de studie is geïnspireerd op de STOP-studie bij patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML). “Bij CML is de vraag inmiddels wel beantwoord of het bij

behandelen, maar met deze studie willen we kijken of het mogelijk is om te stoppen op het moment dat je MRD-negatief bent.” Op het moment dat patiënten daarna toch weer progressie vertonen, wordt opnieuw gestart met de behandeling om te kijken of dit veilig en effectief is. “We hebben veel nieuwe middelen voor de behandeling van CLL. Misschien dat we met een combinatie van al deze therapieën langdurige therapievrije intervallen kunnen creëren”, concludeerde Kater.