

Hoge dosis imatinib versus hoge dosis imatinib in combinatie met intermediaire dosis cytarabine bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische myeloïde leukemie: een gerandomiseerde fase III-studie van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic-phase myeloid leukemia:

a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group

drs. N. Thielen¹, dr. B. van der Holt², prof. dr. G.E.G. Verhoef³, R.A.H.M. Ammerlaan⁴, prof. dr. P. Sonneveld⁵, dr. J. J.W.M. Janssen¹, dr. W. Deenik⁶, prof. dr. J.H.F. Falkenburg⁷, dr. M.J. Kersten⁸, dr. H.A.M. Sinnige⁹, dr. M. Schipperus¹⁰, dr. A. Schattenberg¹¹, dr. R. van Marwijk Kooy¹², dr. W.M. Smit¹³, I.W.T. Chu¹⁴, P.J.M. Valk¹⁵, prof. dr. G.J. Ossenkoppele¹ en prof. dr. J.J. Cornelissen⁵

Samenvatting

Ondanks de revolutionaire verbetering van de prognose van chronische myeloïde leukemie (CML) sinds de introductie van imatinib zijn er nog steeds patiënten met resistente ziekte. In deze multicentrum, gerandomiseerde fase III-studie werd onderzocht of toevoeging van intermediaire dosis cytarabine aan hoge dosis imatinib in vergelijking met hoge dosis imatinib alleen, de 'major' moleculaire respons (MMR) verbetert bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. De studie werd voortijdig gesloten vanwege teruglopende patiënteninclusie ten

gevolge van de introductie van tweedegeneratie-tyrosinekinaseremmers en slechts een derde van de initieel vereiste patiënten werd geïncludeerd. Honderdnegen patiënten tussen 18 en 65 jaar werden gerandomiseerd tussen monotherapie met imatinib 800 mg (n=55) of imatinib 800 mg met toevoeging van 2 opeenvolgende cycli cytarabine 200 mg/m², ieder gedurende 7 dagen (n=54). Na een mediane follow-up van 41 maanden volgde 67% van de patiënten nog steeds het studieprotocol. Het MMR-percentage na 12 maanden was 56% in de imatinib-groep

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²statisticus, afdeling HOVON Data Centrum, Erasmus MC-Daniel den Hoed, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg Leuven, ⁴datamanager, afdeling HOVON Data Centrum, Erasmus MC-Daniel den Hoed, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ⁶internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Tergooiziekenhuizen, ⁷internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Haga Ziekenhuis, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, ¹²internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Isala Klinieken, ¹³internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, ¹⁴analist, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ¹⁵moleculair bioloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan mw. drs. N. Thielen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: n.thielen@vumc.nl

Belangenconflict: J.J.W.M. Janssen en G.J. Ossenkoppele ontvingen honoraria van Novartis. De overige auteurs melden geen belangenconflict. Financiële ondersteuning: deze studie werd ondersteund door een bijdrage van KWF Kankerbestrijding (project 2005-4163).

Trefwoorden: chronische myeloïde leukemie, cytarabine, imatinib, 'major' moleculaire respons

Keywords: chronic myeloid leukemia, cytarabine, imatinib, major molecular response

en 48% in de combinatiegroep ($p=0,39$). Progressie-vrije overleving was 96% na 1 jaar en 89% na 4 jaar. De algehele vierjaarsoverleving was 97%. Bijwerkingen van graad 3 en 4 kwamen meer voor in de combinatiegroep. De toevoeging van intermediaire dosis cytarabine aan imatinib leidde niet tot een betere MMR na 12 maanden.

Summary

Despite the revolutionary change in the prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) patients with the introduction of imatinib, patients with resistant disease still pose a considerable problem. In this multicenter, randomized phase III trial we investigate whether the combination of high-dose imatinib and intermediate-dose cytarabine compared to high-dose imatinib alone, improves the rate of major molecular response (MMR) in newly diagnosed CML patients. The study was closed prematurely because of declining inclusion due to the introduction of second generation tyrosine kinase inhibitors and only one third of the initially required patients were accrued. One hundred nine patients aged 18-65 years were randomly assigned to either imatinib 800 mg

den. De te lage 'power' van de studie belet ons echter om definitieve conclusies te trekken. Deze studie is geregistreerd op www.trialregister.nl (NTR674) en werd eerder gepubliceerd in *Annals of Hematology* 2013;92:1049-56.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:113-23)

($n=55$) or to imatinib 800 mg in combination with 2 successive cycles of cytarabine 200 mg/m² for 7 days ($n=54$). After a median follow-up of 41 months, 67% of patients were still on protocol treatment. The MMR rate at 12 months was 56% in the imatinib arm and 48% in the combination arm ($p=0,39$). Progression-free survival was 96% after 1 year and 89% after 4 years. Four-year overall survival was 97%. Adverse events grades 3 and 4 were more common in the combination arm. The addition of intermediate-dose of cytarabine to imatinib did not improve the MMR rate at 12 months. However, the underpowered study precludes any definitive conclusions. This trial is registered at www.trialregister.nl (NTR674). This study was also published in *Annals of Hematology* 2013;92:1049-56.

Inleiding

De introductie van imatinib (Glivec®, Novartis, Basel, Zwitserland) in 2001 bracht een revolutie teweeg in de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML). In de 'International Randomized Study of Interferon and STI571' (IRIS) bleek imatinib effectiever vergeleken met de combinatie van interferon-alfa en cytarabine. In de 8-jaars follow-up van de IRIS-studie werd in de imatinib-groep een 'major' moleculaire respons (MMR) gerapporteerd van 86%, hetgeen een lange overleving voorspelt.¹ De 8-jaars 'event free survival' (EFS) in de imatinib-groep was 81% en 92% van de patiënten was vrij van progressie naar acceleratiefase of blastencrisis. De overleving was 93% wanneer alleen werd gekeken naar CML-gerelateerde sterfte.¹

De tweedegeneratie-tyrosinekinaseremmers (TKI's) nilotinib en dasatinib laten zelfs nog diepere en snellere cytogenetische en moleculaire responsen zien, wat heeft geresulteerd in toepassing van deze middelen als eerstelijnsbehandeling in verschillende landen, waaronder Nederland, in ieder geval bij de intermediair- en hoogrisicogroepen.^{2,3}

Ondanks de uitstekende algehele overleving (OS) en

EFS die worden bereikt met imatinib, zijn er nog steeds patiënten met een onvoldoende respons of resistente ziekte. Zo stopte in dezelfde 8-jaars follow-up van de IRIS-studie 16% van de patiënten met imatinib vanwege onvoldoende respons.¹ Vergelijkbare resultaten werden gezien in een grote monocentrum-studie, waarin 23% van de patiënten imatinib stopte vanwege therapiefalen of verlies van respons.⁴ Om betere responsen te bereiken en resistentie van CML-cellen tegen te gaan, is derhalve de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën noodzakelijk.

Een van de mogelijkheden om de (moleculaire) respons te verbeteren, is het toevoegen van conventionele chemotherapie aan imatinib, zoals de pyrimidine-nucleoside-analoog cytarabine, die vaak werd gebruikt als eerstelijnsbehandeling vóór het imatinib-tijdperk. De combinatie van cytarabine en imatinib liet reeds synergistische effecten zien in in-vitrostudies in *BCR-ABL* tot expressie brengende cellijnen, voornamelijk door remming van celproliferatie.^{5,6} Een andere strategie om tot betere respons te komen, is het verhogen van de imatinib-dosis. Het is aangetoond dat dosisverhoging van imatinib naar 600 of 800 mg effectief is bij een deel van de patiënten met een suboptimale

Tabel 1. Patiëntkenmerken in beide studiegroepen.

	Imatinib	Imatinib/cytarabine	Totaal
Totaal (n)	55	54	109
Leeftijd (jaren)			
mediaan	46	45	45
spreiding	17-65	23-65	17-65
WHO-'performance status' n (%)			
WHO-0	43 (78)	40 (74)	83 (76)
WHO-1	12 (22)	14 (26)	26 (24)
Sokal-score n (%)			
laag	16 (29)	20 (37)	36 (33)
intermediair	24 (44)	21 (39)	45 (41)
hoog	12 (22)	11 (20)	23 (21)
onbekend	3 (5)	2 (4)	5 (5)

respons op imatinib 400 mg en bij patiënten in de acceleratiefase.⁷⁻¹¹ Bovendien liet hoge dosis imatinib snellere en diepere respons zien bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten in chronische fase in enkele, maar niet alle, gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies.¹²⁻¹⁶

Om prospectief te onderzoeken of de combinatietherapie van imatinib met cytarabine het moleculaire responspercentage verbetert, is onder auspiciën van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) een recent gepubliceerde fase I/II-studie uitgevoerd (HOVON 51), waarin escalerende doseringen imatinib en cytarabine werden gecombineerd. Alle doseringen werden verdragen en de resultaten van de combinatie imatinib en cytarabine waren bemoedigend.^{17,18}

Teneinde te bepalen of combinatietherapie resulteert in een hoger percentage MMR en minder ziekteprogressie in vergelijking met een hoge dosis imatinib alleen vergeleken we in een gerandomiseerde, multicentrum, fase III-studie (HOVON 78) het resultaat van behandeling met hoge dosis imatinib alléén met een combinatie van hoge dosis imatinib plus 2 achtereenvolgende cycli met intermediaire dosis cytarabine bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten.

Patiënten en behandeling

Patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in chronische fase tussen 18 en 65 jaar die binnen 2 maanden na diagnose werden geregistreerd, kwamen in aanmerking voor de studie. Overige inclusiecriteria waren de aanwezigheid van het Philadelphia-chromosoom of het *BCR-ABL1*-transcript en een 'World Health Organization (WHO) performance status' van ten hoogste 2. Voorgaande behandeling van de CML was niet toegestaan met uitzondering van hydroxycarbamide gedurende minder dan 2 maanden of imatinib gedurende minder dan 1 maand. Patiënten werden 1 op 1 gerandomiseerd tussen beide groepen en gestratificeerd voor ziekenhuis en Sokal-score met een minimalisatieprocedure, wat moest zorgen voor een balans binnen elk stratum en een algemene balans. Alle patiënten gaven schriftelijk toestemming in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki. De studie werd goedgekeurd door de ethische commissies van alle participerende centra.

Na registratie en randomisatie werd eventuele voorgaande therapie met hydroxycarbamide of imatinib gestopt en imatinib 800 mg, bij voorkeur ingenomen als tweemaal daags 400 mg, gestart. In de combinatietherapiegroep (groep B) werd de eerste cyclus intraveneuze cytarabine zo snel mogelijk gestart, bij voorkeur binnen 14 dagen

Tabel 2. Imatinib-dosering en -gebruik van tweede- en derdegeneratie-TKI's. Alleen patiënten die 'off'-protocol gingen kwamen in aanmerking voor deze TKI's.

	Imatinib	Imatinib/cytarabine	Totaal
totaal (n)	55	54	109
Aantal cytarabine-kuren (n)			
1 cyclus		9	9
beide cycli		45	45
Dagelijkse imatinib-dosis (mg)			
mediaan	600	727	681
spreiding	395-800	174-800	174-800
Tweedegeneratie-TKI gegeven (n)			
nee	40	37	77
ja	15	17	32
nilotinib	5	7	12
dasatinib	14	13	27
ponatinib	0	1	1

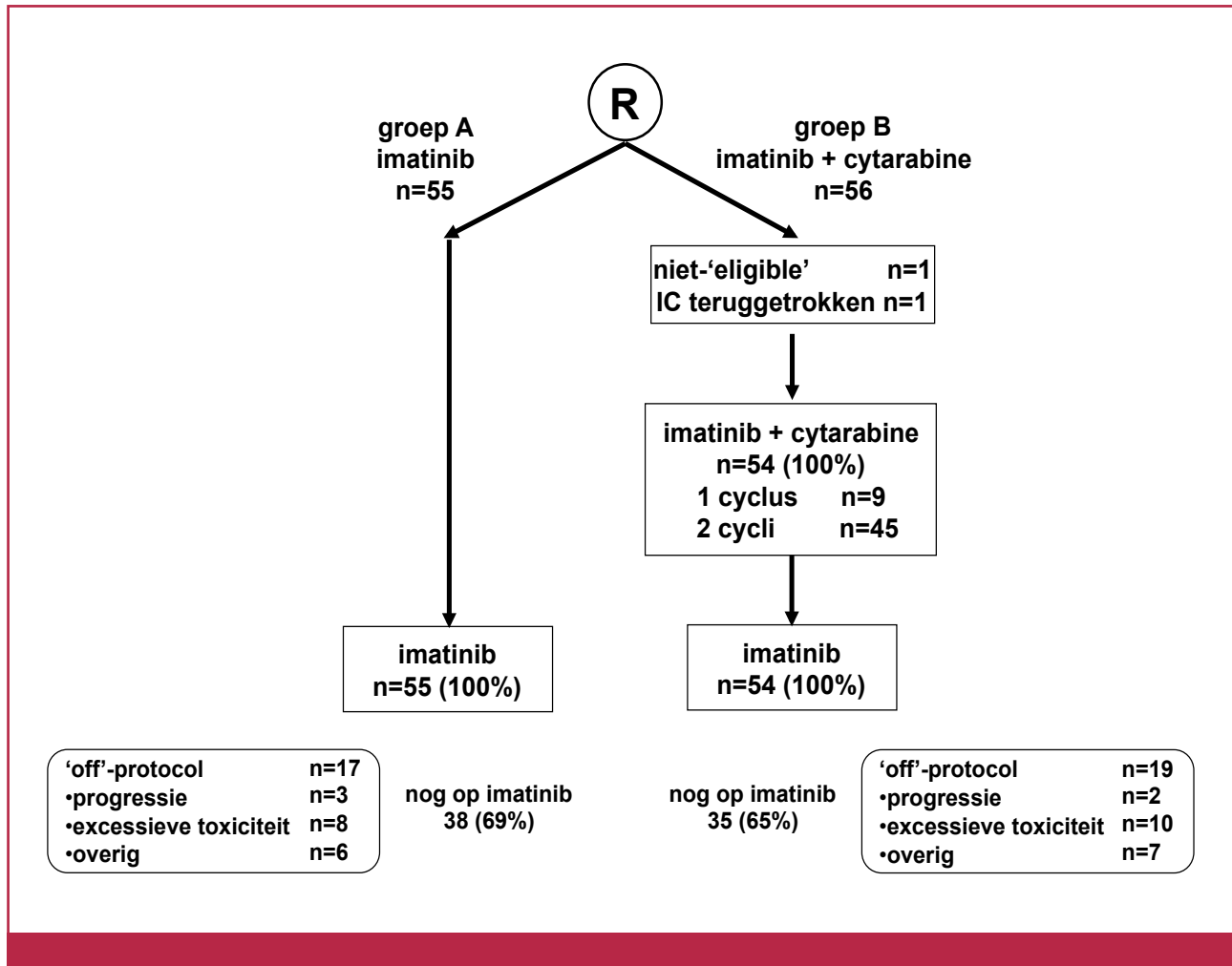
na het starten van imatinib en maximaal 4 weken na het starten van imatinib. Cytarabine werd gegeven in een dosis van 200 mg/m²/dag in 1-2 uur, dagelijks gedurende 7 dagen. De tweede cyclus werd gestart wanneer sprake was van hematologisch herstel (trombocyten >100 x 10⁹/l en leukocyten >2,0 x 10⁹/l) en wanneer alle overige toxiciteit was verminderd tot graad ≤1. Cyclus II moest worden gestart binnen 8 weken na de start van cyclus I. Wanneer dit niet mogelijk was, werd de tweede cyclus niet gegeven en continueerde de patiënt met imatinib-monotherapie. Imatinib werd voortgezet gedurende de cytopeniefase na de combinatietherapie. Alle patiënten kregen antibacteriële en antischimmelprofylaxe in de neutropene periode na cytarabine. Na volledig hematologisch herstel na de tweede cyclus continueerden deze patiënten met imatinib 800 mg tot progressie of intolerantie. Dosismodificaties en onderbrekingen van imatinib en cytarabine, management en vereiste evaluaties werden uitgevoerd volgens de protocolvoorschriften.¹⁹ Redenen om patiënten uit de studie te halen waren ziekteprogressie, excessieve toxiciteit, inclusief toxische dood, therapie-intolerantie, intercurrente sterfte, therapie-ontrouw van de patiënt en ernstige schending van het

protocol. Ziekteprogressie werd gedefinieerd als progressie naar acceleratiefase of blastencrisis, progressie met of zonder eerdere complete hematologische respons (CHR), verlies van 'major' cytogenetische respons (MCR) of klonale evolutie.

Methoden

Het primaire eindpunt van de studie was het percentage MMR na 12 maanden na randomisatie. Definities van hematologische, cytogenetische en moleculaire respons en de gebruikte kwantitatieve PCR (qPCR)-methoden zijn beschreven in het supplement van het oorspronkelijke artikel.¹⁹ Secundaire eindpunten van deze studie betroffen het percentage, de tijd tot en de duur van MMR, MR^{4,5}, MCR, complete cytogenetische respons (CCR) en CHR, progressievrije overleving (PFS), OS en toxiciteit.

De cytogenetische respons werd geëvalueerd op beenmerg op basis van G-, R- of Q-banding in ten minste 20 metafase cellen per monster. Fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH)-analyse op metafase of interfase cellen werd met een specifieke BCR-ABL-probeset uitgevoerd bij patiënten met een cryptische Ph-translocatie



Figuur 1. Stroomdiagram van de gerandomiseerde en evalueerbare patiënten na een mediane follow-up van 41 maanden.

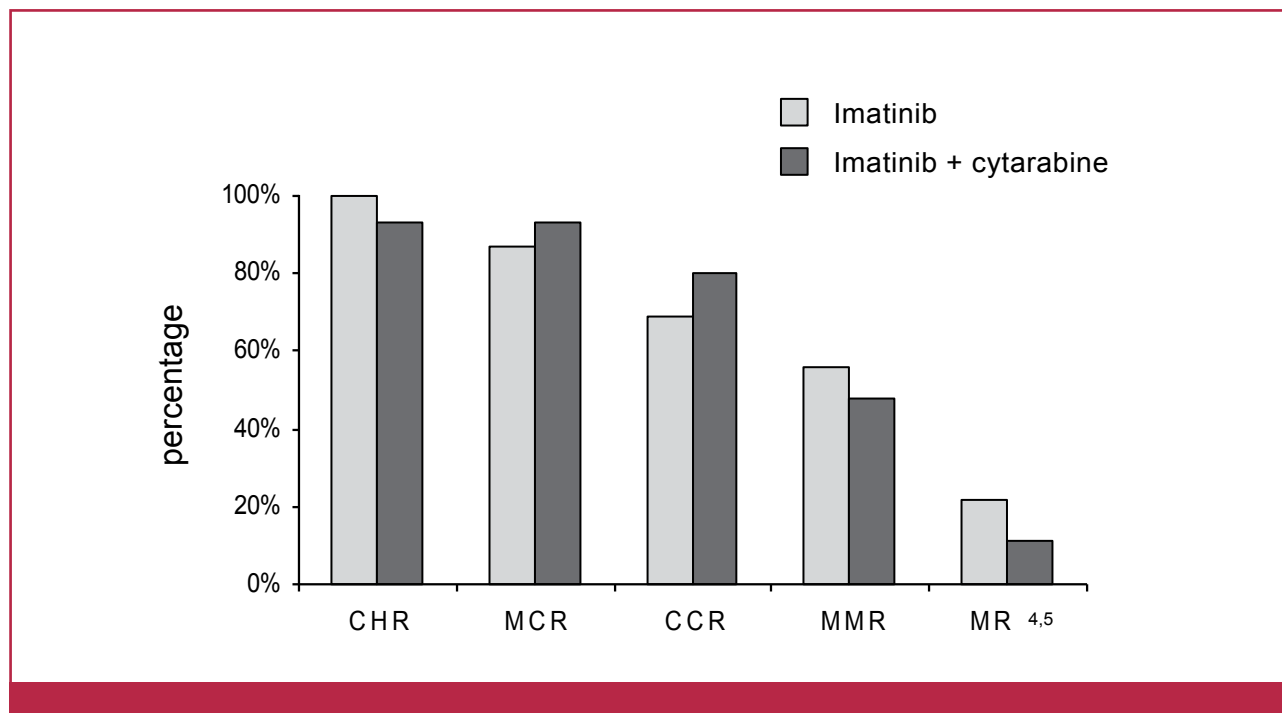
bij diagnose en follow-up, en daarnaast gedurende follow-up bij patiënten waarbij cytogenetische analyse faalde. Indien cytogenetische resultaten ontbraken gedurende follow-up, werden *BCR-ABL*-qPCR-waarden onder 1% beschouwd als een surrogaat voor complete cytogenetische respons.²⁰

De cumulatieve incidentie van respons werd uitgedrukt als de tijd van registratie tot CHR, MCR, CCR, MMR en MR^{4,5}. Verlies van CHR werd gedefinieerd als leukocyten > 20 × 10⁹/l of progressie naar acceleratiefase of blastencrisis, verlies van CCR door detectie van 1 of meer Ph-positieve metafasen, verlies van MMR als een 0,5 log stijging van *BCR-ABL* tot een *BCR-ABL*-waarde groter dan 0,1% en verlies van MR^{4,5} als een *BCR-ABL*-transcript-waarde groter dan 0,0032%. Bij moleculaire progressie werd ter bevestiging een tweede qPCR-verricht, bij voorkeur binnen 4 weken na de eerste meting. Er was sprake van therapiefalen in geval van verlies van hematologische, cytogenetische of moleculaire respons, het

optreden van acceleratiefase of blastencrisis, klonale evolutie, sterfte binnen 12 maanden en het niet bereiken van een MMR na 12 maanden. PFS werd gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot acceleratiefase, blastencrisis of sterfte, ongeacht de doodsoorzaak. OS werd gemeten vanaf randomisatie tot overlijden, ongeacht de doodsoorzaak. Patiënten die nog in leven waren op de datum van het laatste contact werden gecensureerd. Voor de beoordeling van toxiciteit en respons verwijzen wij naar het oorspronkelijke artikel.¹⁹

Statistische methoden

De primaire doelstelling van de studie was het vaststellen of de toevoeging van 2 zevendaagse cycli van cytarabine 200 mg/m²/dag aan imatinib 800 mg het percentage MMR op 12 maanden (MMR₁₂) verbetert, vergeleken met dagelijkse monotherapie met imatinib 800 mg. Om met 80% ‘power’ een verbetering in de MMR₁₂ van 60 naar 75% aan te tonen, met een tweezijdig significantie-



Figuur 2. Actuariële respons na 12 maanden van complete hematologische respons (CHR), 'major' cytogenetische respons (MCR), complete cytogenetische respons (CCR), 'major' moleculaire respons (MMR) en complete moleculaire respons (MR^{4,5}).

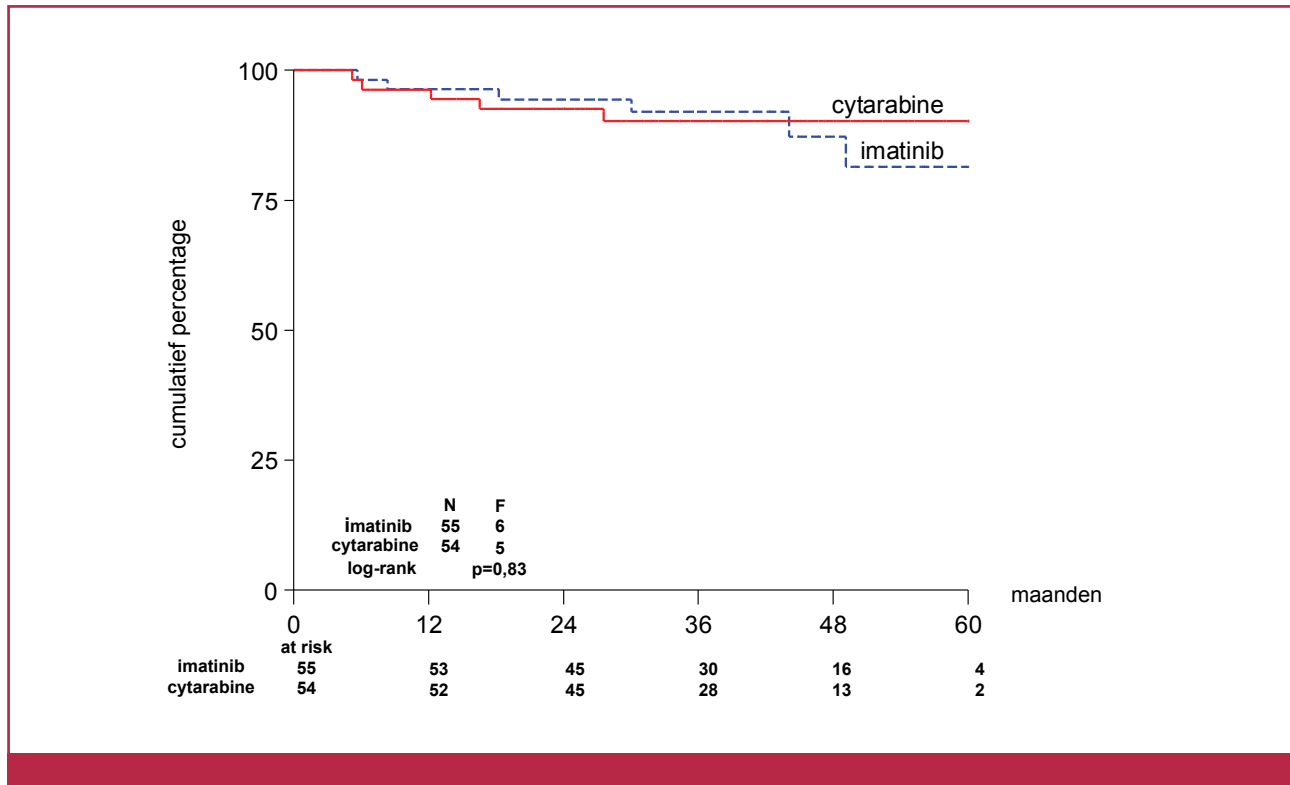
niveau (α) van 0,05, waren 330 patiënten vereist. Alle analyses waren gebaseerd op het 'intention-to-treat'-principe. De primaire analyse van de MMR₁₂ van beide behandelgroepen werd uitgevoerd door middel van univariate logistische regressie, en de oddsratio's (OR) en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) werden bepaald. Daarnaast werd een logistische regressieanalyse gedaan met correctie voor de Sokal-score bij diagnose. De cumulatieve incidentie van MMR, CHR, CCR en MR^{4,5} werd berekend met behulp van 'competing risk'-analyse. Als 'competing risks' werden beschouwd ziekteprogressie, dood zonder voorgaande respons en andere gebeurtenissen leidend tot staken van de behandeling volgens protocol voordat een respons werd bereikt. De Kaplan-Meier-methode werd gebruikt om PFS en OS te schatten, en het 95%-BI werd bepaald. Overleving werd geanalyseerd door middel van Cox-regressieanalyses. Hazardratio's (HR) met 95%-BI werden bepaald en Kaplan-Meier-curves werden geconstrueerd om overleving te illustreren.

Resultaten

Inclusie in deze studie begon in juni 2006. Vanwege de uitstekende resultaten die ondertussen met imatinib-monotherapie werden bereikt en de introductie van

tweedegeneratie-TKI's liep de inclusie sterk terug. De studie werd daarom voortijdig gesloten in april 2010. Derhalve was het aantal geïncludeerde patiënten substantieel lager dan oorspronkelijk beoogd. Uiteindelijk werden 111 patiënten uit 19 Nederlandse en 2 Belgische ziekenhuizen geregistreerd in de studie. Eén patiënt bleek niet te voldoen aan de inclusiecriteria en 1 patiënt trok de toestemming enkele dagen na randomisatie in. Beiden werden geëxcludeerd van alle verdere analyses. De overgebleven 109 patiënten werden gerandomiseerd voor imatinib-monotherapie (groep A, n=55) of imatinib in combinatie met cytarabine (groep B, n=54). Gegevens beschikbaar op 12 april 2012 werden gebruikt voor dit artikel, resulterend in een mediane follow-up van 41 maanden (spreiding 12-66 maanden). Patiëntkenmerken bij inclusie waren gelijk verdeeld tussen beide groepen (zie *Tabel 1*, pagina 115). In *Tabel 2*, pagina 116, is het aantal cycli cytarabine te zien en de mediane dagelijkse genomen doses imatinib in beide groepen.

De cytarabinedosis werd gegeven volgens het protocol, behalve voor 1 patiënt, die een gereduceerde dosis kreeg toegediend gedurende 1 cyclus vanwege niet-hematologische toxiciteit. Bij 65% van alle patiënten werd tot nu toe de dosis imatinib ten minste 1 keer gereduceerd, tot doseringen tussen 200 en 600 mg. Van de patiënten die



Figuur 3. Progressievrije overleving.

nog steeds volgens protocol worden behandeld, slikken er 36 (49%) nog 800 mg. Momenteel volgen 73 (67%) patiënten nog steeds het protocol, terwijl 36 (33%) patiënten zijn gestopt met de protocolbehandeling; 17 patiënten (31%) in de monotherapiegroep en 19 patiënten (35%) in de combinatiegroep (zie *Figuur 1*, pagina 117). Redenen om uit de studie te gaan waren onvoldoende respons (8), progressie naar blastencrisis (1), progressie vanuit MCR (2), hematologische progressie na eerdere CHR (2), ernstige toxiciteit (18), ernstige protocolschending (1) en overige redenen (4). Tweëndertig patiënten werden behandeld met 1 of meer tweede- of derdelijns-TKI's (zie *Tabel 2*, pagina 116).

Effectiviteit

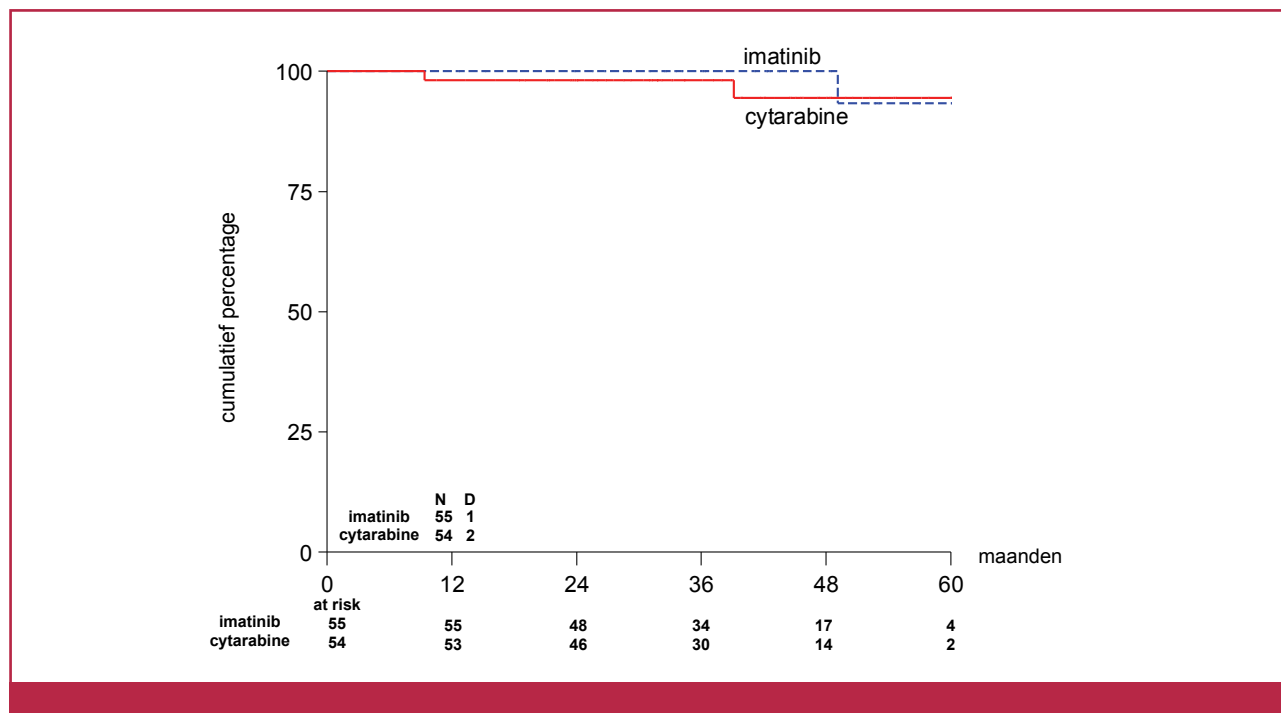
Het primaire eindpunt, de MMR_{1,2}, was 56% (95%-BI 42-70%) in de monotherapiegroep en 48% (95%-BI 34-62%) in de combinatiegroep (OR=0,72; 95%-BI 0,34-1,53; p=0,39). Na correctie voor de Sokal-score bleef de uitkomst vrijwel hetzelfde (OR=0,69; 95%-BI=0,31-1,53; p=0,37).

De hematologische, cytogenetische en moleculaire respons staat vermeld in *Figuur 2*. Na 12 maanden waren de overeenkomstige percentages voor CHR, MCR, CCR en MR^{4,5} in de imatinib-groep en de combinatiegroep

respectievelijk 100 en 94%, 87 en 93%, 69 en 80% en 22 en 11% (p-waarden tussen 0,06 en 0,82). De MR^{4,5} was respectievelijk 26 en 19% en 40 en 34% na 24 en 36 maanden in de imatinib-groep en de combinatiegroep. Mediane tijd tot het bereiken van CHR, CCR en MMR was niet verschillend tussen beide groepen en was respectievelijk 3, 6 en 9 maanden. Na een mediane follow-up van 41 maanden verloren 6 patiënten hun CHR, 5 hun MCR, 4 hun CCR en 1 zijn MMR.

Progressievrije overleving en algehele overleving

Na een mediane follow-up van 41 maanden vertoonden 10 patiënten progressieve ziekte: 5 in beide groepen en 1 patiënt overleed zonder progressie aan een niet aan CML gerelateerde aandoening. Vier patiënten vertoonden progressie naar blastencrisis, 3 patiënten hadden hematologische progressie met eerdere CHR en 3 patiënten vertoonden cytogenetische progressie. Dit resulteerde in een PFS van 96% na 1 jaar en 89% na 4 jaar, met vergelijkbare resultaten in beide groepen (p=0,83) (zie *Figuur 3*). Ook de tijd tot progressie was vergelijkbaar in beide groepen. Zes patiënten ondergingen een allogene stamceltransplantatie als tweede- of derdelijnsbehandeling vanwege intolerantie voor imatinib (1), primaire resisten-



Figuur 4. Algehele overleving.

tie (1), secundaire resistentie (1) en blastencrisis (2). De vierjaars-OS was 97% (HR=2,34; 95%-BI 0,21-25,9; p=0,47) (zie *Figuur 4*). In totaal overleden 3 patiënten: 1 patiënt in de monotherapiegroep overleed 49 maanden na randomisatie ten gevolge van een myocardinfarct na allogene stamceltransplantatie. Een patiënt in de combinatiegroep overleed 6 maanden na randomisatie aan een intracerebrale bloeding tijdens blastencrisis en 1 patiënt overleed 39 maanden na randomisatie ten gevolge van een aspergilluspneumonie samengaan met chronische graft-versus-hostziekte na allogene stamceltransplantatie.

Bijwerkingen en toxiciteit

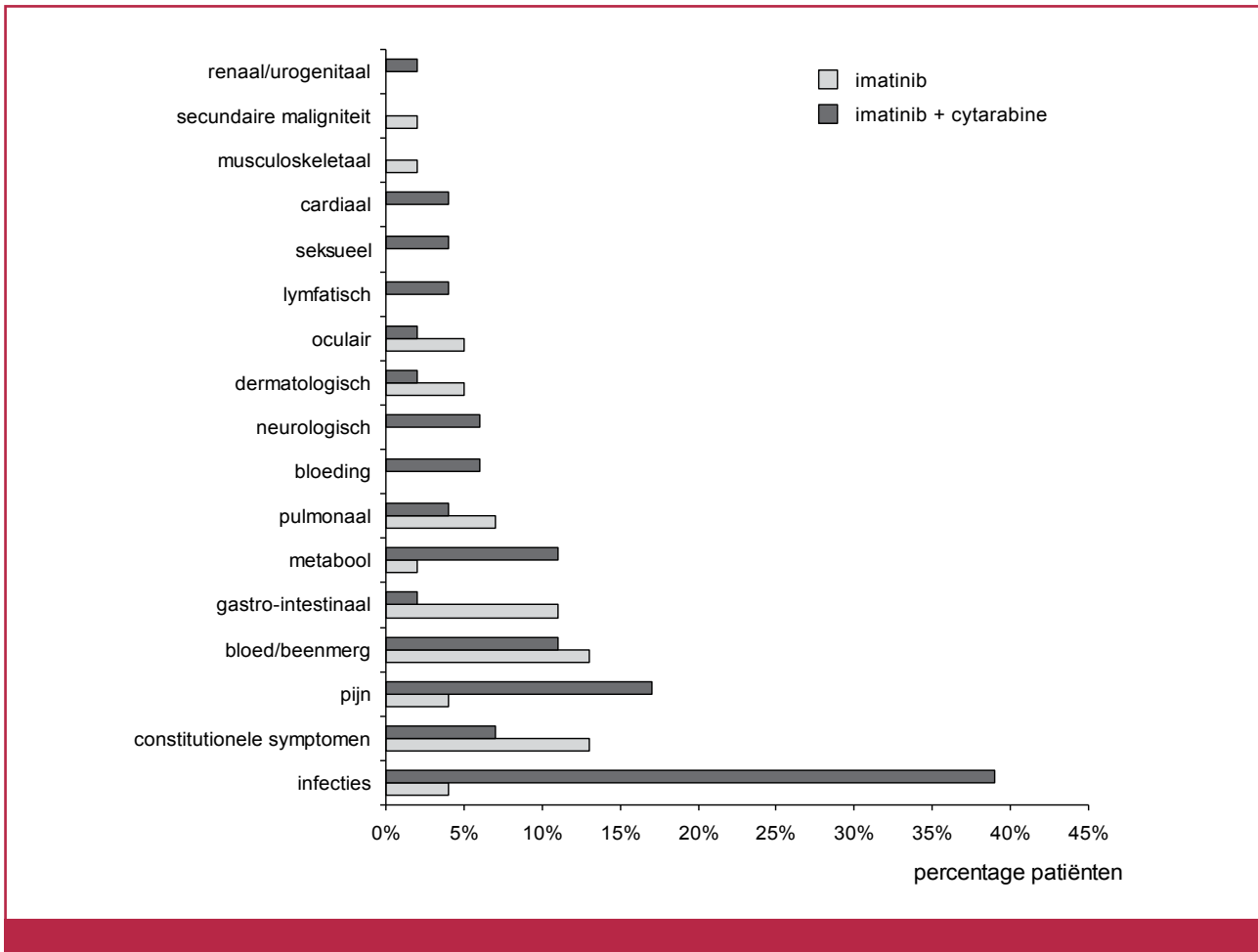
Voor de gradering van de toxiciteit en ‘adverse events’ (AE’s) werd gebruikgemaakt van de NCI ‘Common Terminology Criteria for Adverse Events’ (CTCAE) versie 3.0. De AE’s worden getoond in *Figuur 5*. AE’s traden frequenter op in de combinatiegroep gedurende de cytarabine-kuren. Zoals verwacht, waren er meer infectieuze complicaties graad 3-4 in de combinatiegroep vergeleken bij de monotherapiegroep (39 versus 4%). De meest gerapporteerde AE’s graad 2 of meer gedurende imatinib-onderhoudsbehandeling in beide groepen betroffen constitutionele symptomen (39%), gastro-intestinale klachten (31%), pijn (21%) en dermatologische symptomen (15%). Toxiciteit graad 3 en 4 trad amper op. Tien patiënten in

groep B en 7 patiënten in groep A stopten de imatinib vanwege bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen (SAE’s) kwamen significant vaker voor in de combinatiegroep (tijd tot eerste SAE: HR=4,32; 95%-BI 1,84-10,52; p<0,0001). In totaal traden 43 SAE’s op bij 30 patiënten: 10 in de monotherapiegroep en 33 in de combinatiegroep, waarvan er 26 optraden gedurende de cytarabine-kuren.

Discussie

Behandeling van CML-patiënten met de standaarddosering imatinib van 400 mg leidt tot hoge percentages hematologische, cytogenetische en moleculaire respons.²¹ Een aantal studies toonden aan dat het behalen van een MMR na 1 jaar tot betere uitkomsten, zoals het ontbreken van enige progressie, leidt dan wanneer een dergelijke respons niet wordt bereikt.^{1,14,22} Daarom hebben wij het percentage MMR na 12 maanden gekozen als primair eindpunt van deze studie.

De rationale van de huidige studie was gebaseerd op de resultaten van de HOVON 51-studie. Deze was gericht op de vraag of imatinib in combinatie met cytarabine hogere percentages moleculaire respons en minder progressie zou laten zien bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. Oplopende doseringen imatinib en cytarabine werden gecombineerd. De resultaten lieten zien dat een hoge dosis imatinib (800 mg) geassocieerd was met een significant hogere MMR (p=0,03) en een trend naar een



Figuur 5. ‘Adverse events’ (AE’s) graad 3-4. Opgemerkt dient te worden dat AE’s in groep B kunnen zijn opgetreden gedurende de cytarabine-kuren of de imatinib-onderhoudsbehandeling.

betere MR^{4,5} (p=0,07) vergeleken met de standaarddosis imatinib (400 mg). Bovendien werd een significant dosisafhankelijk gunstig effect van cytarabine op MR^{4,5} (p=0,04) geobserveerd.¹⁸ Ondanks onze hypothese dat de combinatietherapie in betere en snellere moleculaire respons zou resulteren, leidde intensivering van de behandeling in de huidige studie niet tot een verbeterde MMR na 12 maanden vergeleken met een hoge dosis imatinib alleen. Wel dient te worden opgemerkt dat door voortijdige sluiting van de studie de statistische ‘power’ onvoldoende was om het geprojecteerde verschil, dat oorspronkelijk was beschreven in ons statistisch plan, te detecteren. Een hoge dosis imatinib alleen resulteerde in een MMR van 56% na 12 maanden. Deze respons is veel hoger dan die werd beschreven in de IRIS-studie, waarin imatinib 400 mg resulteerde in een MMR-percentage van 39% na 12 maanden, maar wel vergelijkbaar met MMR-percentages in verschillende grote gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies waar

800 mg imatinib werd gegeven.^{12-14,23} Zoals verwacht, was er meer toxiciteit in de combinatiegroep dan in de imatinib-groep. Desalniettemin resulteerde dit niet in een hoger aantal patiënten dat uit de studie ging vanwege ernstige toxiciteit in groep B. Waarschijnlijk komt dit door de relatief korte behandelperiode van cytarabine, waarbij het bijwerkingenprofiel het ondergaan van de kuren niet belette.

Een aantal andere studiegroepen heeft het toevoegen van cytarabine aan imatinib getest bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. Een fase II-studie liet veelbelovende resultaten zien met betrekking tot het optreden van cytogenetische respons, in overeenstemming met de HOVON 51-resultaten.²⁴ Een gerandomiseerde studie met een lage dosis cytarabine suggereerde een significant hogere CCR ten gunste van de combinatiegroep. De moleculaire respons werd echter niet bepaald.²⁵ In de gerandomiseerde SPIRIT-studie werd de imatinib- en cytarabinegroep voortijdig gesloten vanwege de superio-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Eerste- en tweedegeneratie-tyrosinekinaseremmers vormen de eerstelijnsbehandeling bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) in chronische fase.
2. Toevoeging van 2 cycli intermediaire dosis cytarabine aan imatinib vlak na diagnose verbetert de 12 maanden 'major' moleculaire respons niet.
3. Toevoeging van cytarabine aan imatinib leidt tot meer toxiciteit.
4. Vooralsnog is er geen plaats voor conventionele chemotherapie in de eerstelijnsbehandeling van CML-patiënten.

riteit van de interferongroep en de toxische effecten van cytarabine.²⁶ De resultaten van deze studies kunnen echter niet goed worden vergeleken met de gegevens van onze studie vanwege het verschil in dosering en toediening van cytarabine. In alle genoemde studies werd laag gedoseerde cytarabine subcutaan gegeven gedurende 14 dagen van een 28-daagse cyclus, terwijl in onze studie intermediaire dosis cytarabine intraveneus in 2 cycli werd gegeven vlak na diagnose. Voorts kregen onze patiënten een hoge dosis imatinib (800 mg), terwijl de patiënten in de bovengenoemde studies 400 mg imatinib kregen.²⁴⁻²⁶

Conclusie

In deze gerandomiseerde studie konden wij geen voordeel aantonen van het toevoegen van cytarabine aan imatinib bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. De te lage 'power' van de studie belet ons echter definitieve conclusies te trekken. Verder werd significant meer toxiciteit gezien bij patiënten die imatinib en cytarabine kregen. Aangezien tweedelijns-TKI's reeds superieure resultaten hebben laten zien ten opzichte van imatinib, is de waarde van het toevoegen van hoge dosis chemotherapie aan TKI's bij patiënten met chronischefase-CML zeer twijfelachtig. Het gebruik van cytostatische chemotherapie bij patiënten in acceleratiefase of blastencrisis dient echter nog te worden uitgezocht.

Dankwoord

Hierbij danken wij Sonia Cunha van het HOVON Data Centrum voor haar hulp bij het datamanagement van deze studie.

Referenties

1. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. International randomized study of Interferon

vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:abstract 1126.

2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.

3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.

4. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.

5. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, et al. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000;96:3195-9.

6. Topaly J, Zeller WJ, Fruehauf S. Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia cells. *Leukemia* 2001;15:342-7.

7. Talpaz M, Silver R, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-37.

8. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530-9.

9. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115:551-60.

10. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94:205-12.

11. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473-5.

12. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:2873-8.

13. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol* 2009;27:4754-9.
14. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1634-42.
15. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;113:4497-504.
16. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28:424-30.
17. Deenik W, Van der Holt B, Verhoef GE, et al. Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;111:2581-8.
18. Deenik W, Janssen JJ, Van der Holt B, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:914-21.
19. Thielen N, Van der Holt B, Verhoef EG, et al. High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic phase myeloid leukemia: a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group. *Ann Hematol* 2013;92:1049-56.
20. Ross DM, Branford S, Moore S. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia* 2006;20:664-70.
21. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
22. Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy. *Cancer* 2012;118:3116-22.
23. Hughes TP, Branford S, White DL, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008;112:3965-73.
24. Gardembas M, Rousselot P, Tulliez M, et al. Results of a prospective phase 2 study combining imatinib mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 2003;102:4298-305.
25. Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, Candelaria M, et al. Imatinib compared with imatinib/cytarabine for the first-line treatment of early Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: results of a randomized clinical trial of the Mexican Collaborative Leukemia Group. *Clin Leukemia* 2008;2:128-32.
26. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2511-21.

Ontvangen 4 juni 2013, geaccepteerd 30 augustus 2013.