

De nieuwe AML-studie voor volwassenen tot 66 jaar (HO132)

The new AML trial for adults to 66 years (HO132)

prof. dr. B. Löwenberg¹ en prof. dr. G. Ossenkoppele²

Samenvatting

De nieuwe HOVON-studie voor acute myeloïde leukemie (AML) voor volwassenen is in april 2014 geactiveerd. De studie draagt het nummer HO132 en is de opvolger van de HO102-studie die in het najaar van 2013 is gesloten en waarvan de analyse begin 2015 wordt verwacht. Na een periode van enkele maanden waarin geen HOVON-studie open was voor inclusie van patiënten met AML en hoogrisico-MDS tot 66 jaar, is er nu dus weer een nieuwe studie. Voor deze studie bestaat grote belangstelling. Behalve alle belangrijke Nederlandse centra, zullen ook centra uit België, Zwitserland, Zweden, Noorwegen, Estland, Litouwen en Finland meedoen aan deze fase 3-studie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:368-71)

Summary

The new HOVON/SAKK study (HO132) for adult newly diagnosed patients with AML up to 66 years of age has been activated in April 2014. This study is the successor of the HO102 study, which was closed for enrollment in October 2013 and for which the final analysis is foreseen in early 2015. The HO132 study investigates the therapeutic value of lenalidomide as an adjunct to standard chemotherapy and in addition address questions related to the value of allogeneic and autologous stem cell transplantation in defined prognostic categories based on molecular genotyping and serial minimal residual disease assessments during hematological complete remission. During the first run-in phase of the study the feasibility of the addition of lenalidomide at varying dose levels to remission induction chemotherapy will be evaluated and subsequently the study is planned to proceed to the phase III part of the study with the final selected dose of lenalidomide. Various centers in the Netherlands, Belgium, Switzerland, Norway, Sweden, Finland, Estonia and Lithuania will participate in the phase 3 trial.

De behandeling van AML: stand van zaken

Gemiddeld 40% van alle patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in de leeftijdsgroep van 18-66 jaar geneest met de huidige behandeling die bestaat uit remissie-inductiechemotherapie en een vervolgbehandeling met een autologe of allogene stamceltransplantatie. Er zijn echter grote verschillen in prognose tussen patiënten onderling, vooral afhankelijk van het cytogenetische of moleculaire subtype van AML. Voor de gunstigere leukemietypen (zo-

als CBF-leukemieën of NPM1-positiviteit bij afwezigheid van een FLT3-ITD en CEBPA bi-allelische mutanten) ligt de gemiddelde overlevingskans inmiddels rond 65%. Voor de meest ongunstige subtypen (zoals monosomaalkaryotype) komt de overlevingskans niet hoger uit dan 15%. Er is een dringende behoefte aan effectievere therapieën en dus aan nieuwe geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme dan de standaardmiddelen cytarabine en de anthracyclines hebben.

¹hoogleraar hematologie, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ²hoogleraar hematologie, afdeling hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. B. Löwenberg, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kankerinstituut, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 37 76, e-mailadres: b.loewenberg@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute myeloïde leukemie, AML, HOVON, HO132-studie, minimale restziekte, MRD

Keywords: acute myeloid leukemia, AML, HOVON, HO132 trial, minimal residual disease, MRD

Tabel 1. Risicoclassificatie in de HO132-studie en post-remissie behandelingsconsequentie.

Risicogroep	Criteria bij diagnose en vroege /late CR	Plus criteria na cyclus II gebaseerd op MRD
Goed (auto-HSCT consolidatie*)	t(8;21) of <i>AML1-ETO</i> , WBC \leq 20 inv16/t(16;16) of <i>CBFB-MYH11</i> CEBPA-biallelic mutant+ FLT3ITD-/NMP1+,	Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+
Intermediair (auto-HSCT consolidatie**)	CN -X -Y, WBC \leq 100, CRe t(8;21) of <i>AML1-ETO</i> , plus WBC>20 of mutant KIT	Intermediair risico bij diagnose en MRD-: ook MRD- ook MRD- (als geen MRD-informatie beschikbaar is, zie **)
Ongunstig (allo-HSCT consolidatie***)	CN -X -Y, WBC \leq 100, CRe t(8;21) of <i>AML1-ETO</i> , WBC >20 en/of mutant KIT CN -X -Y, WBC \leq 100, niet CRe CN -X -Y, WBC >100, CA, maar non-CBF, MK-, geen abn3q26	Intermediair risico als boven en MRD+ Maar MRD+ Maar MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- Onafhankelijk van MRD-
Erg ongunstig (allo-HSCT consolidatie***)	CN -X -Y, WBC>100 CA MK+ abn3q26 non-CBF, EVI1+ mutant p53 of mutant RUNX1 of mutant ASXL1 of bi-allelic FLT3-ITD met FLT3-ITD/FLT3wt-ratio of >0,6	Slecht risico als boven en MRD+ Maar MRD+ Maar MRD+ Erg slecht risico bij diagnose onafhankelijk van MRD-status Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+ Onafhankelijk van MRD- of MRD+

MRD+=MRD-positief na cyclus II of door middel van flowcytometrie of moleculair (NPM1), CBF='core binding factor', MK=monosomaal karyotype, CRe=vroege complete remissie (CR na cyclus I).

* Patiënten met een goed-risico-AML en intermediair-risico-AML (gebaseerd op MRD-negativiteit) krijgen post-remissie behandeling met auto-HSCT.

** Patiënten met intermediair-risico-AML bij wie geen MRD-gegevens zijn verkregen of bekend zijn, wordt een HLA-identieke allo-HSCT of fenotypische 10/10 HLA-matched unrelated donor allo-HSCT aanbevolen.

*** Ongunstig en erg ongunstig risico komen in aanmerking voor een experimenteel allo-SCT-protocol (H116).

Moleculaire kenmerken en MRD-metingen

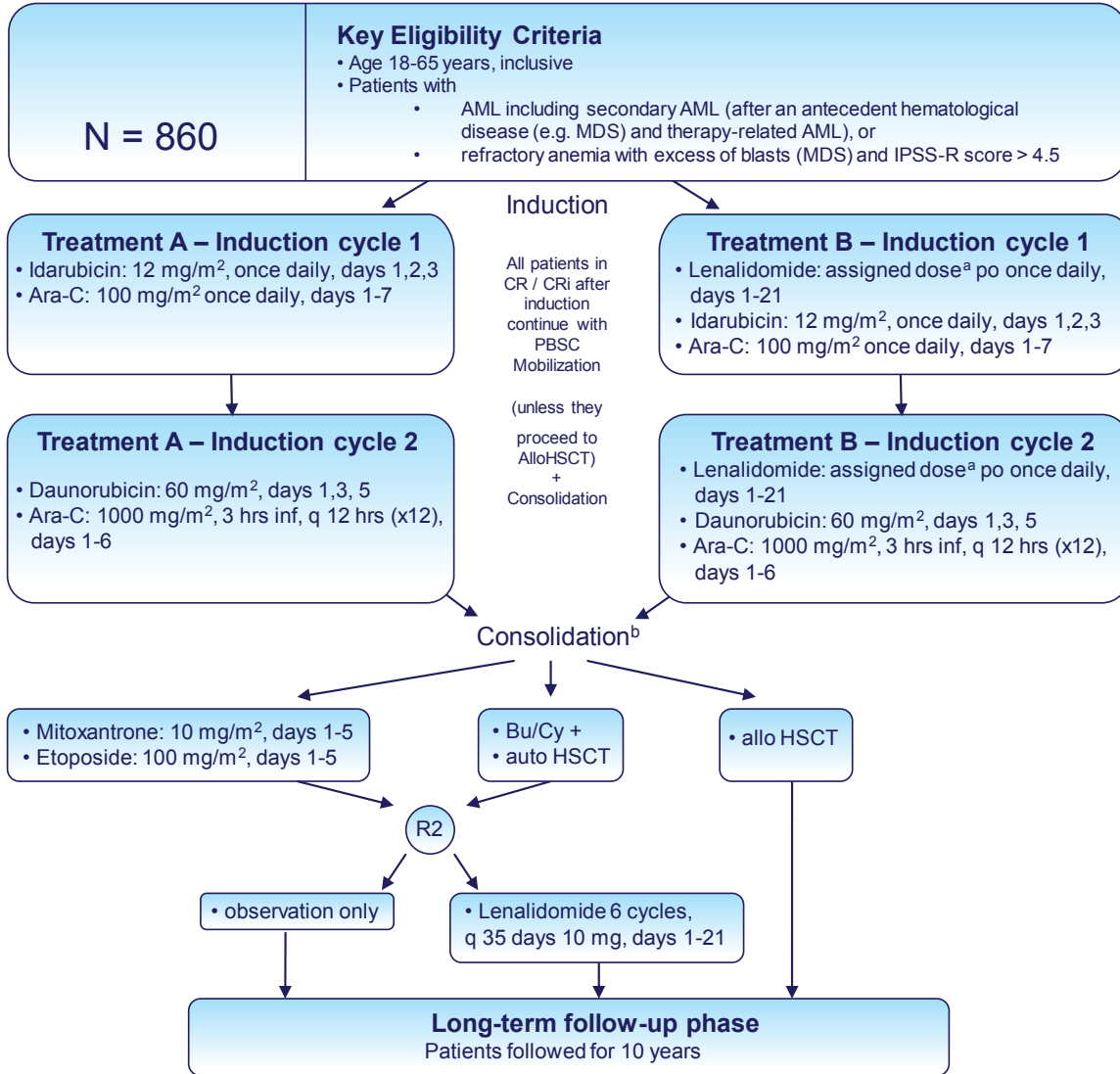
Er is in de afgelopen paar jaar een explosieve kennisvergroting geweest naar de moleculaire kenmerken van AML. Deze kennis illustreert de grote verscheidenheid aan afwijkingen bij AML die kunnen voorkomen, vaak in zeer wisselende combinaties. Deze kennis heeft geleid tot een verfijning van de risicoclassificatie, waardoor het veel beter dan voorheen mogelijk is gunstigere en minder gunstigere vormen van AML te onderscheiden en dus beter onderbouwde beslissingen te nemen over de keuze van de transplantatie (bijvoorbeeld allogeen versus auto-loog, welk type donor, welk type conditionering). Boven-

dien hebben veel gevoeligere vroege responsmetingen via zogenoemde 'minimal residual disease' (MRD)-bepalingen een kompas verschaft om patiënten te herkennen met onvoldoende respons op therapie en dus met een grote kans op een recidief. Deze kennis en deze instrumenten zullen worden ingezet in de nieuwe studie (zie *Tabel 1*).

Vraagstelling HO132-studie

Ondanks de enorme toename in moleculaire kennis van leukemie en de pathobiologische inzichten, nemen de resultaten van behandeling maar mondjesmaat toe. En omdat er zo'n grote behoefte is aan nieuwe therapeutische modaliteiten en nieuwe geneesmiddelen, wordt in

Randomized study with a run-in dose-selection phase to assess the added value of lenalidomide in combination with standard remission-induction chemotherapy and post-remission treatment in patients aged 18-65 years with previously untreated acute myeloid leukemia (AML) or high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R risk score > 4.5)



^a Run-in: 20, 30 or 40 mg (= feasibility phase), followed by Phase 3 at the selected feasible dose.
^b Decision regarding type of consolidation thx is based on risk classification + availability Allo HSCT

Selected end-points

For dose level selection: DLT and duration of myelosuppression of induction thx with or without lenalidomide for each of the predefined dose levels
 Induction – Efficacy: EFS/OS/MRD/... etc after induction treatment with or without lenalidomide and analysis of molecular subgroups
 Maintenance – Efficacy: Cumulative incidence of relapse after second randomization

Countries

Netherlands, Belgium, Switzerland, Austria, Estonia, Lithuania, Luxembourg, Norway, Sweden

For more information, please contact:

Prof. B. Löwenberg (b.lowenberg@erasmusmc.nl) ErasmusMC, Rotterdam, The Netherlands www.hovon.nl
 Note: supplemental funding provided by Celgene Corporation. Investigational use of lenalidomide.

Figuur 1. Studieopzet HO132.

de AML-studies van de HOVON geprobeerd nieuwe ontwikkelingen te exploreren. Lenalidomide is één van de geneesmiddelen in de ontwikkelingspijplijn die een belofte inhoudt voor toekomstige therapieontwikkeling. Lenalidomide is zoals bekend reeds geregistreerd voor bepaalde vormen van MDS en myeloom. Recent klinisch onderzoek bij patiënten met recidief AML toont echter aan dat het middel actief is tegen deze vorm van leukemie. Enkelvoudig gebruik van lenalidomide geeft bij therapie-refractaire patiënten substantiële percentages complete remissies. Bovendien blijkt dat lenalidomide een micro-RNA-181a induceert en een CEBPA-300-proteïne die worden geassocieerd met een betere overleving. Deze inductie van micro-RNA-181a leidt ook tot verhoging van de chemotherapiegevoeligheid en oefent vervolgens rechtstreeks een antileukemiewerking uit. In de HO132-studie zal lenalidomide worden gecombineerd met standaard remissie-inductie tijdens de eerste 2 chemotherapie-kuren en worden vergeleken met dezelfde standaardbehandeling zonder lenalidomide (zie *Figuur 1*). Bovendien vindt een randomisatie plaats voor een onderhoudsbehandeling al dan niet met lenalidomide. Dit gebeurt alleen bij patiënten die niet doorgaan naar een allogene stamceltransplantatie. De studie onderzoekt dus de vraag of toevoeging van lenalidomide de uitkomst van behandeling van nieuwe patiënten met AML kan verbeteren (minder recidief, betere overleving). Ook zal met gebruikmaking van de moleculaire gegevens worden onderzocht welke patiënten in het bijzonder profiteren van de werking van het aan de behandeling toegevoegde lenalidomide. De verdere details van de studie, zoals de inclusie- en exclusiecriteria, zijn te vinden op de HOVON-website (www.hovon.nl).

Andere relevante aspecten van de HO132-studie

In de studie zal centraal moleculaire diagnostiek worden verricht op een panel van moleculaire biomarkers. Deze markers zullen worden bepaald via gerichte sequencing-procedures. Deze resultaten zullen snel beschikbaar komen, want zij zijn leidend in de risicoclassificatie die aangeeft of en hoe patiënten volgens het protocol doorgaan naar een autologe of allogene stamceltransplantatie (en zo ja, eventueel welk type). Bovendien worden centraal MRD-bepalingen uitgevoerd, waarvan de resultaten eveneens snel worden teruggeleid naar de behandelende teams teneinde richting te geven aan de keuze van de postremissiebehandeling. Ook worden monsters van diagnostiek en vervolgon monsters bewaard voor aanvullend onderzoek (centrale biobank).

Ten slotte

De nieuwe studie bouwt voort op een inmiddels stevig gevestigde traditie van klinisch AML-onderzoek. De chemotherapie bestaat in essentie uit de ruggengraat van voorgaande HOVON-AML-studies waarmee ruime ervaring is opgedaan. De nieuwe studie draagt de kenmerken van modern klinisch onderzoek met inbegrip van up-to-date moleculaire en MRD-analyse en de inzet van verschillende therapeutische modaliteiten (chemotherapie, transplantatie).

Ontvangen 8 mei 2014, geaccepteerd 23 oktober 2014.