

# IDH1- en IDH2-remmers bij acute myeloïde leukemie en de HOVON 150-studie

IDH1 and IDH2 inhibitors in acute myeloid leukemia and the HOVON 150 trial

dr. B.J. Wouters

## SAMENVATTING

Mutaties in 'isocitrate dehydrogenase 1' (*IDH1*) of *IDH2* komen in totaal voor bij ongeveer 15-20% van de patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) en in mindere mate ook bij patiënten met het myelodysplastisch syndroom (MDS). De mutaties veroorzaken een blokkade in myeloïde differentiatie. Monotherapie met een IDH1-remmer (ivosidenib) of IDH2-remmer (enasidenib) bij patiënten met een recidief of refractaire AML met respectievelijk een *IDH1*- of *IDH2*-mutatie resulteerde in recent klinisch onderzoek in responspercentages van ongeveer 40%. De belangrijkste toxiciteit van behandeling met IDH1/2-remmers is een potentieel lethaal differentiatiesyndroom; kenmerken van dit syndroom werden gezien bij ongeveer 10% van de behandelde patiënten. De rol van IDH1/2-remmers bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML is op dit moment nog niet duidelijk. HOVON zal in de HOVON 150-studie, een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek, samen met meerdere andere groepen onderzoeken of het toevoegen van IDH1/2-remmers aan standaard intensieve behandeling voordeel oplevert voor patiënten met een nieuw gediagnosticeerde AML of MDS met 'excess blasts-2' (MDS-EB2) met een *IDH1*- of *IDH2*-mutatie.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:207-15)

## SUMMARY

Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) or *IDH2* are found in approximately 15-20% of patients with acute myeloid leukemia (AML) and, less frequently, also in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *IDH1/2* mutations result in a block in myeloid differentiation. In recent clinical trials, monotherapy with an IDH1 inhibitor (ivosidenib) or IDH2 inhibitor (enasidenib) in patients with relapsed or refractory AML with either an *IDH1* or *IDH2* mutation resulted in overall response rates of approximately 40%. The most significant toxicity associated with treatment with IDH inhibitors is a potentially lethal differentiation syndrome; signs and symptoms suggestive of this syndrome were seen in approximately 10% of patients. It is currently not known what the beneficial effect of IDH1/2 inhibitors will be in the treatment of patients with newly diagnosed AML. In the HOVON 150 trial, a randomized, placebo controlled phase 3 trial, it will be investigated whether the addition of IDH1/2 inhibitors to standard intensive therapy will be beneficial for patients with a newly diagnosed AML or MDS with excess blasts-2 (MDS-EB2) with an *IDH1* or *IDH2* mutation.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. B.J. Wouters, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Kamer Na823, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: b.wouters@erasmusmc.nl

Belangenconflict: de auteur is hoofdonderzoeker van de HOVON 150-studie. HOVON is de sponsor van die studie. Financiële ondersteuning voor de studie is verkregen van Agios en Celgene.

**Trefwoorden:** acute myeloïde leukemie (AML), enasidenib, HOVON 150, IDH1, IDH2, isocitraat dehydrogenase, ivosidenib, myelodysplastisch syndroom (MDS)

**Keywords:** acute myeloid leukemia (AML), enasidenib, HOVON 150, IDH1, IDH2, isocitrate dehydrogenase, ivosidenib, myelodysplastic syndrome (MDS)

ONTVANGEN 19 MAART 2019, GEACCEPTEERD 24 APRIL 2019.

## INLEIDING

In 2017 en 2018 keurde de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA) twee nieuwe geneesmiddelen goed voor gebruik als monotherapie bij patiënten met een recidief of refractaire acute myeloïde leukemie (AML; R/R-AML) met een 'isocitrate dehydrogenase 1' (*IDH1*)- of *IDH2*-mutatie. De betreffende geneesmiddelen, ivosidenib en enasidenib, zijn orale selectieve remmers van respectievelijk mutant *IDH1* en *IDH2*. Amper 10 jaar na de eerste beschrijving van *IDH1/2*-mutaties bij AML en de daaropvolgende ontrafeling van het pathofysiologisch mechanisme van deze mutaties kunnen *IDH1/2*-remmers derhalve in de Verenigde Staten al worden toegepast. Het is aannemelijk dat deze middelen ook in Europa beschikbaar zullen komen voor patiënten met *IDH*-mutante R/R-AML. Een volgende vraag is wat de plaats van deze middelen zal gaan zijn in de behandeling van patiënten met een nieuw gediagnostiseerde AML. Verbeterd de toevoeging van *IDH1/2*-remmers aan standaard eerste-liniesbehandeling de uitkomsten voor deze patiëntengroep? De HOVON-studiegroep zal in samenwerking met andere internationale groepen in de HOVON 150-studie onderzoeken wat in de 'upfront' setting de waarde is van remmers van mutant *IDH1* en *IDH2* in combinatie met intensieve chemotherapeutische behandeling. Dit artikel geeft een beknopt overzicht van de achtergrond van *IDH1*- en *IDH2*-mutaties bij AML, de resultaten van recent klinisch onderzoek met *IDH1/2*-remmers en beschrijft de opzet van de HOVON 150-studie.

## ***IDH1*- EN *IDH2*-MUTATIES BIJ AML: PATHOFYSIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE EN PROGNOSE**

In 2009 publiceerde het 'Cancer Genome Atlas' (TCGA)-consortium voor de eerste maal het complete genoom van een patiënt met AML. Een opvallende bevinding was een mutatie in het *IDH1*-gen, een bevinding die vervolgens werd gevalideerd in een groter patiëntencohort.<sup>1</sup> *IDH1*-mutaties waren al bekend uit enkele typen solide tumoren, zoals glioblastomen, maar waren tot dusver niet eerder vastgesteld bij patiënten met AML. Een jaar later werden ook mutaties in het gerelateerde gen *IDH2* voor het eerst gevonden bij patiënten met AML.<sup>2</sup> Verschillende andere onderzoeken bevestigden het frequent optreden van *IDH*-mutaties bij AML.<sup>3-5</sup> Alles bij elkaar rapporteerden deze onderzoeken de mutaties bij ongeveer 2-9% (*IDH1*) en 5-15% (*IDH2*) van de patiënten met een nieuw gediagnostiseerde AML.<sup>4</sup> Ook bij patiënten met MDS komen *IDH1/2*-mutaties voor, maar met een wat lagere frequentie.<sup>4</sup> Mutaties in *IDH1* en *IDH2* zijn vrijwel altijd heterozygoot. Gelijktijdige mutaties in zowel *IDH1* als *IDH2* komen bij dezelfde patiënt bijna nooit voor. Dat impli-

ceert dat ze een vergelijkbaar pathofysiologisch mechanisme hebben. De mutaties komen niet bij alle cytogenetische en moleculaire subgroepen van AML evenredig voor: zo is er een verrijking in de subgroep van AML met een normaal karyotype, met name bij patiënten met *NPM1*- en *SRSF2*-mutaties. Daarnaast komen *IDH*-mutaties relatief vaak voor in combinatie met een trisomie van chromosoom 8.<sup>4</sup>

De *IDH1*- en *IDH2*-genen coderen voor enzymen die een rol spelen in de citroenzuurcyclus. *IDH1* bevindt zich in het cytoplasma, *IDH2* is een mitochondrieel eiwit. De *IDH*-eiwitten faciliteren de oxidatieve omzetting van isocitroenzuur (isocitraat) naar alfa-ketoglutaarzuur (alfa-ketoglutaaraat; a-KG). Die laatste stof is een substraat voor een aantal zogenoemde dioxygenases, enzymen met een rol in een verscheidenheid aan cellulaire processen. Mutaties in *IDH1* en *IDH2* treden op in specifieke residuen waar normaal gesproken een arginine wordt gecodeerd (*IDH1* R132 en *IDH2* R140 of R172). Het functionele gevolg van deze mutaties is in alle gevallen een nieuwe ('neomorfe') functie van het enzym, waarbij het mutante enzym het gevormde a-KG verder kan omzetten naar een afwijkend metaboliet, R-2-hydroxyglutaaraat (R-2-HG, 2-HG).<sup>6</sup> 2-HG lijkt structureel op a-KG en kan daardoor competitieve binding aangaan met enzymen die afhankelijk zijn van a-KG; de consequentie is het remmen van deze 'downstream' enzymen. Veel enzymen die op deze wijze worden geremd, spelen een rol in epigenetische regulatie. Een voorbeeld is tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2), dat betrokken is bij de demethylering van DNA. Het gevolg van de mutaties is derhalve onder andere een toename aan DNA-methylering.<sup>7</sup> Daarnaast is er toegenomen methylering van histoneiwitten door remming van histonodemethylases. Deze fenomenen dragen bij aan een blokkade in de myeloïde differentiatie. Mogelijk zijn er naast bovenstaande mechanismen nog andere manieren waarop *IDH*-mutaties bijdragen aan het ontstaan of in stand houden van AML. Verschillende patiëntenseries gaven een uiteenlopend beeld van de mogelijke prognostische betekenis van *IDH1*- en *IDH2*-mutaties. Een systematische review concludeert dat, wanneer *IDH1*- en *IDH2*-mutaties samen worden geanalyseerd, er geen duidelijk verband is met eindpunten als 'overall survival' (OS) en 'event-free survival' (EFS).<sup>8</sup> Wanneer de resultaten voor *IDH1* en *IDH2* afzonderlijk worden geanalyseerd, is er mogelijk wel enige relatie, waarbij *IDH1* en *IDH2* opvallend genoeg tegengestelde prognostische consequenties hebben. In het algemeen lijkt *IDH1* dan geassocieerd met een wat slechtere prognose en *IDH2* juist met een betere prognose, met name bij patiënten met AML met een intermediair risico.<sup>8</sup> Gezien het zeker niet eenduidige beeld in de diverse onderzoeken hebben *IDH1/2*-mutaties op dit moment geen betekenis in de risicoclassificatie van AML. Zo zijn

**TABEL 1.** Effectiviteit van monotherapie met ivosidenib en enasidenib bij R/R-AML.

	Ivosidenib 1 dd 500 mg (n=125) <sup>14</sup>	Enasidenib 1 dd 100 mg (n=214) <sup>13</sup>
Algehele respons (aantal, %)	52 (41,6%)	83 (38,8%)
CR (aantal, %)	27 (21,6%)	42 (19,6%)
CRi of CRp (aantal, %)	16 (12,8%)	20 (9,3%)
Tijd tot eerste respons, mediaan (maanden, range)	1,9 (0,8-4,7)	1,9 (0,5-9,4)
Duur van respons, mediaan (maanden, 95%-BI)	6,5 (4,6-9,3)	5,6 (3,8-7,4)
Duur van respons bij patiënten met CR (maanden, 95%-BI)	9,3 (5,6-18,3)	8,8 (5,6-NR)
Mediane totale overleving (maanden, 95%-BI)	8,8 (6,7-10,2)	8,8 (7,7-9,6)

Gegevens op basis van 'primary efficacy'-populaties.  
 CR=complete remissie, CRi=CR met incompleet hematologisch herstel, CRp=CR met incompleet herstel van trombocyten,  
 BI=betrouwbaarheidsinterval.

de mutaties bijvoorbeeld niet opgenomen in de ELN 2017-risicoclassificatie.<sup>9</sup>

### IDH1/2-REMMERS BIJ DE BEHANDELING VAN AML

Gemuteerd IDH1 en IDH2 vormen in hun hoedanigheid als enzymen een aantrekkelijk doelwit voor remming met gerichte geneesmiddelen. Zowel in-vitro-celijnonderzoek als in-vivo-onderzoek bij muizenmodellen toonde aan dat behandeling van IDH1/2-mutante AML-cellen met IDH1/2-remmers inderdaad leidt tot een sterke afname van de vorming van het oncometaboliet 2-HG; simultaan daaraan leidt remming van mutant IDH1 of IDH2, zoals verwacht, op cellulair niveau tot een inductie van myeloïde differentiatie.<sup>10,11</sup> Meerdere farmaceutische bedrijven hebben IDH1/2-remmers ontwikkeld. De meest gevorderde resultaten zijn behaald met ivosidenib (AG-120) en enasidenib (AG-221). Stein en collega's publiceerden de resultaten van een fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van ononderbroken monotherapie met enasidenib, een orale allosterische selectieve remmer van mutant IDH2 bij 'gevorderde' IDH2-mutante hematologische maligniteiten.<sup>12,13</sup> In dat onderzoek werden 345 patiënten geïncludeerd, van wie 214 met een R/R-AML in het dose-expansie-fase 1-cohort of -fase 2-cohort. Deze patiëntengroep kreeg enasidenib in een dosering van 1 dd 100 mg. In een ander onderzoek onderzochten DiNardo en collega's de veiligheid en werkzaamheid van monotherapie met ivosidenib, een orale allosterische remmer van mutant

IDH1, in een fase 1-onderzoek bij 258 patiënten met gevorderde IDH1-mutante hematologische maligniteiten, van wie 179 met R/R-AML, van wie 125 in het primaire effectiviteitscohort met een dosering van 1 dd 500 mg.<sup>14</sup> Grosso modo lieten deze onderzoeken, met dus verschillende geneesmiddelen in verschillende patiëntenpopulaties, vergelijkbare resultaten zien, zowel wat betreft toxiciteit als wat betreft effectiviteit. In de onderzochte populaties bleek toxiciteit relatief beperkt (zie ook de volgende paragraaf). In de subpopulaties van R/R-AML, een prognostisch slechte groep, werd een algeheel responspercentage van 40% behaald in beide onderzoeken, met gecombineerde complete remissie (CR en CR met 'incomplete recovery')-percentages rond 30% (zie Tabel 1).<sup>12-14</sup> De mediane duur van respons lag rond zes maanden. In beide onderzoeken konden sommige patiënten worden doorgeleid naar consolidatie met een allogene stamceltransplantatie. Correlatieve onderzoeken lieten zien dat behandeling bij vrijwel alle patiënten – ook diegenen die geen klinische respons vertoonden – leidde tot daling van 2-HG-niveaus.<sup>15</sup> Dit bevestigt het 'on-target' effect van deze middelen. Tegelijkertijd toont dit aan dat het al dan niet behalen van een klinische respons niet alleen afhankelijk is van het normaliseren van 2-HG-niveaus, maar blijkbaar ook samenhangt met andere factoren. Zo kunnen bijkomende mutaties, bijvoorbeeld in *FLT3* of *NRAS*, een verminderde kans geven op respons op enasidenib.<sup>15</sup> Verder onderzoek naar voorspellende factoren voor respons op IDH1/2-remmers is noodzakelijk om hierover meer duidelijkheid te geven.

**TABEL 2.** Klinisch onderzoek met IDH1/2-remmers bij AML.

Middel	Doelwit	Fase	ClinicalTrials.gov identificer	Omschrijving	Ref.
Ivosidenib (AG-120)	IDH1	1	NCT02074839	monotherapie	14
		1	NCT02632708	met intensieve chemotherapie	19
		1/2	NCT03471260	met venetoclax	–
		3	NCT03173248	met azacitidine vs. placebo	–
		1	NCT03564821	monotherapie (onderhoud)	–
1b/2	NCT02677922	met azacitidine	25		
Enasidenib (AG-221)	IDH2	1/2	NCT01915498	monotherapie	12,13
		1	NCT02632708	met intensieve chemotherapie	19
		3	NCT02577406	randomisatie vs. 'standard care'	–
		2	NCT03683433	met azacitidine	–
		1	NCT03515512	monotherapie (onderhoud)	–
1b/2	NCT02677922	met azacitidine	25		
FT-2102	IDH1	1/2	NCT02719574	monotherapie, of met azacitidine of lage dosis cytarabine	26,27
IDH305	IDH1	1	NCT02381886	monotherapie	28
BAY1436032	IDH1	1	NCT03127735	monotherapie	–
Vorasidenib (AG-881)	IDH1/2	1	NCT02492737	monotherapie	–

Voor onderzoeken waarvan (interim-)resultaten zijn gepresenteerd of gepubliceerd, is in de laatste kolom de referentie opgenomen.

Moleculaire respons was in beide onderzoeken geassocieerd met klinische respons, waarbij met name het volledig 'klaren' van de *IDH1*- of *IDH2*-mutatie positief voorspellend was voor het bereiken van complete remissie.<sup>13,14</sup>

Er lijken meerdere potentiële mechanismen te zijn waardoor resistentie tegen IDH1/2-remmers kan ontstaan tijdens behandeling. Eén daarvan is 'isotype switching': het ontstaan van een mutatie in *IDH2* in geval van *IDH1*-mutante AML, en vice versa.<sup>16</sup> Ook andere mechanismen zijn inmiddels beschreven.<sup>17,18</sup> Verder onderzoek zal nodig zijn om verder in kaart te brengen in hoeverre het ontstaan van resistentie tegen IDH1/2-remmers een frequent probleem is en om strategieën te ontwikkelen om resistentie tegen te gaan of te omzeilen.

Verschillende lopende onderzoeken bestuderen ivosidenib en enasidenib in combinatie met andere regimes (zie Tabel 2). Van geen van deze onderzoeken zijn de resultaten gepubliceerd; van sommige werden inmiddels wel interim-resultaten gepresenteerd. De combinatie van de middelen met standaard intensieve chemotherapie (anthracyclines en cytarabine) lijkt

haalbaar; toxiciteit is vergelijkbaar met wat bekend is bij patiënten met AML die worden behandeld met alleen standaard intensieve chemotherapie.<sup>19</sup>

Naast ivosidenib en enasidenib zijn er andere IDH1/2-remmers in lopende klinische onderzoeken (zie Tabel 2). Resultaten daarvan zijn op dit moment nog niet gepubliceerd. Daarnaast bleek uit preklinisch onderzoek dat IDHm-AML-samples gevoeliger waren voor behandeling met de BCL2-remmer venetoclax.<sup>20</sup> Recente gegevens uit klinisch onderzoek met venetoclax, al dan niet in combinatie met hypomethylerende middelen of met lage dosis cytarabine, suggereren inderdaad dat de responspercentages bij patiënten met *IDH1/2*-mutaties hoger liggen dan die bij gemiddelde AML-patiënten.<sup>21,22</sup>

### **SPECIFIEKE AANDACHTSPUNTEN EN BIJWERKINGEN VAN IDH1/2-REMMERS**

Anders dan klassieke chemotherapie veroorzaken remmers van mutant *IDH1/2* geen celdood, maar induceren ze differentiatie van leukemische blasten. Dat heeft een aantal con-

**TABEL 3.** 'Treatment-related adverse events' graad 3 of hoger van monotherapie met ivosidenib of enasidenib bij R/R-AML.

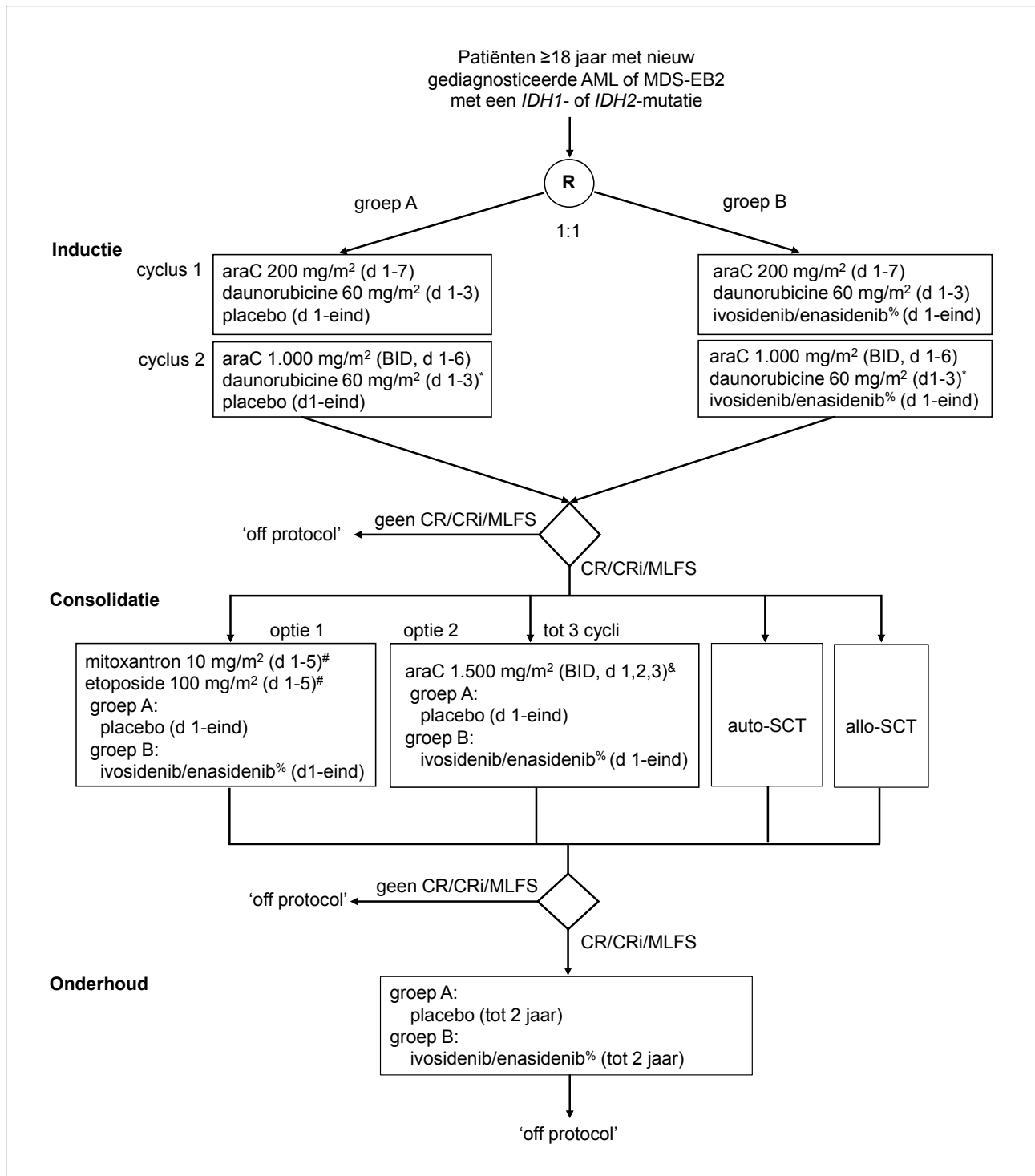
	Ivosidenib (n=179) <sup>14</sup>	Enasidenib (n=153) <sup>12</sup>
Hyperbilirubinemie (*)	–	13 (8)
Verlenging QT-interval (*)	14 (8)	–
IDH-differentiatiesyndroom (*)	7 (4)	11 (7)
Anemie	4 (2)	10 (7)
Trombocytopenie	3 (2)	8 (5)
Tumorlysisyndroom	–	5 (3)
Verminderde eetlust	–	3 (2)
Leukocytose (*)	3 (2)	2 (1)

Het aantal patiënten en het percentage (tussen haakjes) van het totaal wordt vermeld. 'Adverse events' graad 3 of hoger staan vermeld indien zij voorkwamen bij ten minste 2% van de patiënten. Vermeld staat het optreden bij alle patiënten met een R/R-AML die ivosidenib 1 dd 500 mg of enasidenib 1 dd 100 mg kregen; deze aantallen wijken enigszins af van de 'primary efficacy'-populaties (zie Tabel 2). 'Adverse events of special interest' (AESI's) in de HOVON 150-studie zijn gemarkeerd met een (\*).

sequenties, zowel wat betreft bijwerkingenprofiel als wat betreft duur tot respons.

De fase 1/2-onderzoeken naar monotherapie met ivosidenib en enasidenib lieten zien dat de hematologische toxiciteit van IDH1/2-remmers beperkt is.<sup>12-14</sup> De klinisch meest relevante bijwerking die bij beide middelen werd gezien, is een zogenoemd IDH-differentiatiesyndroom (IDH-DS). De klinische symptomen daarvan zijn vergelijkbaar met het differentiatiesyndroom zoals bekend van 'all-trans retinoic acid' (ATRA) en arseentrioxide (ATO) bij acute promyelocytenleukemie (APL). In de monotherapie-onderzoeken trad een mogelijke of waarschijnlijke IDH-DS op bij ongeveer 11% van de patiënten, waarvan tussen 4 en 7% graad 3 of hoger (zie Tabel 3). Een nog niet gepubliceerde post-hoc-analyse door de FDA, waarin een andere definitie voor DS werd gebruikt, schatte de incidentie ongeveer twee keer zo hoog in.<sup>23</sup> De meest frequente symptomen en tekenen van IDH-DS bij het fase 1/2-onderzoek met enasidenib waren kortademigheid en hypoxie, koorts, infiltraten in de long, acute nierschade en pleuravocht.<sup>12,24</sup> Het ivosidenib-onderzoek liet soortgelijke resultaten zien. Een verschil met DS zoals gezien bij APL is dat het IDH-DS gemiddeld later manifest wordt. Bij monotherapie met enasidenib was de mediane tijd tot ontstaan bijvoorbeeld 30 dagen (range 7-129 dagen).<sup>12,24</sup> Het is erg belangrijk een IDH-DS tijdig

te herkennen en behandelen, omdat dit verschijnsel onbehandeld kan resulteren in mortaliteit. Richtlijnen voor hoe om te gaan met deze bijwerking zijn gepubliceerd.<sup>24</sup> Kort samengevat dient, zodra aan de diagnose wordt gedacht, te worden gestart met steroïden (bijvoorbeeld dexamethason 2 dd 10 mg). Daarnaast dient uitgebreid onderzoek te worden ingezet naar alternatieve diagnoses, zoals infecties, en dienen deze ook laagdrempelig te worden meebehandeld, aangezien er geen symptomen of bevindingen zijn die pathognomonisch zijn voor IDH-DS. Het staken van IDH1/2-remmers is niet altijd nodig, tenzij het starten van steroïden niet tot snelle verbetering leidt. Overigens lijkt het erop dat behandeling met een combinatie van een IDH1/2-remmer en intensieve chemotherapie beduidend minder vaak een differentiatiesyndroom geeft dan monotherapie met IDH1/2-remmers.<sup>19</sup> Monotherapie met ivosidenib en enasidenib kan gepaard gaan met leukocytose als uiting van snelle differentiatie van myeloïde blasten. Deze vorm van leukocytose dient te worden onderscheiden van leukocytose ten gevolge van blasten in het geval van ziekteprogressie. Manifeste leukocytose kan worden behandeld met hydroxyurea. Overigens kan de leukocytose samen met, maar ook los van, overige kenmerken van IDH-DS worden gezien. Een specifieke bijwerking van enasidenib is hyperbilirubinemie door remming van het enzym UGT1A1, leidend tot een klinisch beeld vergelijkbaar



**FIGUUR 1.** Schematisch overzicht van de HOVON 150-studie. Afhankelijk van het gemuteerde gen (*IDH1* of *IDH2*) zal een 1:1 randomisatie plaatsvinden tussen placebo en ivosidenib 1 dd 500 mg (*IDH1*) of tussen placebo en enasidenib 1 dd 100 mg (*IDH2*) (%). Dit middel zal ononderbroken worden toegevoegd aan standaard inductie- en consolidatiebehandeling, met uitzondering van de periode rond stamceltransplantatie. Na consolidatiebehandeling zal nog twee jaar onderhoudsbehandeling worden gegeven. Er zal dosisreductie zijn voor patiënten van 61 jaar of ouder. Zij zullen tijdens inductiekuur 2 geen daunorubicine krijgen (\*), en in geval van consolidatiebehandeling met chemotherapie een aangepast schema (bij optie 1 mitoxantron en etoposide gedurende drie dagen in plaats van vijf dagen (#); bij optie 2 een gereduceerde dosis cytarabine van 2 dd 1.000 mg/m<sup>2</sup> in plaats van 2 dd 1.500 mg/m<sup>2</sup> (&)).

AraC=cytarabine, CR=complete remissie, Cri=CR met incompleet hematologisch herstel, MLFS='morphologisch leukemia-free state'.

met het syndroom van Gilbert.<sup>12</sup> Een stijging van het bilirubine is in dat geval dus geen uiting van leverpathologie. IDH1-remming door ivosidenib kan gepaard gaan met verlenging van de QT-tijd.<sup>14</sup> Met name wanneer het middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen met effect op de QT-tijd, waaronder fluorochinolonen en imidazol-derivaten, dient monitoring van ECG's plaats te vinden. In tot dusver verricht onderzoek was gebruik van dergelijke comedicatie toegestaan en diende aanpassing van behandeling plaats te vinden op geleide van eventuele veranderingen in het ECG. In geen geval was definitief staken van ivosidenib noodzakelijk.<sup>14</sup> Een overzicht van 'treatment related treatment emergent adverse events' graad 3 of hoger van beide middelen is samengevat in *Tabel 3*.

Het werkingsmechanisme van IDH1/2-remmers heeft niet alleen consequenties voor toxiciteit, maar ook voor effectiviteit. In dat opzicht kan de kinetiek van monotherapie met IDH1/2-remmers enigszins worden vergeleken met die van hypomethylerende middelen. De mediane tijd tot een eerste respons was ongeveer twee maanden.<sup>12-14</sup> De uiteindelijk beste respons werd bij monotherapie met enasidenib bereikt na een mediane tijd van 3,7 maanden.

### **DE HOVON 150-STUDIE: IDH1/2-REMMERS IN COMBINATIE MET INTENSIEVE BEHANDELING VOOR PATIËNTEN MET EEN NIEUW GEDIAGNOSTISEERDE AML OF MDS-EB2**

In 2019 is de HOVON 150-studie van start gegaan, een fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek voor patiënten bij wie AML of MDS met 'excess blasts-2' (MDS-EB2) met een IDH1- of IDH2-mutatie nieuw wordt gediagnostiseerd. Het primaire eindpunt van de HOVON 150-studie is EFS; een 'key' secundair eindpunt is OS. Daarnaast zijn er meerdere andere secundaire eindpunten, waaronder minimale residuale restziekte (MRD).

Patiënten die in aanmerking komen hebben een AML of MDS-EB2 met IDH1- of IDH2-mutatie en zijn ten minste 18 jaar oud. De mutatie moet zijn vastgesteld in een centraal lab (zie onder). Er is geen bovenste leeftijdsgrens; wel is zowel in de inductiefase als tijdens consolidatie met chemotherapie enige dosisreductie van chemotherapie voor patiënten van 61 jaar of ouder. Op het moment dat een patiënt wordt geïncludeerd, zal worden gerandomiseerd tussen behandeling met een IDH1/2-remmer (ivosidenib of enasidenib, afhankelijk van het gemuteerde IDH-gen) versus placebo (zie *Figuur 1*). De randomisatie zal gedurende de looptijd van het onderzoek gehandhaafd blijven. Ivosidenib/enasidenib of placebo zullen worden toegevoegd aan een 'backbone' van twee kuren met intensieve inductiechemotherapie. De

IDH1/2-remmer of placebo zal starten op de eerste dag, en tijdens het hele onderzoek worden gecontinueerd, met uitzondering van de periode rond een eventuele stamceltransplantatie. Patiënten met een CR, CRi of 'morphologic leukemia-free state' (MLFS) na inductiebehandeling zullen daarna zoals gebruikelijk een consolidatiebehandeling krijgen. De keuze voor consolidatie met allogene stamceltransplantatie (allo-SCT), autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) of chemotherapie zal gebeuren volgens een HOVON-specifiek algoritme. Dit algoritme zal separaat beschikbaar zijn en niet in het hoofdprotocol staan, aangezien het onderzoek ook zal gaan lopen in veel andere landen waar het keuze-algoritme voor consolidatie soms afwijkt. Vanwege deze zelfde internationale samenwerking zal het protocol voorzien in twee toegestane typen consolidatiechemotherapie. HOVON-geassocieerde centra zullen kiezen voor optie 1, bestaande uit mitoxantron en etoposide. Tijdens consolidatiebehandeling met chemotherapie zal ivosidenib/enasidenib of placebo zonder onderbreking worden gecontinueerd; in geval van allo-SCT of auto-SCT zal dit middel vanaf conditionering tot moment van repopulatie na transplantatie worden gestaakt. Bij patiënten met een aanhoudende respons na consolidatiebehandeling zal vervolgens een onderhoudsbehandeling van maximaal twee jaar volgen met IDH-remmer of placebo.

Voor het eerst zal het in een HOVON-AML-studie van belang zijn om de mutatiestatus van specifieke genen te kennen voordat kan worden besloten of een patiënt kan worden geïncludeerd. Hetzelfde zal gelden voor de parallele HOVON 156-studie, die is bedoeld voor patiënten met een FLT3-mutatie. Om dit logistiek mogelijk te maken, zal aan patiënten met een (vermoeden op) een nieuwe AML of MDS-EB2 een 'pre-screening informed consent' worden aangeboden. Op basis daarvan kan beenmerg en bloed worden afgenomen, dat voor snelle verwerking naar centrale labs zal worden gestuurd (voor HOVON in het Erasmus MC); binnen maximaal 48-72 uur zal de uitslag van het mutatieonderzoek bekend zijn en worden gerapporteerd aan het lokale centrum. Patiënten bij wie een IDH1- of een IDH2-mutatie aanwezig blijkt, zullen vervolgens de mogelijkheid hebben om 'informed consent' te tekenen voor de HOVON 150-studie; uiteindelijke inclusie zal uiteraard ook afhankelijk zijn van het voldoen aan overige in- en exclusiecriteria. De periode tot inclusie mag worden overbrugd met hydroxyurea indien patiënten zich presenteren met leukocytose.

Het onderzoek zal veel correlatief onderzoek kennen, waarvoor het afnemen en biobanken van materiaal op verschillende tijdstippen van belang is. Daarnaast zal MRD-bepaling worden gedaan op dezelfde tijdstippen, met zowel moleculaire als flowcytometrische methoden. Tijdens het onder-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Mutaties in *IDH1* of *IDH2* komen in totaal voor bij ongeveer 15-20% van de patiënten met nieuw gediagnostiseerde AML en in mindere mate bij MDS.
- 2** Orale remmers van mutant *IDH1* en *IDH2* zijn als monotherapie werkzaam bij *IDH*-mutante recidief/refractaire AML met een algeheel responspercentage van ongeveer 40%.
- 3** Het *IDH*-differentiatiesyndroom is de belangrijkste bijwerking van *IDH1/2*-remmers. Deze bijwerking kan onbehandeld fataal verlopen, maar is indien tijdig onderkend meestal goed te behandelen met steroïden en in sommige gevallen tijdelijke onderbreking van de *IDH1/2*-remmer.
- 4** De gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-HOVON 150-studie heeft als doel te onderzoeken of toevoeging van ivosidenib of enasidenib aan standaard intensieve behandeling leidt tot een betere uitkomst bij patiënten met een nieuw gediagnostiseerde AML of MDS-EB2 met een *IDH1*- of *IDH2*-mutatie.

zoek zal daarnaast op enige momenten, met name tijdens de onderhoudsfase, kwaliteit van leven worden onderzocht. De geplande inclusieperiode van het onderzoek zal vier jaar zijn, met een verwachte eindevaluatie voor EFS een jaar later, en OS twee jaar daarna. Het beoogde aantal te includeren patiënten is 968, waarvoor naar schatting bijna 7.000 patiënten zullen moeten worden gescreend. Dit grote aantal vereist internationale samenwerking. De HOVON 150-studie zal daarom een samenwerking omvatten met onder andere deelname van groepen in Duitsland en Oostenrijk (AMLSG), Spanje (CETLAM en PETHEMA), Frankrijk (FILO en ALFA) en Australië (ALLG).

## CONCLUSIE

Minder dan tien jaar na de ontdekking van *IDH1*- en *IDH2*-mutaties bij patiënten met AML zijn selectieve *IDH1/2*-remmers beschikbaar die hoopgevende effectiviteitsresultaten hebben laten zien in de recidiefsetting. In de HOVON 150-studie, een internationaal gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek, zal worden onderzocht of toevoeging van ivosidenib (voor patiënten met een *IDH1*-mutatie) of enasidenib (*IDH2*-mutatie) aan standaard eerstelijnsbehandeling tot een betere uitkomst leidt voor patiënten met een nieuw gediagnostiseerde AML of MDS-EB2.

## REFERENTIES

1. Mardis ER, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361:1058-66.
2. Gross S, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med* 2010;207:339-44.
3. Abbas S, et al. Acquired mutations in the genes encoding *IDH1* and *IDH2* both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood* 2010;116:2122-6.
4. Medeiros BC, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia* 2017;31:272-81.
5. Paschka P, et al. *IDH1* and *IDH2* mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with *NPM1* mutation without *FLT3* internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010;28:3636-43.
6. Ward PS, et al. The common feature of leukemia-associated *IDH1* and *IDH2* mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010;17:225-34.
7. Figueroa ME, et al. Leukemic *IDH1* and *IDH2* mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt *TET2* function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010;18:553-67.
8. Xu Q, et al. Correlation between isocitrate dehydrogenase gene aberrations and prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2017;23:4511-22.
9. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
10. Wang F, et al. Targeted inhibition of mutant *IDH2* in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science* 2013;340:622-6.
11. Yen K, et al. AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic *IDH2* mutations. *Cancer Discov* 2017;7:478-93.
12. Stein EM, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-31.
13. Stein EM, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-*IDH2* acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood* 2019;133:676-87.
14. DiNardo CD, et al. Durable remissions with ivosidenib in *IDH1*-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-98.
15. Amatangelo MD, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood* 2017;130:732-41.



16. Harding JJ, et al. Isoform switching as a mechanism of acquired resistance to mutant isocitrate dehydrogenase inhibition. *Cancer Discov* 2018; 8:1540-47.
17. Quek L, et al. Clonal heterogeneity of acute myeloid leukemia treated with the IDH2 inhibitor enasidenib. *Nat Med* 2018;24:1167-77.
18. Intlekofer AM, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature* 2018;559:125-9.
19. Stein EM, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed AML with an IDH1 or IDH2 mutation is safe, effective, and leads to MRD-negative complete remissions. *Blood* 2018;132:560.
20. Chan SM, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2015;21:178-84.
21. DiNardo CD, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019; 133:7-17.
22. Konopleva M, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:1106-17.
23. Norsworthy KJ, et al. Incidence of differentiation syndrome with ivosidenib (IVO) and enasidenib (ENA) for treatment of patients with relapsed or refractory (R/R) isocitrate dehydrogenase (IDH)1- or IDH2-mutated acute myeloid leukemia (AML): a systematic analysis by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Blood* 2018;132:288.
24. Fathi AT, et al. Differentiation syndrome associated with enasidenib, a selective inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2: analysis of a phase 1/2 study. *JAMA Oncol* 2018;4:1106-10.
25. DiNardo CD, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase (mIDH) inhibitors, enasidenib or ivosidenib, in combination with azacitidine (AZA): preliminary results of a phase 1b/2 study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2017;130:639.
26. Cortes JE, et al. FT-2102, an IDH1m inhibitor, in combination with azacitidine in patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS): results from a phase 1 study. *Blood* 2018;132:1452.
27. Watts J, et al. Phase 1 study of the IDH1m inhibitor FT-2102 as a single agent in patients with IDH1m acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2018;132:1453.
28. DiNardo CD, et al. A phase I study of IDH305 in patients with advanced malignancies including relapsed/refractory AML and MDS that harbor IDH1R132 mutations. *Blood* 2016;128:1073.