

HOVON 81: fase 2-studie naar tolerantie en effectiviteit van de toevoeging van bevacizumab aan standaardtherapie voor patiënten met acute myeloïde leukemie

HOVON 81: fase 2 study on tolerance and effectiveness of the addition of bevacizumab to standard therapy for patients with acute myeloid leukemia

prof. dr. G.J. Ossenkoppele¹ en prof. dr. B. Löwenberg², namens de HOVON-leukemiewerkgroep AML

Samenvatting

Dit betreft een bewerking van het artikel 'Addition of bevacizumab to chemotherapy in acute myeloid leukemia at older age: a randomized phase 2 trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)' door G.J. Ossenkoppele et al. verschenen in Blood.¹

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:228-33)

Summary

This concerns an edit of the article 'Addition of bevacizumab to chemotherapy in acute myeloid leukemia at older age: a randomized phase 2 trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)' by G.J. Ossenkoppele et al. published in Blood.¹

Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die op oudere leeftijd een slechte prognose heeft, resulterend in een tweejaarsoverleving van 10-15%.² Gezien het feit dat de mediane leeftijd van patiënten met AML >65 jaar is, betreft het een groot deel van de AML-populatie. De oorzaken voor de slechtere prognose zijn multifactorieel en omvatten onder meer het feit dat intensievere chemotherapie op deze leeftijd slechter wordt verdragen, onder andere door aanwezigheid van meer comorbiditeit, maar ook doordat de biologische karakteristieken van AML bij oudere patiënten verschillend zijn van die bij jongere patiënten. Er is meer expressie van Pgp, een eiwit geassocieerd met 'multi-drug'-resistentie

en ook het cytogenetisch profiel is over het algemeen ongunstiger bij de oudere patiënt met AML.³ Intensivering of andere therapeutische modaliteiten hebben de laatste jaren weinig verbetering gebracht in de prognose van patiënten met AML op oudere leeftijd. In een recentelijk gepubliceerde netwerkmeta-analyse van 65 gerandomiseerde klinische studies (>15.000 patiënten) werden geen voordelen gezien van de experimentele groepen in vergelijking tot de standaardtherapie.⁴ De mediane algehele overleving is op zijn best minimaal toegenomen gedurende de laatste 30 jaar, meest waarschijnlijk voornamelijk door verbetering van de ondersteunende zorg. Wel is recentelijk door de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland en de Swiss Group for Cli-

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ???

Keywords: ???

Kunt u enkele trefwoorden en key words doorgeven?

nical Cancer Research (HOVON/SAKK-groep) aangetoond dat intensivering van daunorubicine bij de oudere patiënt goed mogelijk is, maar dat verbetering in overleving alleen wordt bewerkstelligd bij patiënten tussen 60-65 jaar.⁵ Er is dus een dringende behoefte aan andere therapeutische modaliteiten, die gebaseerd zouden kunnen zijn op de identificatie van nieuwe doelen.

Octopus-ontwerp

Gezien de trage vooruitgang van de behandeling van AML op oudere leeftijd heeft HOVON gekozen voor een nieuwe, versnelde strategie die in de plaats komt van de tot nu toe gebruikelijke grote fase 3-studie. Nieuwe middelen, in combinatie met standaardchemotherapie, worden uitgetest in multiële parallel uitgevoerde gerandomiseerde fase 2-studies met als eindpunt complete remissie (CR). Het schema van dit nieuwe concept bestaat uit een groep met de standaardtherapie (3+7) die wordt vergeleken met meerdere parallele groepen met experimentele middelen toegevoegd aan de standaardtherapie. Het eerste deel van een experimentele groep kan een doserings- en een uitvoerbaarheidsdeel bevatten, waarna in fase 2-setting wordt gecontinueerd met de gekozen dosis. Het ontwerp is flexibel, waarbij een studiegroep kan worden gesloten, bijvoorbeeld op basis van toxiciteit of ineffectiviteit. Aan de andere kant kan een nieuwe groep met een als veelbelovend geïdentificeerd nieuw middel worden geopend op elk gewenst tijdstip. Het ontwerp is gebaseerd op een fase 2-studie, maar kan worden vervolgd als een fase 3-studie indien de resultaten (gebaseerd op CR%) van het fase 2-deel positief uitpakken. Het is de bedoeling dat tegelijkertijd naast elkaar meer experimentele groepen open zijn, zodat per centrum relatief minder patiënten in de controlegroep hoeven te worden geïncorporeerd. Deelnemende centra kunnen zelf bepalen aan hoeveel groepen van de studie zij willen meedoen. Een ander voordeel van deze aanpak is dat wanneer een groep 'on hold' is, bijvoorbeeld ten gevolge van interim-analyse of toxiciteit, de studie open blijft voor de andere experimentele behandelingen. Per groep zijn ongeveer 100 patiënten nodig. Bevacizumab, een antistof gericht tegen vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), is het eerste nieuwe middel dat in deze nieuwe studieopzet is onderzocht en waarvan de resultaten recentelijk in Blood zijn gepubliceerd.¹

Vasculaire endotheliale groeifactor

VEGF is een essentiële regulator van de fysiologische en pathologische angiogenese.⁶ Daarnaast stimuleert het groei, overleving en migratie van leukemiecellen. De vaat-

dichtheid is toegenomen in het beenmerg van AML-patiënten in vergelijking tot normaal beenmerg.⁷ Door middel van dynamische MRI is aangetoond dat er verschillen zijn tussen beenmergangiogenese en dat toename van angiogenese is geassocieerd met een slechtere prognose. VEGF-receptorexpressie op AML-blasten en VEGF-productie zijn aangetoond.⁸ Behalve autocriene stimulatie van AML-blasten door VEGF is ook paracriene stimulatie via stromale cytokines aangetoond. VEGF-productie door stromale cellen beschermt AML-cellen tegen chemotherapie-geïnduceerde apoptose.⁹ Op basis van deze gegevens lijkt VEGF een groei- en overlevingsfactor voor AML-blasten en is 'targeting' van VEGF een potentieel interessante nieuwe behandelmodaliteit van AML.

Bevacizumab

Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerde monoklonale antistof, die is gericht tegen alle biologisch actieve vormen van VEGF.¹⁰ In preklinische in-vivomodellen is dosisafhankelijke remming van tumorgroei aangetoond. Het antilichaam kan veilig worden gecombineerd met chemotherapie, zoals bij verschillende solide maligniteiten is uitgezocht, en is op basis van effectiviteit geregistreerd voor het coloncarcinoom.¹¹ De voornaamste bijwerkingen zijn bloedingen, trombose, hypertensie en proteïnurie.¹⁰ Bevacizumab 10 mg/kg in combinatie met cytarabine en mitoxantron bij refractaire of recidief-AML is veilig toe te dienen en liet een algeheel responspercentage zien van 48%; bij 33% betrof het een complete remissie.¹²

Hier rapporteren we de resultaten van een gerandomiseerd onderzoek waarin de toevoeging van bevacizumab aan standaardchemotherapie is onderzocht bij patiënten met AML ouder dan 60 jaar.

Methoden

Inclusiecriteria

Onbehandelde patiënten ouder dan 60 jaar met een AML of MDS type RAEB met IPSS $\geq 1,5$; ook secundaire AML uit MDS konden worden geïncorporeerd. 'Performance score' ≤ 2 . Standaard algemene exclusiecriteria werden toegepast. Omdat het experimentele middel een angiogeneseremmer betreft, werden enkele specifieke exclusiecriteria gehanteerd: myocardinfarct <6 maanden geleden, ongecontroleerde hypertensie, proteïnurie, recente chirurgie, hemorragische diathese onafhankelijk van de AML. Risicoclassificatie werd gedaan op basis van het cytogenetisch onderzoek van de AML-blasten. Onderscheid werd gemaakt tussen een gunstig, intermediair, slecht en erg slecht risicoprofiel.

Tabel 1. Klinische karakteristieken en uitkomst in beide behandelgroepen.

Variabele	Inductietherapie zonder bevacizumab n=85	Inductietherapie met bevacizumab 10 mg n=86	
Leeftijd			(p=0,077, K-W)
gemiddeld	67	68	
spreiding	61-80	61-78	
mediaan	65	67	
Leeftijdsubgroep - aantal (%)			(p=0,042, Chi)
60-65	37 (44%)	22 (26%)	
66-70	30 (35%)	43 (50%)	
>70	18 (21%)	21 (24%)	
Mannen - aantal (%)	46 (54%)	48 (56%)	(p=0,824, Chi)
MDS - aantal (%)	11 (13%)	14 (17%)	(p=0,538, Chi)
Secundaire AML - aantal (%)	10 (12%)	12 (14%)	(p=0,670, Chi)
Risicoprofiel - aantal (%)			(p=0,610, exact)
goed	4 (5%)	2 (2%)	
intermediair	43 (51%)	42 (49%)	
slecht	20 (24%)	28 (33%)	
erg slecht	14 (16%)	11 (13%)	
geen cytogenetica beschikbaar	4 (5%)	3 (3%)	
Cyclus 2 gegeven - aantal (%)	63 (74%)	66 (79%)	(p=0,497, Chi)
Respons - aantal (%)			
CR	56 (65%)	57 (65%)	(p=0,916, exact)
CR cyclus 1	42 (75%)	41 (72%)	(p=0,831, exact)
CR cyclus 2	14 (25%)	16 (28%)	
Recidief	32 (38%)	36 (42%)	(p=0,726, exact)
Dood	58 (68%)	61 (71%)	
Dood in CR	4 (5%)	6 (7%)	

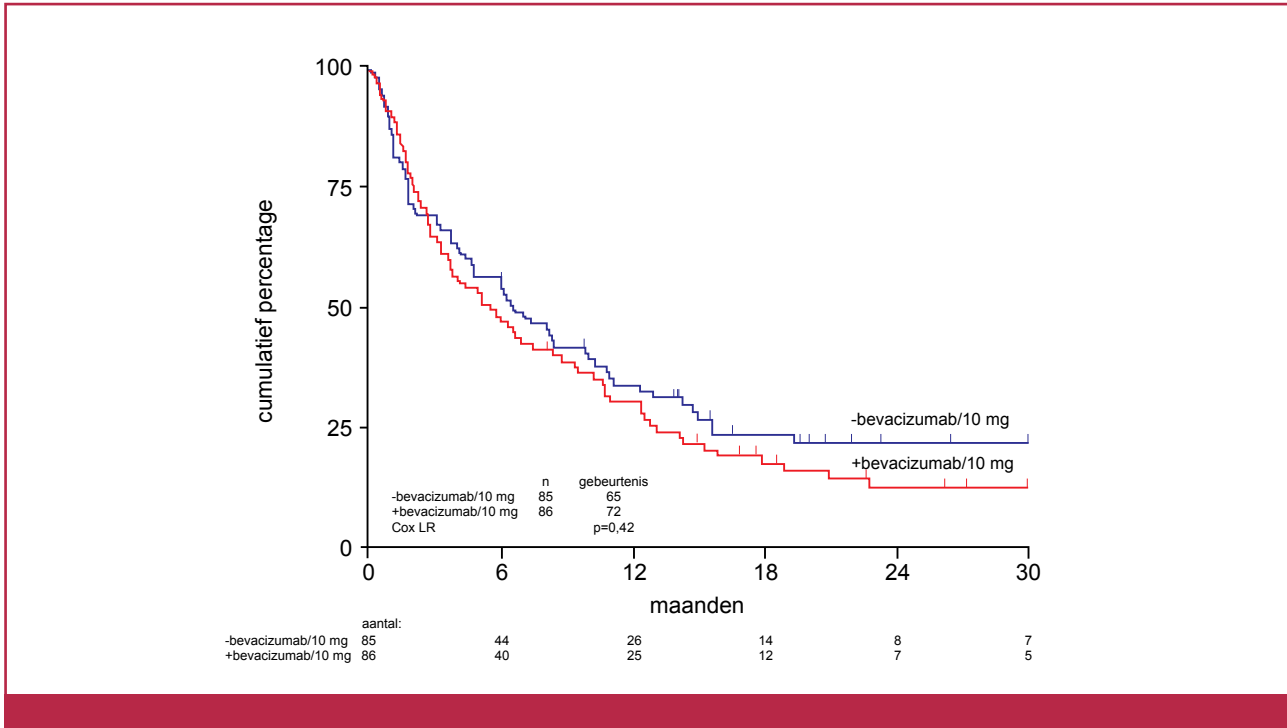
Studieontwerp

Patiënten werden behandeld na randomisatie met inductiecyclus I bestaande uit een standaard chemotherapie-schema bestaande uit daunorubicine en ARA-C (3+7) met of zonder bevacizumab, initieel 5 mg/m² en na gebleken 'feasibility' 10 mg/m² op dag 1 en 15. Inductiecyclus 2 werd zo snel mogelijk gegeven na cyclus 1 en bestond uit een intermediaire dosis ARA-C (1.000 mg/m² in 6 uur i.v. 2 dd gedurende 6 dagen) met of zonder bevacizumab op dag 1 en 15. Bevacizumab werd kosteloos ter beschikking gesteld door Roche (Basel, Zwitserland). In het eerste deel van de studie werd bevacizumab in een dosering van 5 mg/m² gegeven en op basis van dosis-limiterende toxiciteit opgehoogd naar 10 mg/m². Deze studie is geregistreerd onder nummer NTR904 in het Nederlands Trial Register (www.trialregister.nl). De studie

werd goedgekeurd door de medisch-ethische commissies van alle deelnemende centra.

Statistische overwegingen en responscriteria

De definities voor CR, ziektevrije overleving (DFS) en recidief zijn recentelijk beschreven.⁵ Gebeurtenisvrije overleving (EFS) refereert aan het interval tussen randomisatie en de datum van de laatste evaluatie van respons als CR dan inmiddels nog niet is bereikt, de datum van overlijden of recidief. Totale overleving (OS) is berekend vanaf moment van randomisatie. Vroege dood (ED) betekent overlijden binnen 30 dagen na randomisatie. De tijd tot hematopoëtisch herstel werd gemeten vanaf start van chemotherapie tot de neutrofielen een waarde van 0,5-1,5 x 10⁹/l en de trombocyten een waarde van 50 en 100 x 10⁹/l bereikten. De beslissing betreffende dosis-



Figuur 1. Gebeurtenisvrije overleving voor patiënten met acute myeloïde leukemie behandeld met standaard inductie-therapie met of zonder bevacizumab.

escalatie van bevacizumab naar 10 mg/kg, continuering van het initiële dosisniveau van 5 mg/kg of stoppen werd gebaseerd op de incidentie van DLT's in de bevacizumabgroep. DLT werd gedefinieerd als dood binnen 30 dagen en voor start van cyclus 2 onafhankelijk van de doodsoorzaak. In de al eerdere gerefereerde HOVON 43-studie was het percentage DLT's op deze manier gedefinieerd.¹³ Dit percentage werd gebruikt als referentie. De beslisregels staan gedetailleerd in het protocol (www.hovon.nl: H81). De primaire eindpunten van de studie waren incidentie van DLT's gedurende het 'dose finding'-deel van de studie en CR% in het tweede deel van de studie. Secundaire eindpunten zijn EFS en OS. Alle analyses zijn gedaan volgens een 'intention-to-treat'-principe. Hematologisch herstel werd actuarieel geanalyseerd en vergeleken door middel van een logrank-test. Alle p-waarden zijn tweezijdig getest en berekend volgens de kruskal-walis-test, X2-test, fisher-exacttest of cox-logrank-statistiek. Alle bijwerkingen (AE's) werden gegradeerd volgens NCICT-AE versie 3.0. DFS-, OS- en EFS-curves werden vervaardigd met behulp van de kaplan-meier-methodologie.

Resultaten

Bevacizumab 10 mg/kg werd op basis van de gedefiniëerde beslisregels als dosering voor het effectiviteitsdeel

van de studie geselecteerd. In totaal werden 215 patiënten geïncludeerd, waarvan 171 plus of minus de 'target'-dosering bevacizumab werden behandeld.

Studiepopulatie

In Tabel 1 zijn de karakteristieken weergegeven van de patiënten die in het effectiviteitsdeel van de studie zijn behandeld. Er zijn geen significante verschillen tussen controlegroep en experimentele groep.

Respons en overleving

In totaal 171 patiënten ontvingen de eerste cyclus en 129 (63 in de controlegroep en 66 in bevacizumabgroep) cyclus 2. De redenen voor het niet krijgen van cyclus 2 waren divers: toxiciteit (19%), hypoplasie (5%), overlijden (45%), weigering (7%) en overig (21%). De doseringen voor daunorubicine en ARA-C werden bij 98% van de patiënten volgens protocol gegeven en voor bevacizumab bij 89%. In cyclus 2 kreeg 90% de geplande dosis ARA-C en 81% van de patiënten ontving bevacizumab volgens protocol. Het CR% van beide groepen was identiek (65%; zie Tabel 1).

De bovengrens van het 80%-betrouwbaarheidsinterval voor het echte verschil in CR was lager dan 10%, hetgeen volgens protocol indicatief is voor inefficiëntie. EFS op 12 maanden bedroeg 33% voor de controlegroep en 30%

Tabel 2. Bijwerkingen gedurende en na cyclus 1 en 2.

Gebeurtenis	Standaardbehandeling		Bevacizumab 10 mg		p-waarde
	Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 1	Cyclus 2	
Maximale graad bijwerking - aantal patiënten					p=0,23, exact (beide cycli samen)
Graad 2	6	7	7	3	
Graad 3	61	46	61	39	
Graad 4	16	10	13	22	
Maximale graad bijwerking - aantal patiënten					p=0,12, exact (beide cycli samen)
Graad 2	5	4	7	5	
Graad 3	3	2	5	4	
Graad 4	2	0	1	3	
Aantal SAE's	18	10	26	37	p=0,043, Chi
Uitkomst van SAE cyclus 1 + 2 op basis van aantal sterfgevallen	13 (46%)		6 (7%)		
Vroege dood	8 (9%)		6 (7%)		
Aantal nachten in ziekenhuis (mediaan)					
Cyclus 1	28		29		p=0,448, K-W
Cyclus 2	30		30		p=0,850, K-W
Trombocytentransfusies (aantal mediaan)					
Cyclus 1	8		7		p=0,669, K-W
Cyclus 2	9		9		p=0,612, K-W

voor de bevacizumabgroep (12 maanden: respectievelijk 22% vs. 16%; $p=0,42$; zie *Figuur 1*, pagina 231). OS na 24 maanden bedroeg 28% vs. 29%. In de controlegroep kregen 32 (38%) van de patiënten een recidief, terwijl 4 (5%) patiënten overleden in CR. Voor de bevacizumabgroep zijn deze cijfers respectievelijk 36 (42%) en 6 (7%).

Toxiciteit

De frequentie van graad 3 en 4 CTC's is ongeveer gelijk in beide groepen. Een meer gedetailleerde analyse van bijwerkingen geassocieerd met bevacizumab laten een lichte toename van bloedingen in de bevacizumabgroep zien (8% vs. 13%; niet significant), terwijl er geen verschil is in trombo-embolische complicaties (6% vs. 3%). *Tabel 2* toont dat het aantal ernstige AE's (SAE's) hoger was in de bevacizumabgroep vergeleken met de controlegroep (63 vs. 28; $p=0,043$). Het percentage van dodelijke of levensbedreigende SAE's was echter lager in de bevacizumabgroep (60% vs. 75% van de SAE's). Het percentage

patiënten dat overleed na een SAE was hoger in de standaardgroep (46% vs. 35% van de SAE's). De doodsoorzaken waren niet verschillend tussen beide groepen. Concluderend is het aantal SAE's hoger in de bevacizumabgroep, maar zijn daarentegen minder ernstig dan in de controlegroep. Het ED% was 9% in de controlegroep en 7% in de bevacizumabgroep.

Hematologisch herstel

Er was geen significant verschil in tijd tot neutrofile granulocyten- en/of trombocytenherstel na zowel cyclus 1 als 2. Het mediane aantal trombocytentransfusies was evenmin verschillend tussen beide groepen (cyclus 1: 8 vs. 7 en cyclus 2: 9 vs. 9). Ook het aantal nachten doorgebracht in het ziekenhuis was gelijk tussen beide groepen (cyclus 1: 28 vs. 29 en cyclus 2: 30 vs. 30).

Discussie

Dit is de eerste gerandomiseerde studie die de effectiviteit

Aanwijzingen voor de praktijk

1. **Patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) dienen in klinische studies te worden behandeld.**
2. **De prognose van de oudere patiënt met AML is nog steeds slecht.**
3. **Bevacizumab lijkt geen plaats te hebben in de behandeling van AML.**

en toxiciteit van bevacizumab toegevoegd aan standaard intensieve remissie-inductiechemotherapie bij AML op oudere leeftijd onderzoekt. Ondanks een relatief hoge CR (65%) is de OS nog steeds slecht.

De poging van HOVON-SAKK om de uitkomst te verbeteren door toevoeging van bevacizumab aan een standaardtherapie resulteerde niet in een beter CR%, EFS en OS. Ondanks een duidelijke rationale voor het specifiek remmen van VEGF door bevacizumab heeft het in deze dosis gegeven geen meetbaar effect op de uitkomst van AML op oudere leeftijd.

Bevacizumab heeft een acceptabel veiligheidsprofiel. Alhoewel iets meer SAE's veroorzakend, resulteerde dat niet in een groter aantal overleden patiënten. Er waren geen onverwachte veiligheidssignalen. Bloedingscomplicaties, trombo-embolische gebeurtenissen en hypertensie waren weinig frequent en volstrekt vergelijkbaar in de 2 behandelgroepen. Ook het hematologisch herstel was vergelijkbaar tussen beide groepen.

Omdat multipale signaaltransductieroutes zijn geactiveerd bij AML, kan men speculeren dat gelijktijdige remming van meerdere 'targets' meer kans op succes heeft, evenals de toepassing van meer specifieke remmers in een selectieve doelgerichte benadering, bepaald door het specifieke cellulaire en moleculaire profiel van de individuele AML-patiënt.

Tot nu toe zijn we voor klinische studies nog steeds afhankelijk van empirie in plaats van preklinische rationale en moeten we inzetten op het onderzoeken van meer nieuwe middelen in kleinere studies. We moeten dan accepteren dat deze studies numeriek 'underpowered' zijn. Statistische designs die kunnen worden gebruikt voor snelle evaluatie van nieuwe therapieën bij kleine aantallen patiënten zijn gepubliceerd en worden nu ook toegepast.¹⁴⁻¹⁶

HOVON-SAKK hanteert dit concept bij oudere patiënten met AML. In de HOVON 103-studie worden momenteel 2 potentieel interessante middelen uitgetest: lenalidomide (een immuunmodulator geneesmiddel) en tosedostat (een aminopeptidaseremmer).

Referenties

1. Ossenkoppele GJ, Stussi G, Maertens J, et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in acute myeloid leukemia at older age: a randomized phase 2 trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Blood* 2012;120:4706-11.
2. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:487-94.
3. Goldwin JE, Smith SE. Acute myeloid leukemia in the older patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(Suppl):S17-26.
4. Zogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther* 2011;33:254-79.
5. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. *N Engl J Med* 2009;361:1235-48.
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-35.
7. Padro T, Ruiz S, Bieker H, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:2637-44.
8. Shih TT-F, Tien H-F, Liu C-Y, et al. Functional MR imaging of tumor angiogenesis predicts outcome of patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006;20:357-62.
9. Padro T, Bieker R, Ruiz S, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002;16:1302-10.
10. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
12. Karp JE, Gojo I, Pili R, et al. Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-darabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. *J Clin Cancer Res* 2004;10:3577-85.
13. Estey E. Clinical trials in AML of the elderly: should we change our methodology? *Leukemia* 2004;18:1772-4.
14. Estey EH, Thall PF. New designs for phase 2 clinical trials. *Blood* 2003;102:442-8.
15. Hills RK, Burnett AK. Applicability of a 'pick a winner' trial design to acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:2389-94.