

# HOVON 97: een prospectief gerandomiseerde studie om het effect van onderhoudsbehandeling met azacitidine te onderzoeken bij oudere patiënten met acute myeloïde leukemie

**Auteurs** G. Huls en E. Vellenga

**Trefwoorden** AML, azacitidine, onderhoudsbehandeling, oudere patiënten

## Samenvatting

Met een mediane leeftijd van 67 jaar bij diagnose is acute myeloïde leukemie (AML) vooral een ziekte van oudere mensen. Verschillende studies hebben gewezen op de klinische en biologische verschillen tussen AML bij ouderen (ouder dan 55-60 jaar) en AML bij jongeren.<sup>1-5</sup> Klinisch is de kans op een complete remissie na de inductiekuur

veel lager bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten (respectievelijk 40-55% versus ruim 80%). Tevens is de kans op langdurige overleving bij oudere patiënten nog steeds erg laag (<10%) en is deze, ondanks alle inspanningen, niet verbeterd in de afgelopen 30 jaar.

*(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:276-8)*

## Rationale van de studie

Gezien de zeer sombere prognose voor oudere patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) en de beperkte mogelijkheden tot intensificatie van chemotherapie, kan mogelijk winst gehaald worden met een onderhoudsbehandeling met medicijnen die een ander aangrijpingspunt hebben op de maligne cellen dan standaard chemotherapie. Er is gekozen voor onderhoudsbehandeling met azacitidine, een pyrimidine analoog van cytidine.<sup>6,7</sup> Het voordeel van azacitidine is dat het naast een direct cytotoxisch effect door interventie met het nucleïnezuurmetabolisme van cellen in de DNA-synthesefase van de celcyclus (S-fase) (vergelijkbaar met het effect van lage dosis cytarabine (Ara-C)), ook effect heeft op de methylering van het genoom. Azacitidine resulteert in hypomethylatie van het genoom. De hypomethylerende werking van azacitidine komt doordat azacitidine, dat wordt inge-

bouwd in het DNA, het enzym DNA-methyltransferase wegvangt, waarna dit enzym wordt afgebroken. DNA-synthese in de afwezigheid van DNA-methyltransferase resulteert in hypomethylatie van dochtercellen en daardoor tot reactivering van genen waarvan de expressie werd onderdrukt door hypermethylatie. Hoewel remming van DNA-methylatie een gerichte therapie lijkt, zijn de effecten van deze remming divers omdat genen die een rol spelen in verschillende biologische processen geactiveerd kunnen worden.

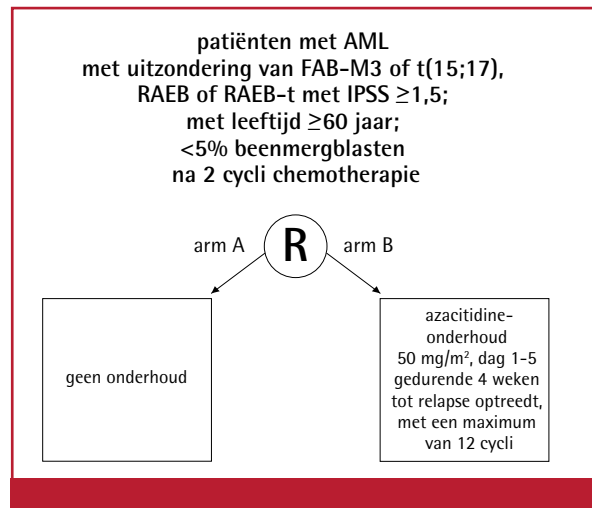
Gunstige klinische effecten van azacitidine zijn aangetoond bij de behandeling van myelodysplastisch syndroom (MDS) en AML in 2 fase III-studies.<sup>8,9</sup> Deze studies toonden responspercentages tussen de 30 en 60%. De prospectief gerandomiseerde AZA001-studie toonde een toegenomen overleving in vergelijking met ondersteunende zorg of chemo-

therapie.<sup>8</sup> Omdat voor inclusie in deze studies de oude French American British (FAB)-criteria voor MDS zijn gebruikt, is een gedeelte van de geïncludeerde patiënten volgens WHO-criteria te beschouwen als AML-patiënten. Bijvoorbeeld, in de CALGB 9221-studie werden 27 patiënten met AML gerandomiseerd voor azacitidine en 25 patiënten voor observatie.<sup>10</sup> De mediane overleving voor de behandelde patiënten was 19,3 maanden in de met azacitidine behandelde groep en 12,9 maanden in de observatiegroep.

### Studieontwerp

Doel van de HOVON 97-studie is om in een prospectief gerandomiseerde fase III-studie het effect van azacitidine als onderhoudsbehandeling vast te stellen (zie *Figuur 1*). Het primaire eindpunt is het effect op de ziektevrije overleving. Secundaire eindpunten zijn het effect op toxiciteit, relapse en algehele overleving. Tevens zal achteraf worden bekeken wat de eigenschappen waren van de AML-blasten bij diagnose van patiënten die veel of weinig baat hadden bij azacitidinebehandeling. Voor de studie komen in principe alle patiënten in aanmerking die ouder zijn dan 60 jaar met MDS 'refractory anemia with excess of blasts (RAEB)' of RAEB in transformatie (RAEB-t) met International Prognostic Scoring System (IPSS)  $\geq 1,5$  of AML, en die behandeld zijn met tenminste 2 kuren intensieve chemotherapie en die minder dan 5% blasten in het beenmerg hebben en geen allogene hematopoëtische celtransplantatie ondergaan. De inclusiecriteria betreffende herstel van het perifere bloedbeeld zijn zeer soepel gesteld: absoluut aantal neutrofiële granulocyten in het perifere bloed groter of gelijk aan  $0,5 \times 10^9/l$  en aantal trombocyten groter of gelijk aan  $50 \times 10^9/l$ . Patiënten die randomiseren voor de onderhoudsbehandeling met azacitidine krijgen in principe 12 cycli azacitidine. Er is een respons-evaluatie door middel van een beenmergaspiraats voor zowel de behandelingsgroep als de observatiegroep na 6 cycli azacitidine of 24 weken observatie.

Gebaseerd op vorige studies verwachten we een ziektevrije overleving na 12 maanden in de observatie-arm van 40%. Doel van deze studie is de ziektevrije overleving na 12 maanden te verhogen naar 60%, op basis van resultaten verkregen in de MDS-studies met azacitidine zou dit mogelijk moeten zijn. Om dit verschil te kunnen aantonen moeten 126 patiënten worden gerandomiseerd gedurende een periode van 3 jaar.



**Figuur 1.** Randomisatieschema HOVON 97-studie.

AML=acute myeloïde leukemie, FAB=French American British, RAEB='refractory anemia with excess of blasts', RAEB-t=RAEB in transformatie, IPSS=International Prognostic Scoring System.

### Behandelschema

In de HOVON 97-studie wordt de subcutane dosering van 50 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 5 (opeenvolgende) dagen per 4 weken gegeven. Dit is een ander doseringsschema dan het schema van 75 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 7 dagen per 4 weken dat wordt aanbevolen bij MDS. De keuze voor het doseringsschema in de HOVON 97-studie is gestuurd door de resultaten van een Scandinavische fase I/II-studie (dr. E. Hellstrom-Lindberg, persoonlijke communicatie). In deze studie werd azacitidine gegeven als onderhoudsbehandeling bij patiënten met hoogrisico-MDS en AML die een CR hadden na inductiechemotherapie (daunorubicine/Ara-C) (zie het overzicht op [www.nordicmids.org](http://www.nordicmids.org)). In deze studie leidden doses subcutane azacitidine >50 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 5 dagen per 4 weken tot te veel beenmergtoxiciteit. Blijkbaar zijn beenmergcellen die intensief zijn voorbehandeld met chemotherapie gevoeliger voor de cytotoxische effecten van azacitidine.

De voor inclusie vereiste perifere bloedwaarden met aantal neutrofiële granulocyten  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  en aantal trombocyten  $\geq 50 \times 10^9/l$  gelden in principe voor elke volgende kuur. Indien hieraan niet wordt voldaan wordt de kuur 1 week uitgesteld. Op deze manier kan een volgende kuur 4 keer worden uitgesteld. Als de perifere bloedwaarden dan nog niet de vereiste waarden hebben bereikt moet een beenmergaspiraats worden afgenomen om te onderzoeken of er een recidief is van de ziekte. Tevens worden patiënten die 4 weken nadat de volgende cyclus gestart had moeten worden (dus 8 weken na de laatste kuur) niet verder behandeld

(‘off-protocol’-behandeling) als zij persistent te lage perifere bloedwaarden hebben, ook bij afwezigheid van recidief. Het is goed zich te realiseren dat azacitidine moet worden ingebouwd in DNA om het methyleeringspatroon te veranderen. Het is dus daarom belangrijk voor de kwaliteit van de studie dat zoveel mogelijk patiënten zoveel mogelijk cycli azacitidine krijgen.

Azacitidine wordt snel geabsorbeerd na subcutane injectie en piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 minuten na toediening. De subcutane toediening, gebaseerd op de ‘area under the curve’, is 89% ten opzichte van intraveneuze administratie. Azacitidine en de metabolieten worden voornamelijk geëlimineerd door uitscheiding in de urine. Verdere studies zijn nodig voor het bepalen van de rol van de lever bij het metabolisme van azacitidine. Een azacitidine-injectieflacon bestaat uit 100 mg azacitidine en moet opgelost worden in 4 ml steriel water tot een oplossing van 25 mg/ml. De azacitidinesuspensie moet binnen 45 minuten worden toegediend. Eventueel kan het product (maximaal) 8 uur in de koelkast worden bewaard voordat het wordt gegeven. De bijwerkingen van subcutaan toegediend azacitidine zijn zeer mild. De bijwerkingen die kunnen voorkomen zijn: misselijkheid/braken, anemie, tromboopenie, neutropenie en huidreacties rond de injectieplaats. Vooral de huidreacties rond de injectieplaats, roodheid en zwelling, zijn opvallend, maar geven in de praktijk voor de patiënt weinig hinder. De azacitidine-injecties kunnen op de oncologische dagbehandeling worden gegeven. In verband met het optreden van misselijkheid/braken kan zonodig ondansetron 8 mg oraal vooraf aan de injectie worden gegeven.

### Oproep tot deelname en kosten

De studie is in juli 2009 van start gegaan. De azacitidine (Vidaza®) voor deze studie wordt verstrekt door Celgene B.V. Meer details over het protocol en documenten voor het aanvragen van lokale uitvoerbaarheid zijn te vinden op de website van de HOVON op [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

### Referenties

1. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-5.
2. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid

leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006;108:3280-8.

3. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:1597-1603.
4. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1908-15.
5. De Jonge HJ, De Bont ES, Valk PJ, Schuringa JJ, Kies M, Woolthuis CM, et al. AML at older age: age related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of p16INK4A mRNA with prognostic significance. *Blood* 2009;114:2869-77, epub ahead of print.
6. Issa JP, Kantarjian HM, Kirkpatrick. Azacitidine. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005;4:275-6.
7. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128:6830-92.
8. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
10. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;20:3895-3903.

Ontvangen 18 augustus, geaccepteerd 31 augustus 2009.

### Correspondentieadres

Dhr. dr. G. Huls, internist-hematoloog  
Dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen  
Tel.: 050 361 23 54  
E-mailadres: [g.huls@int.umcg.nl](mailto:g.huls@int.umcg.nl)

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: Celgene stelt voor deze studie azacitidine (Vidaza®) ter beschikking.