

HOVON 103: fase II-studies naar tolerantie en effectiviteit van de toevoeging van nieuwe geneesmiddelen aan standaardtherapie voor oudere patiënten met acute myeloïde leukemie Het Octopus-ontwerp

**HOVON 103: phase II studies to assess tolerability and efficacy of the addition of new drugs to standard chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia
The Octopus design**

Auteurs G.J. Ossenkoppele en B. Löwenberg

Trefwoorden acute myeloïde leukemie, fase II-studie, lenalidomide

Key words acute myeloid leukemia, lenalidomide, phase II study

Samenvatting

Deze bijdrage bespreekt een nieuw ontwerp voor gerandomiseerde multicenter fase II-studies naar tolerantie en effectiviteit van de toevoeging van nieuwe geneesmiddelen aan standaard-inductiechemotherapie bij oudere acute myeloïde leukemie (AML)-patiënten (≥ 66 jaar) met 'refractaire anemie met excess of blasts' en AML-patiënten (≥ 18 jaar) met cytogenetisch ongunstige afwijkingen. De eerste 2 middelen die onderzocht worden met dit zogenoemde 'Octopus-ontwerp' zijn lenalidomide en tosedostat.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:241-4)

Summary

A new design of randomized phase II multicenter studies to assess the tolerability and efficacy of the addition of new drugs to standard induction chemotherapy in older patients (≥ 66 years) with acute myeloid leukemia (AML) and refractory anemia with excess of blasts, and patients (≥ 18 years) with very poor risk AML, is presented. The first 2 drugs that will be investigated in this so called 'Octopus design' are lenalidomide and tosedostat.

Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die op oudere leeftijd een slechte prognose heeft, resulterend in een tweejaarsoverleving van 10-20%.¹ De oorzaken hiervoor zijn patiëntgerelateerd, waardoor intensievere chemotherapie op deze leeftijd slechter wordt verdragen. Dit komt onder

andere door meer comorbiditeit, maar ook door ziektegerelateerde factoren omdat de biologische karakteristieken van AML bij patiënten ouder dan 60 jaar verschillend zijn van die bij jongere patiënten. Zo komen cytogenetische afwijkingen, zoals het monosomale karyotype, dat geassocieerd is met een

Tabel 1. Onderbouwing en voordelen van het Octopus-ontwerp.

- Huidige behandelstrategieën tonen onvoldoende progressie in de afgelopen decennia.
- Dit ontwerp maakt het mogelijk meerdere middelen in korte tijd te onderzoeken.
- Er zijn nu veel nieuwe veelbelovende medicijnen beschikbaar.
- Als 1 van de armen gesloten is, blijft de studie open voor de andere armen.
- Implementatie van een nieuw middel in deze studie kan efficiënt gebeuren.

slechte prognose, meer frequent voor op oudere leeftijd in tegenstelling tot gunstige cytogenetische (t8;21, inv16) en moleculair biologische profielen (CEBPA), die meer op jongere leeftijd worden aangetroffen.² Ondanks intensivering van de meest gebruikte cytostatica zijn de laatste 2 decennia nauwelijks verbeteringen in de prognose opgetreden. Er is dus een dringende behoefte aan andere therapeutische modaliteiten die gebaseerd zijn op de identificatie van nieuwe targets.

Octopus-ontwerp

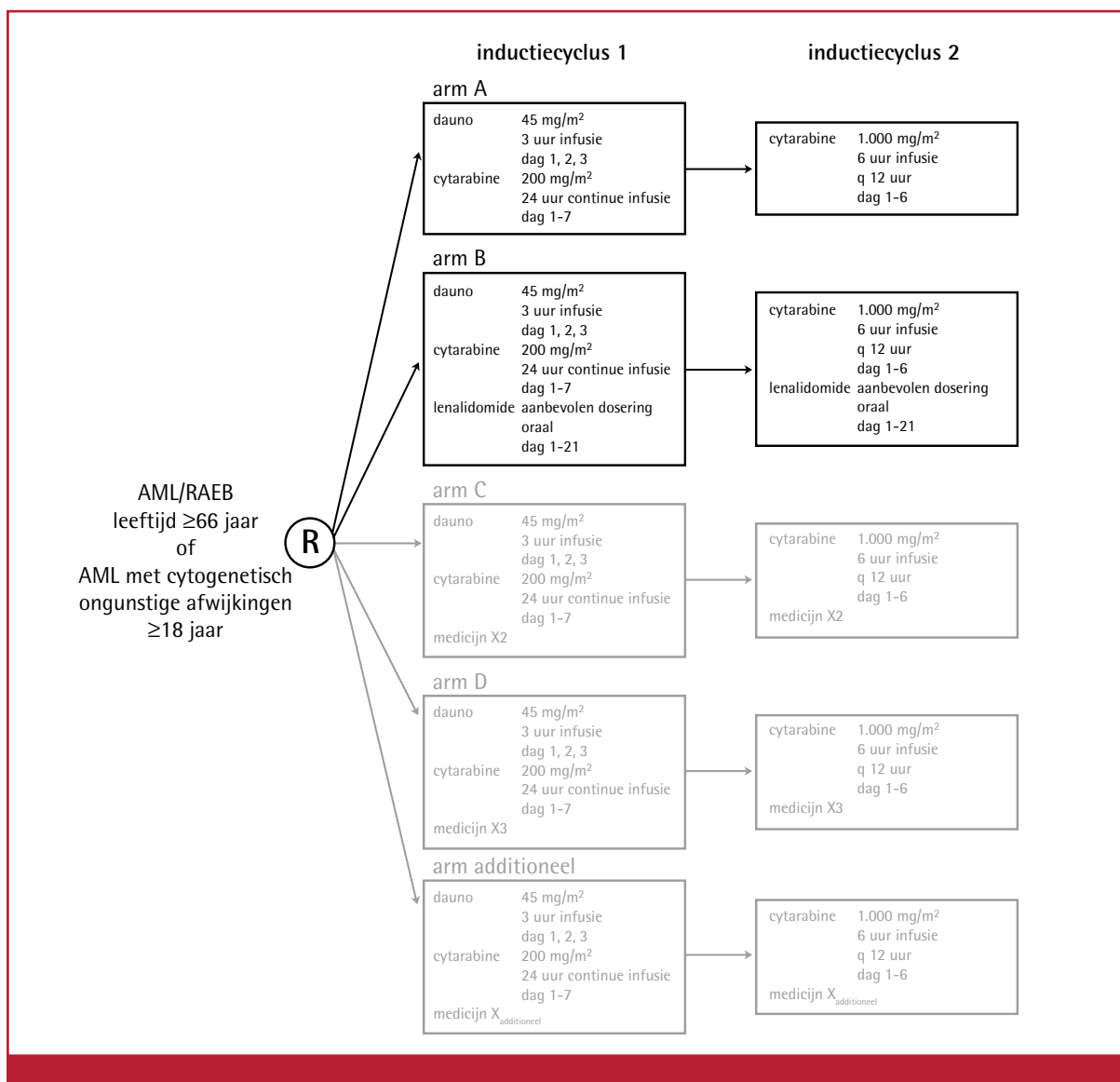
Gezien de trage vooruitgang van de behandeling van AML op oudere leeftijd hebben de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland en de Swiss Group for Clinical Cancer Research gekozen voor een nieuwe, versnelde strategie die in de plaats komt van de gebruikelijke grote fase III-studie. Nieuwe middelen in combinatie met standaardchemotherapie zullen worden uitgetest in multiële parallel uitgevoerde gerandomiseerde fase II-studies met als eindpunt complete remissie (CR). Als basis dient een masterprotocol, waarin nieuwe middelen relatief eenvoudig geïncorporeerd kunnen worden. Het schema van dit nieuwe concept bestaat uit een arm met de standaardtherapie die wordt vergeleken met meerdere parallele armen met experimentele middelen. Het eerste deel van een experimentele arm heeft vaak een doserings- en een uitvoerbaarheidsdeel, waarna gecontinueerd wordt met de gekozen dosis. Het ontwerp is flexibel, waarbij een studiearm gesloten kan worden, bijvoorbeeld op basis van toxiciteit of ineffectiviteit. Aan de andere kant kan snel een nieuwe arm met een als veelbelovend geïdentificeerd nieuw middel geopend worden op elk gewenst tijdstip. Het ontwerp is gebaseerd op een fase II-strategie, maar kan vervolgd worden als een fase III-studie indien de resultaten van het fase II-

deel positief uitpakken. Het is de bedoeling dat tegelijkertijd naast elkaar meer experimentele armen open zijn, zodat per centrum relatief minder patiënten in de controlearm worden geïncorporeerd. Deelnemende centra kunnen zelf bepalen aan hoeveel armen van de studie ze willen meedoen. Een ander voordeel van deze aanpak is dat wanneer een arm 'on hold' is, bijvoorbeeld ten gevolge van interimanalyse of toxiciteit, de studie openblijft voor de andere experimentele behandelingen. Per arm zijn ongeveer 100 patiënten nodig. *Tabel 1* geeft een overzicht van de onderbouwing en voordelen van het Octopus-ontwerp.

Te onderzoeken nieuwe middelen

Lenalidomide

Het middel in de arm die het eerst open gaat voor inclusie is lenalidomide. Lenalidomide is een 4-amino-glutarimide een analogon van thalidomide en actief bij veel hematologische ziekten. Lenalidomide behoort tot de klasse van immuunmodulerende middelen, is oraal toe te dienen, moduleert het immuunsysteem en heeft daarnaast een scala aan belangrijke biologische targets.³ Lenalidomide heeft onder andere anti-neoplastische, en anti-angiogenese-eigenschappen. Effecten zowel op de maligne kloon als het micromilieu worden verondersteld. Lenalidomide is effectief bij myelodysplastisch syndroom (MDS), vooral bij het 5q-syndroom, maar ook bij aanwezigheid van andere cytogenetische afwijkingen.⁴ Met hoge doseringen lenalidomide (50 mg/m² gedurende 21 dagen) is antileukemische activiteit gezien met zelfs CRs bij patiënten met AML.⁵ In een fase I/II-onderzoek, waarbij lenalidomide in een dosering van 10 mg/m² gedurende 21 dagen aan standaardchemotherapie toegevoegd was bij AML en hoogrisico-MDS met 5q, bleek de combinatie uitvoerbaar en werden CRs bereikt.⁶ De arm met



Figuur 1. Schema van de HOVON 103-studie. De lenalidomide-arm is nu open voor inclusie. Deze zal spoedig gevolgd worden door medicijn X2, oftewel tosedostat. *Dauno*=daunorubicine, *AML*=acute myeloïde leukemie, *RAEB*='refractaire anemie met excess of blasts'.

lenalidomide is nu open voor inclusie.

Tosedostat

Tosedostat is een aminopeptidaseremmer die oraal toegediend wordt en als monotherapie bij patiënten ouder dan 60 jaar met een recidief of refractaire AML een significant anti-leukemisch effect heeft, blijkend uit een algehele respons van 28%.⁷ Het bijwerkingenprofiel lijkt mild. In vitro is synergie met chemotherapeutica aangetoond, hetgeen de basis vormt om tosedostat, toegevoegd aan het standaard 3+7-regime, uit te testen. Ook zal in het eerste deel van deze arm net als bij lenalidomide doseringsonderzoek plaatsvinden.

HOVON 103-studie

In *Figuur 1* is het studieschema weergegeven van de HOVON 103-studie. Patiënten boven de 65 jaar met een AML of hoogrisico-MDS kunnen worden geïncludeerd, alsook patiënten van jongere leeftijd met een zeer slecht risicoprofiel. Lenalidomide wordt in een dosering van 10 mg/m² toegevoegd aan de standaardtherapie. Op basis van in het protocol gedefinieerde criteria kan nog dosisescalatie tot 20 mg/m² plaatsvinden. Binnen enkele weken zal ook de arm met tosedostat geopend kunnen worden. De primaire eindpunten zijn de verdraagbaarheid van de toevoeging van lenalidomide aan het standaardinductieregime en de mate van effectiviteit

(gemeten als percentage CR) van de combinatie. Naast de klinische parameters worden ook een aantal biologische studies verricht naar minimale restziekte-detectie en genprofilering. Het is een multicenter internationale studie, waarin Belgische, Zwitserse, Noorse en Duitse collega's eveneens zullen participeren.

Referenties

1. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Van Putten W, Schouten H, Graux C, Ferrant A, et al. Considerable dose escalation of daunomycin above the standard dose level 45 mg/m² in patients with AML of more than 60 years of age: results of a multicenter phase III study. *N Engl J Med* 2009;361:1235-48.
2. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
3. Kale V, List A. Immunomodulatory drugs (IMiDs): a new treatment option for MDS. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7:339-42.
4. List AF, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman, et al. Lenalidomide in the MDS with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
5. Vij R, Nelson A, Uy GL, Abboud C, Westervelt P, Cashen AF, et al. A phase II study of high dose lenalidomide as initial therapy for acute myeloid leukemia in patients >60 years old. *Blood* 2009;114:842.
6. Ades L, Stamatoullas A, Raffoux E, Prebet T, Lenain P, Guieze R, et al. Lenalidomide (LEN) combined to intensive chemotherapy (IC) in AML and higher risk MDS with del 5q.

Interim results of a phase I/II study. Blood 2009;114:1049.
7. Ossenkoppele GJ, Davies F, Müller-Tidow C, Dührsen U, Burnett A, Zachée P, et al. A multicentre phase I-II study of tosedostat in the treatment of with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2009;94(s2):86:1065.

Ontvangen 22 april 2010, geaccepteerd 14 mei 2010.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Dhr. prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.