



Predicting Early Treatment Free Remission Eligibility in Chronic Myeloid Leukemia

Dr. Peter E. Westerweel, hematoloog
Chronische Leukemie Centrum
Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

ZonMw
Goed Gebruik Geneesmiddelen
Congres 10 april 2025

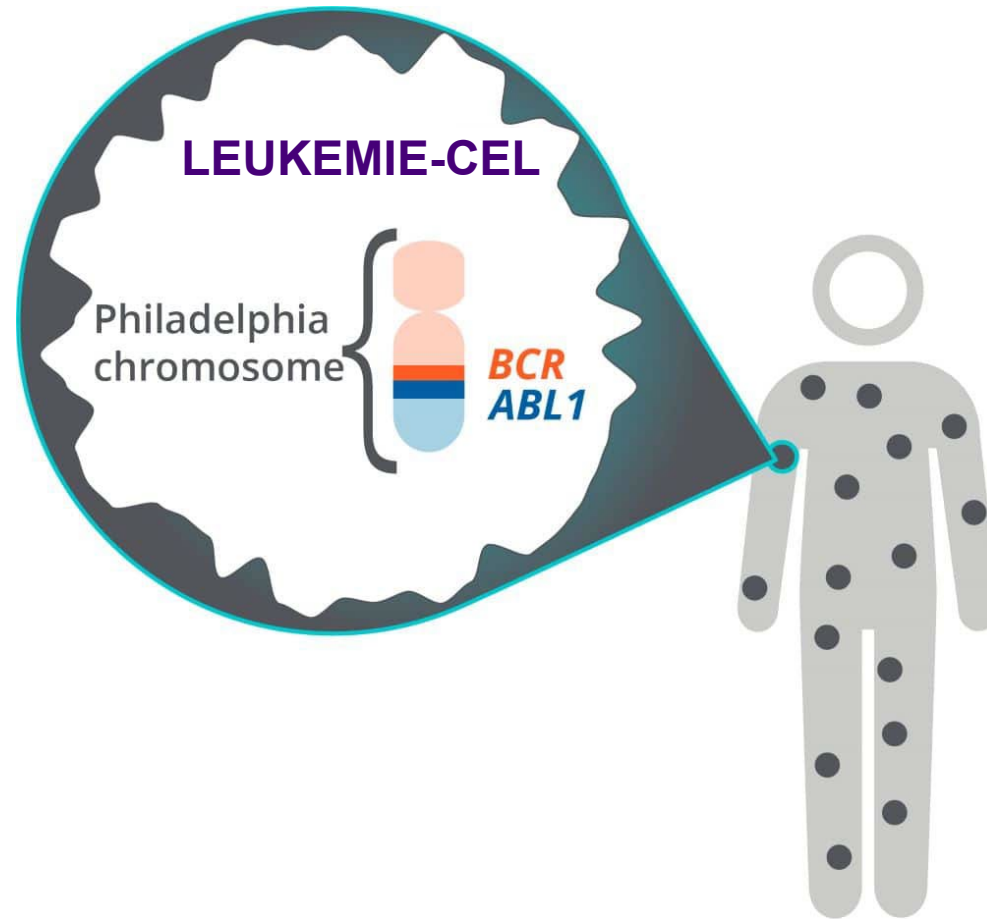


www.asz.nl

Disclosures P.E. Westerweel

(potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• Abbvie, Novartis • BMS/Celgene, Incyte, Novartis, Pfizer, • •

Chronische Myeloide Leukemie (CML)



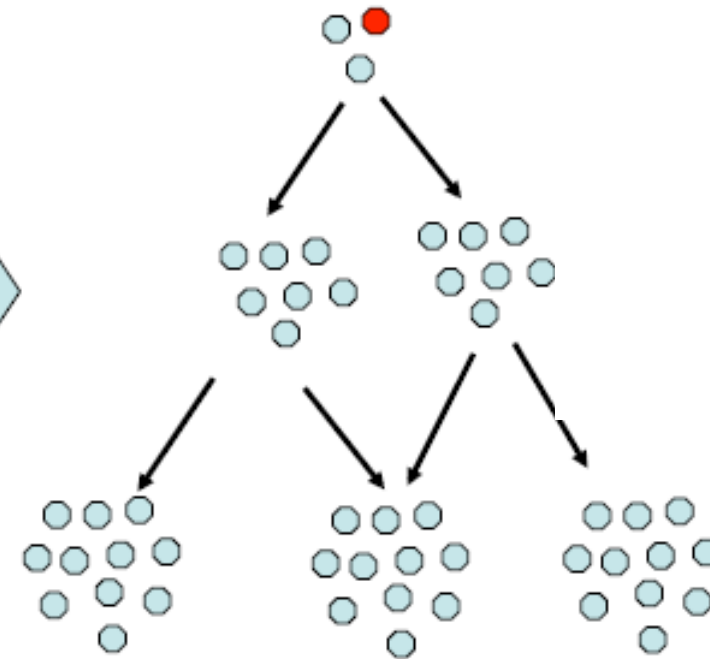
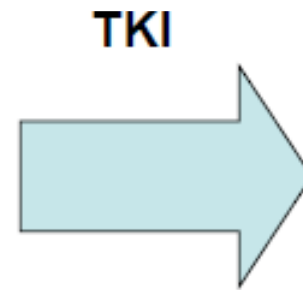
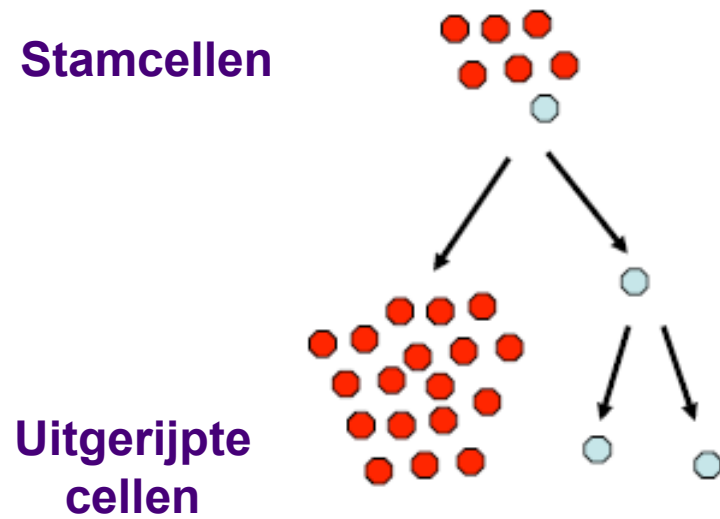
MAY 28, 2001 www.time.com AOL Keyword: TIME

TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?





Genezing



TFR

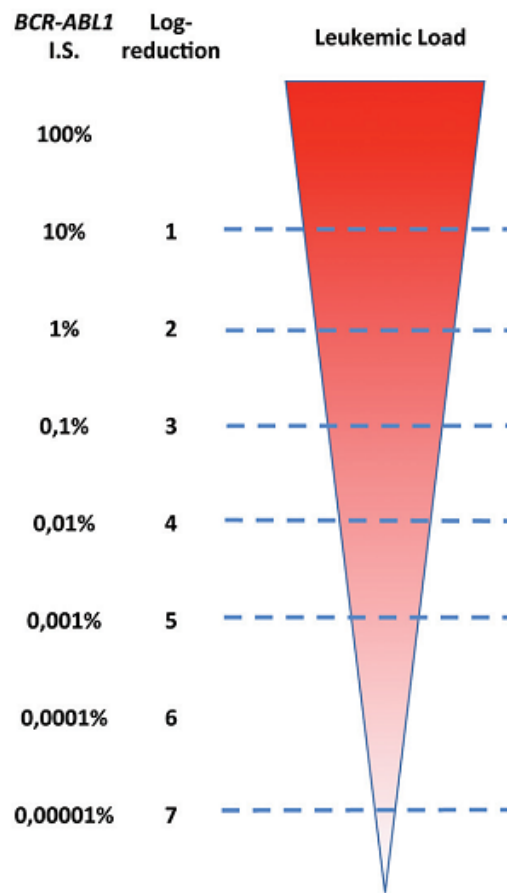
Treatment-free remission



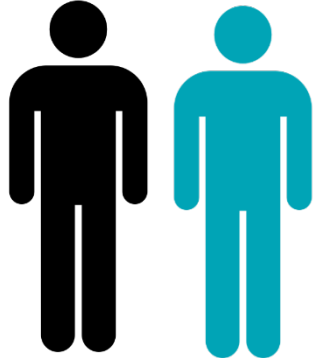
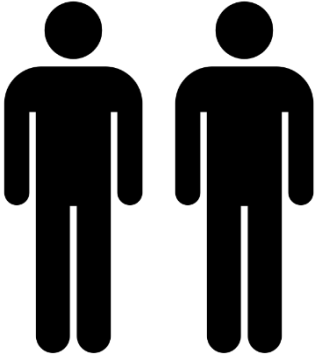
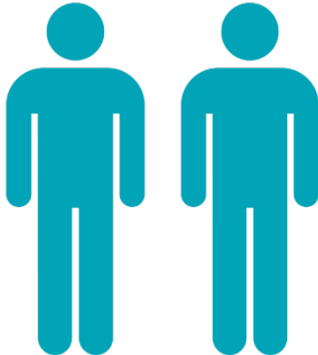
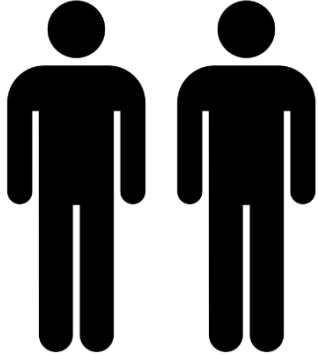
for

CML PATIENTS

CML Advocates Network



Medicatie-stoppoging mogelijk



Hoe voorspellen we welke patiënt succesvol kan stoppen?

albert
schweitzer

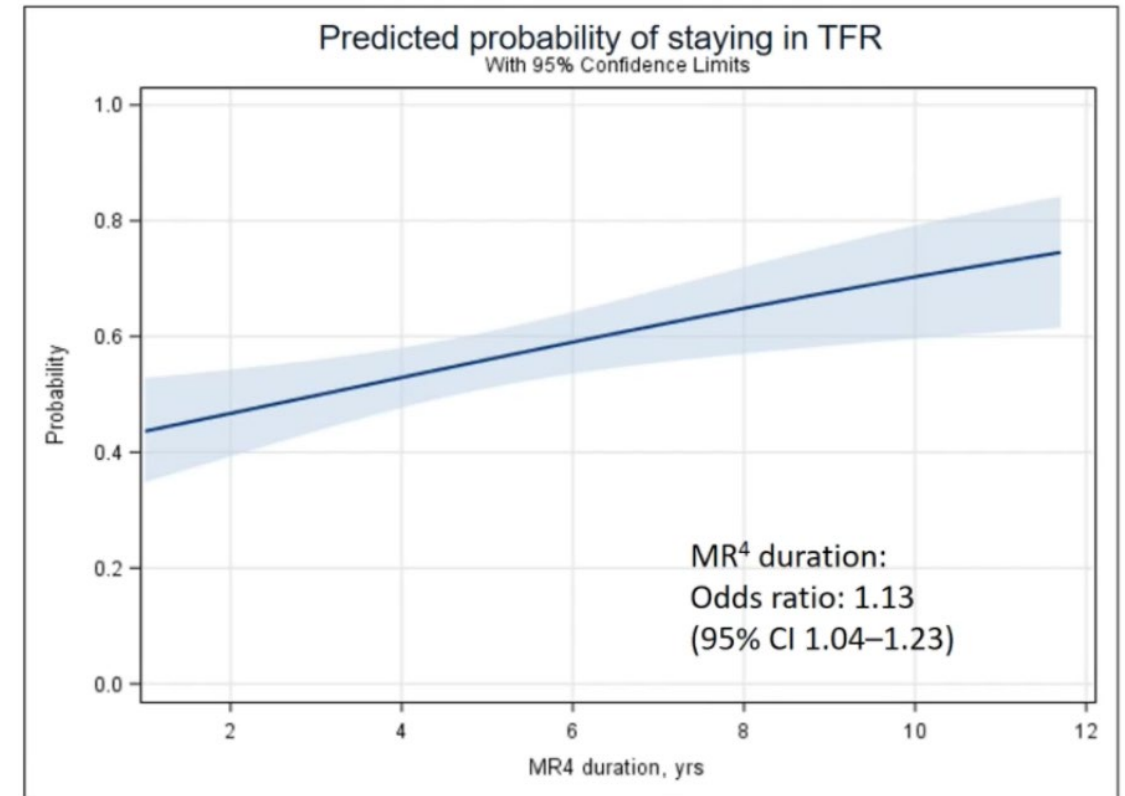
Euro-SKI studie (n=758):

Niet voorspellend:

- klinische kenmerken
- diepte van remissie gemeten met standaard PCR techniek (RT-PCR)

Wel voorspellend:

- duur van totale TKI behandeling en diepe remissie



“hoe langer hoe beter”

Saussele et al
Lancet Oncol 2018

Behandelingsvrije remissie: HOVON 2018 criteria patiëntselectie

albert
schweitzer

Selectiecriteria stoppoging

CML chronische fase

BCR-ABL1 transcript goed kwantificeerbaar op de IS (e13-a2 of 14-a2 breuk)

Nooit TKI-switch o.b.v. therapiefalen

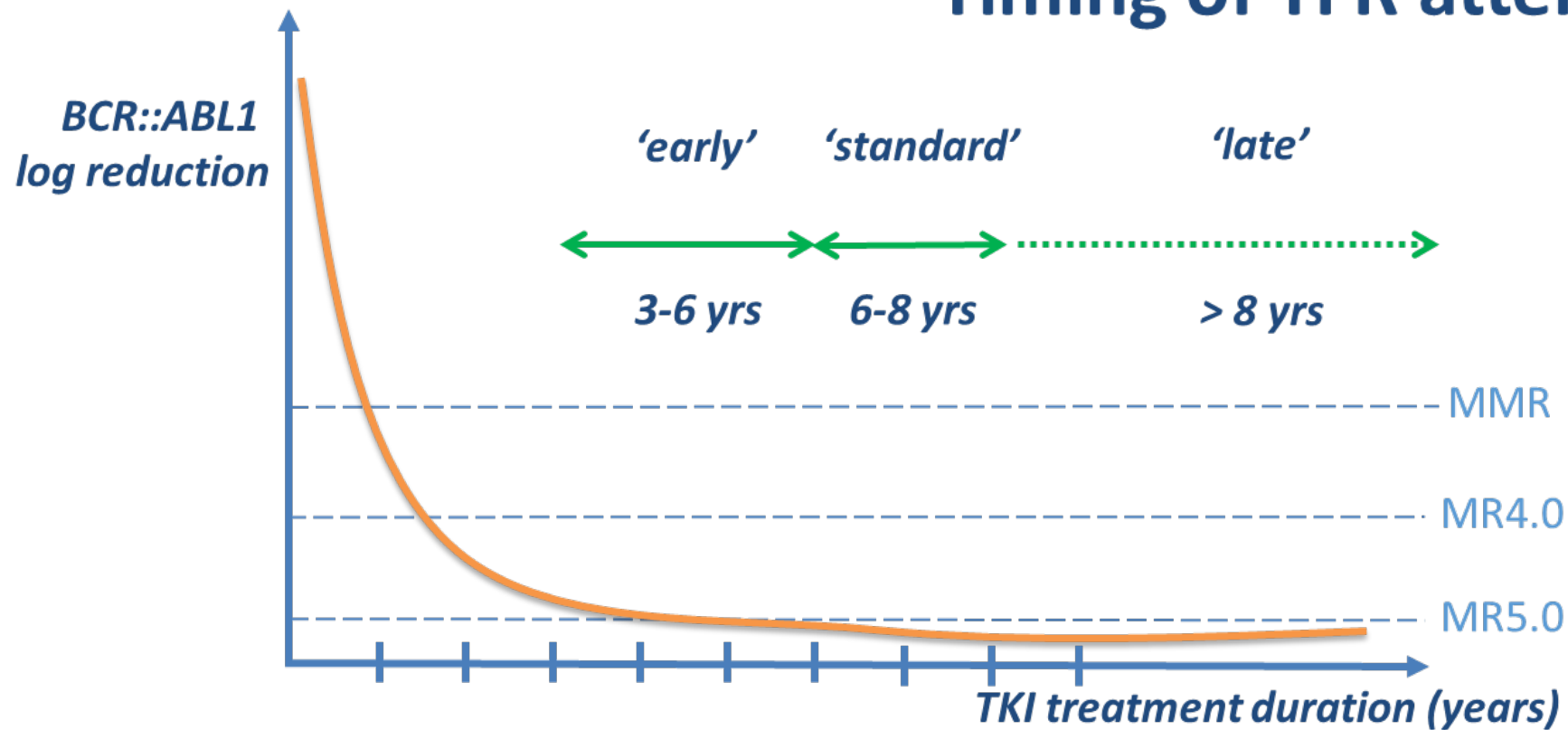
Behandelingsduur van minstens 3 jaar *bij voorkeur 6 jaar*

DMR-duur (MR4.0, BCR-ABL1 <0.01%IS) minstens 1 jaar *bij voorkeur 3 jaar*

Timing van TFR poging: minimale vs optimale behandelduur ?

albert
schweitzer

Timing of TFR attempt



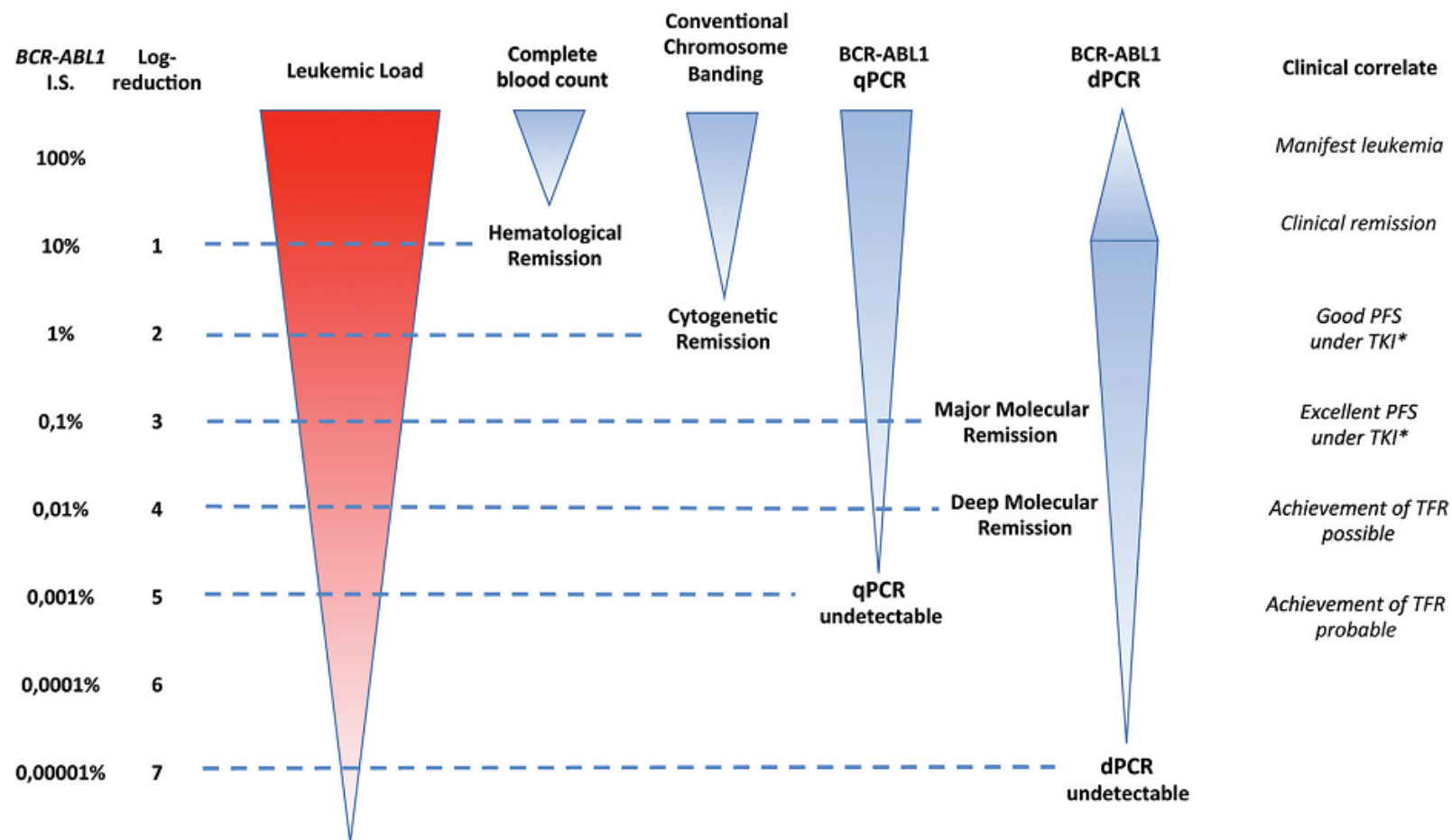
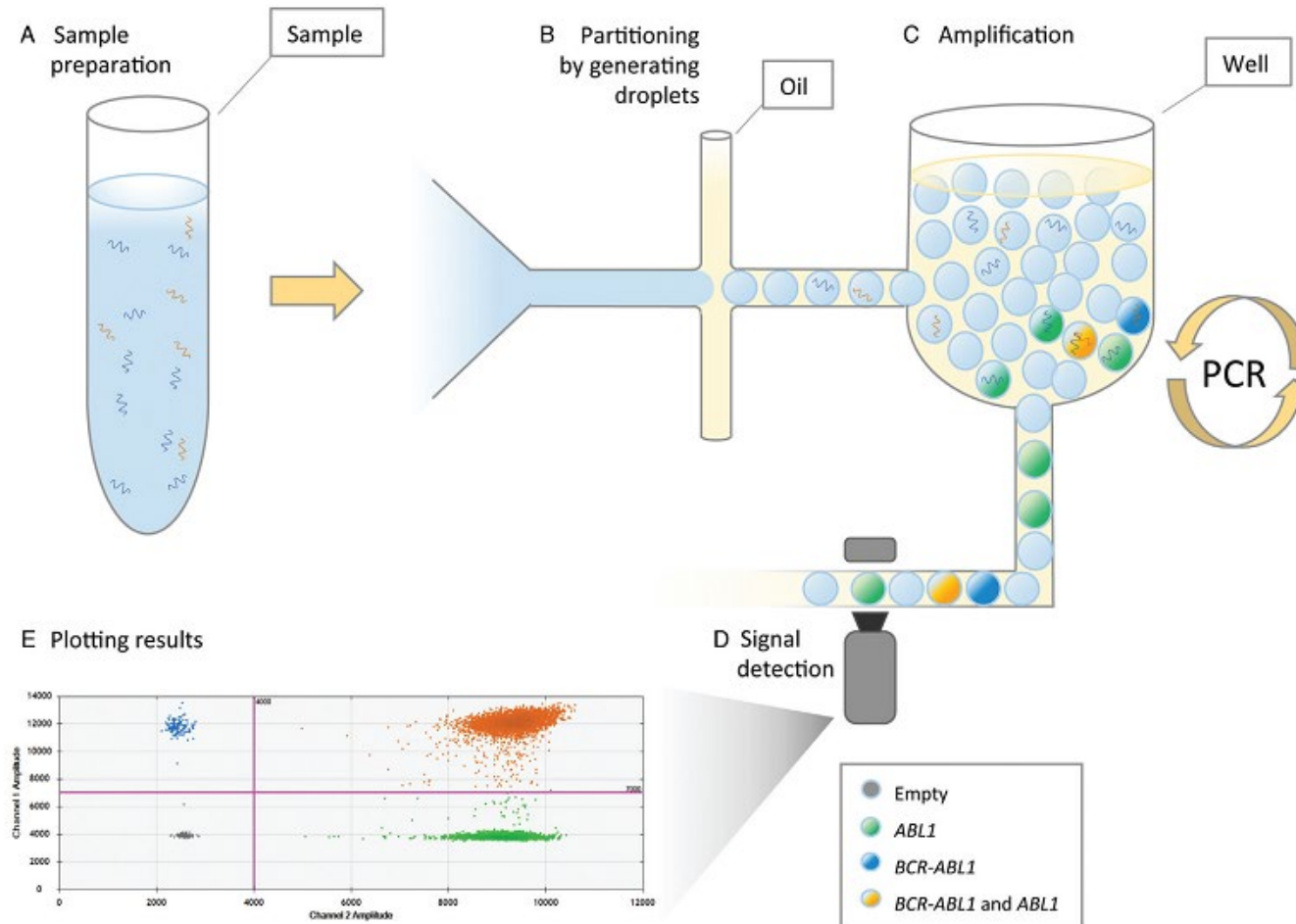


Figure 2. A representation of CML disease levels on the IS and their clinical correlate, with a comparison of the clinical detection limit of various diagnostic assessments to D-PCR. *PFS=progression-free survival. Patients achieving a complete cytogenetic response or major molecular response at 12 months had a good or excellent PFS at 24 months reported by Hughes et al in the IRIS-trial, that is, 95% and 100%, respectively.¹³

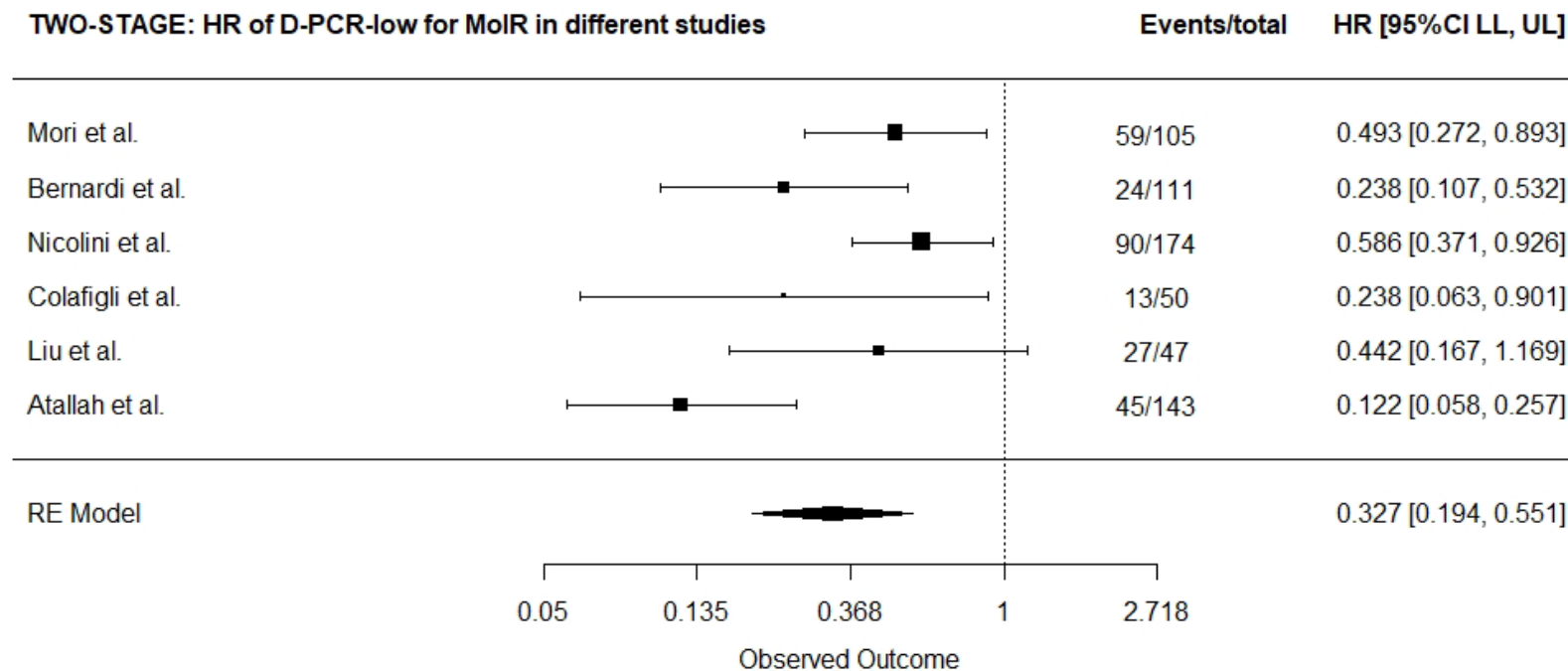
Digitale druppel PCR for BCR::ABL1 als voorspeller voor succesvolle medicatiestop ?

albert
schweitzer



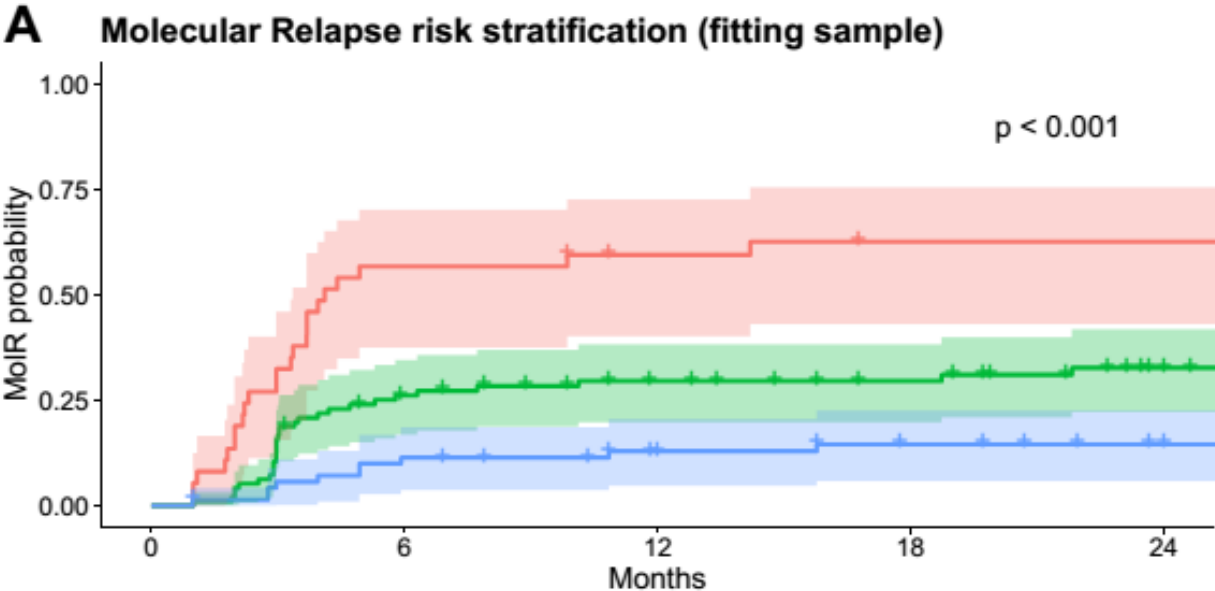
Digitale druppel PCR: meta-analyse

n=635 uit 6 studies (Australie, Europa, Verenigde Staten)



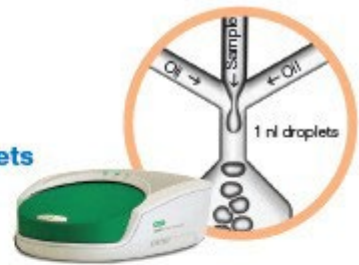
Molecular recurrence risk stratification model

Risk parameters	HR [95%CI]	Points	Score	
dPCR-high	2.327 [1.548-3.497]	+2	3-4	High
Treatment duration <6 years	1.278 [0.921-1.771]	+1	1-2	Intermediate
E13a2 transcript	1.480 [1.037-2.113]	+1	0	Low





1 Make droplets



2 PCR DNA
in droplets

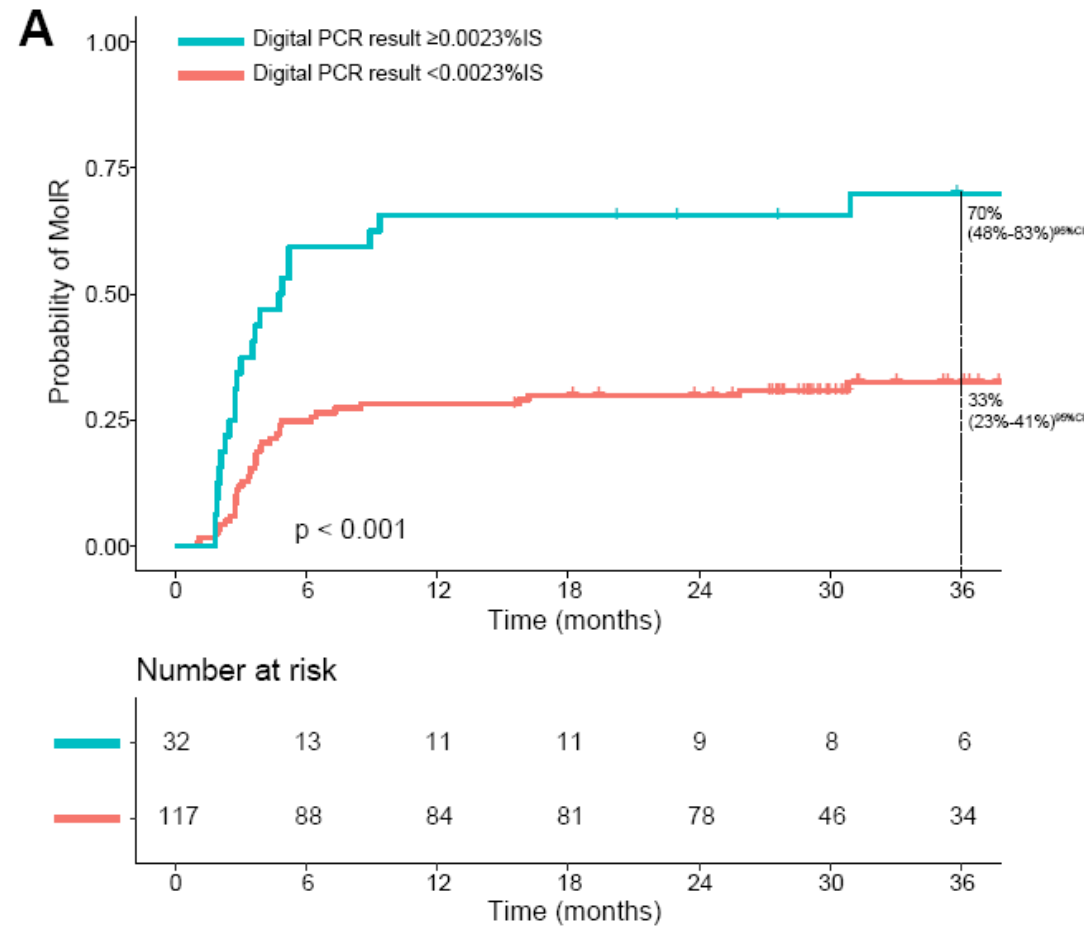


3 Read and
analyze results



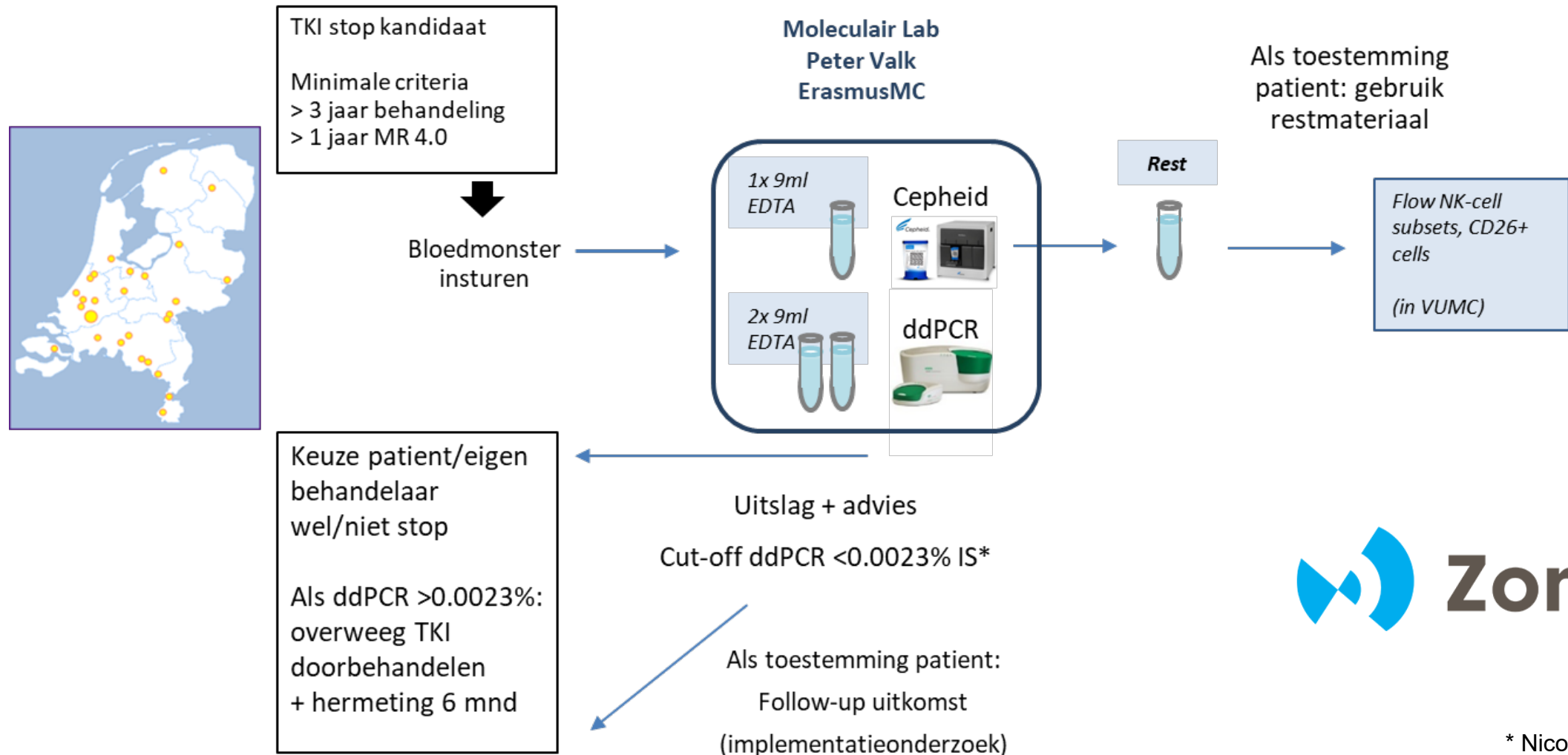
Analyse met nieuwe techniek op historische samples (Nederland, Duitsland, Canada; n= 149)

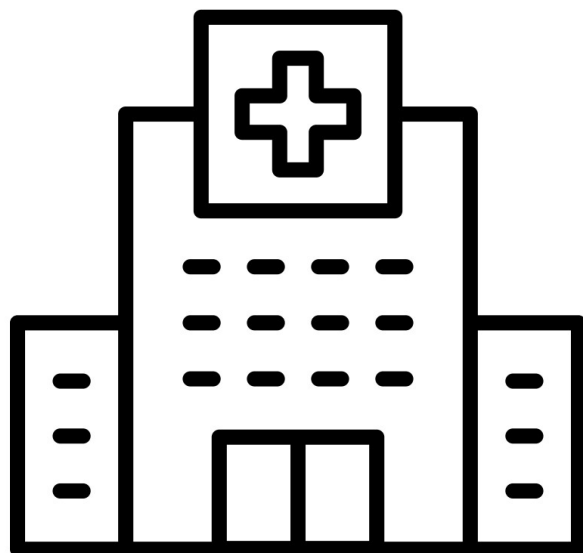
albert
schweitzer



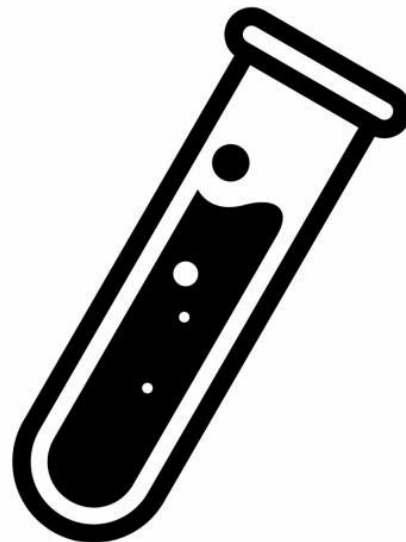
Implementatiestudie : Digitale PCR op BCR-ABL1 voor timing TKI stop

albert
schweitzer





**31 ziekenhuizen in
Nederland**



**255 samples
197 patiënten**



**96,4 %
betrouwbare
terugrapportage**

Behandelingsvrije remissie: HOVON 2018 behandelrichtlijn criteria patiëntselectie

albert
schweitzer

Selectiecriteria stoppoging

CML chronische fase

BCR-ABL1 transcript goed kwantificeerbaar op de IS (e13-a2 of 14-a2 breuk)

Nooit TKI-switch o.b.v. therapiefalen

Behandelingsduur van minstens 3 jaar *bij voorkeur 6 jaar*

DMR-duur (MR4.0, BCR-ABL1 <0.01%IS) minstens 1 jaar *bij voorkeur 3 jaar*

Behandelingsvrije remissie: HOVON 2023 behandelrichtlijn criteria patiëntselectie

albert
schweitzer

Selectiecriteria stoppoging

CML chronische fase

BCR-ABL1 transcript goed kwantificeerbaar op de IS (e13-a2 of 14-a2 breuk)

Nooit TKI-switch o.b.v. therapiefalen

Behandelingsduur van minstens 3 jaar *bij voorkeur 6 jaar*

DMR-duur (MR4.0, BCR-ABL1 <0.01%IS) minstens 1 jaar *bij voorkeur 3 jaar*

Bij selectie van het juiste stopmoment voor patiënt kan gebruik gemaakt worden van digitale druppel PCR bepaling van BCR::ABL1.

Bij een waarde <0.0023% IS is er een hogere kans op behoud van moleculaire remissie.

Implementatie

- Nauwe afstemming met **landelijke HOVON werkgroep** CML/MPN
- Artikelen via **patiëntvereniging** Hematon en online platform CMyLife
- Diverse **lezingen** op nascholingen / congressen
- **Publicatie** in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
- Publicaties in internationale tijdschriften
- Duidelijke **terugkoppelingen naar aanvragers**

Peer-reviewed publicaties

Digitale PCR voor bij CML: voorspeller voor behandelingsvrije remissie en andere klinische toepassingen

C.C.B. Kockerols , prof. dr. P.J.M. Valk , dr. M.D. Levin , prof. dr. J.J. Cornelissen , dr. J.J.W.M. Janssen , dr. P.E. Westerweel. *Ned Tijdschr Hematol* 2020;17:239-47

Digital PCR for BCR-ABL1 Quantification in CML: Current Applications in Clinical Practice.

Kockerols CCB, Valk PJM, Levin MD, Pallisgaard N, Cornelissen JJ, Westerweel PE. *Hemasphere*. 2020 Nov 24;4(6):e496.

BCR::ABL1 digital PCR for treatment-free remission prediction in chronic myeloid leukemia patients: An individual participant data meta-analysis.

Kockerols C, Valk PJM, Dulucq S, Nicolini FE, Mahon FX, Atallah E, Mauro MJ, Radich JP, Bernardi S, Russo D, Farina M, Mori S, Gambacorti-Passerini C, Civettini I, Lu L, Yeung D, Branford S, Colafigli G, Breccia M, Hogenbirk P, van Rosmalen J, Cornelissen JJ, Westerweel PE. *Am J Hematol*. 2024 Aug;99(8):1632-1635

Prediction of sustained remission after tyrosine kinase inhibitor discontinuation with BCR::ABL1 digital PCR in chronic myeloid leukemia patients.

Kockerols C, Valk PJM, Janssen JJWM, Hogenbirk P, Cornelissen JJ, Saussele S, Spiess B, Perusini MA, Kim D, Westerweel PE. *Eur J Haematol*. 2024 Nov;113(5):606-613.

Treatment-Free Remission Outcomes in a BCR::ABL1 Digital PCR Selected Clinical Cohort of CML Patients.

Kockerols C, Valk PJM, Hogenbirk P, Geelen I, Blijlevens NMA, Janssen JJWM, Hoogendoorn M, Kersting S, Klein SK, Daenen LGM, Donker M, Te Boekhorst PAW, Jie KG, Corsten M, Cruijssen MJ, Levenga H, Smit WM, Levin MD, de Jongh E, de Jonge S, Vlot AJ, Durian MF, Zwaginga JJ, Mohlmann M, Wustman TJ, Blommers R, Cornelissen JJ, Westerweel PE; Collaborating Authors. *Eur J Haematol*. 2025 Feb 17.

BCR::ABL1 Deep Molecular Response Quantification and Transcript Type Identification in Chronic Myeloid Leukemia Using a US Food and Drug Administration-Approved Droplet-Based Digital PCR Assay.

Kockerols C, Valk PJM, Hogenbirk P, Cornelissen JJ, Westerweel PE. *J Mol Diagn*. 2025 Feb;27(2):109-118.

Acknowledgments



albert
schweitzer

Coördinerend studie team

Peter J.M. Valk
Jan J. Cornelissen
Jeroen J.W.M. Janssen
Pauline Hogenbirk
Inge Geelen
Bo van Kuijk
Feng Groothuijse
Ruben Blommers
Arjen Yousefi
Camille Kockerols

EMC molecular lab

VUMC flow cytometry lab

ASZ Trials & Research team

Nederland

N.M.A. Blijlevens
M. Hoogendoorn
S. Kersting
S.K. Klein
L.G.M. Daenen
M. Donker
P.A.W. te Boekhorst
A. Jie
M. Corsten
M.J. Cruijsen
H. Levenga
W.M. Smit
M-D. Levin
E. de Jongh
A. Vlot

S. de Jonge
M.F. Durian
J.J. Zwaginga
M. Mohlmann
T.J. Wustman
Y. Bilgin
A. Broers
R. Brouwer
D.A.R. Castelijin
A.N. de Graaf
A.M.P. Demandt
J. Droogendijk
E.C. de Weerd
R. van Kampen
D. Willemsen

E. Libourel
I. Ludwig
M. Oosterveld
R. Oostvogels
J.P. Oudhoff
A. van Rhenen,
W. Stevens
J. Heikens
D. te Raa
M. van der Klift
D. van Lammeren
R. van Rijn
C. van Rooijen
I.P.G. Verpoorte
B.J. Wouters
P.F. Ypma

Engeland

Jane Apperley
Mary Alikian

Duitsland

Susanne Saussele
Birgit Spiess

Frankrijk

Dulucq S
Nicolini FE
Mahon FX

United States

Atallah E
Mauro MJ
Radich JP

Italië

Bernardi S
Russo D
Farina M
Mori S
Gambacorti-Passerini C
Civettini I
Colafigli G
Breccia M,

Australië

Lu L
Yeung D
Branford S,

Denemarken

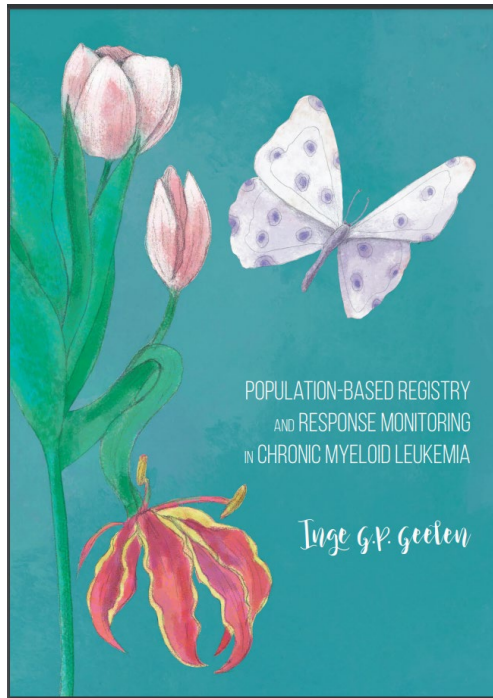
Niels Pallisgaard

Canada

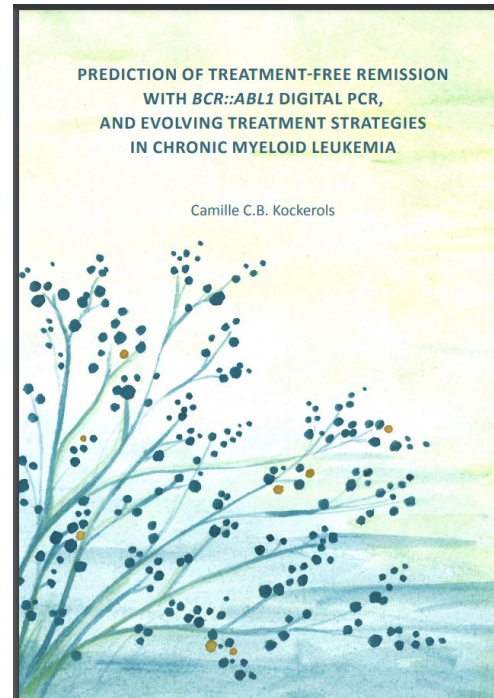
Perusini MA
Kim D

En alle deelnemende patiënten!

dr. Inge Geelen



dr. Camille Kockerols



drs. Arjen Yousefi



albert schweitzer

Ziekenhuis met hoofd, hart en ziel



www.asz.nl