

13th DHC 2019

January 23-24-25
Papendal, Arnhem

HOVON • NVvH

Dutch Hematology Congress



Epigenetische therapie rond allogene stamceltransplantaties

Moderator

Ellen Meijer

1st author / speaker

Annoek Broers

Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

Naam: Annoek Broers

Organisatie: Erasmus MC Rotterdam

- ☒ Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling
- ☐ Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

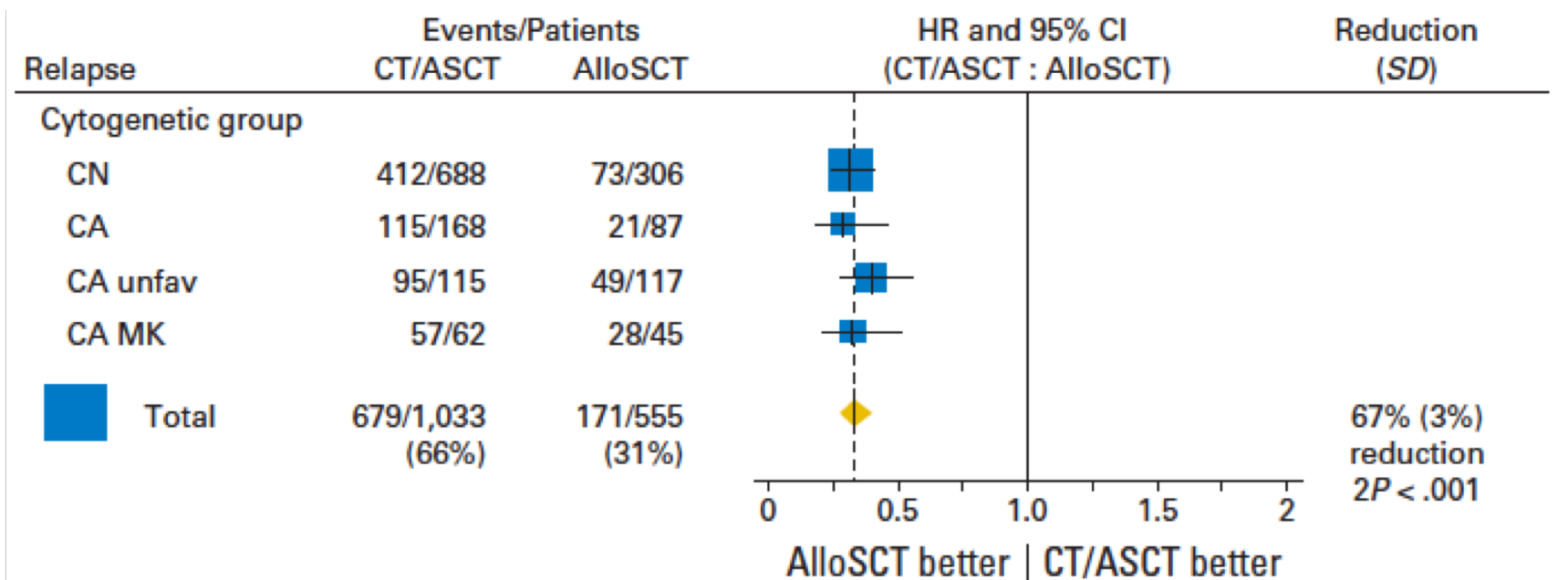
Type van verstrengeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	
Wetenschappelijke adviesraad:	

Introductie

- AlloSCT is een in opzet curatieve behandeling voor patiënten met AML en MDS
- Relapse na alloSCT is geassocieerd met een slechte prognose

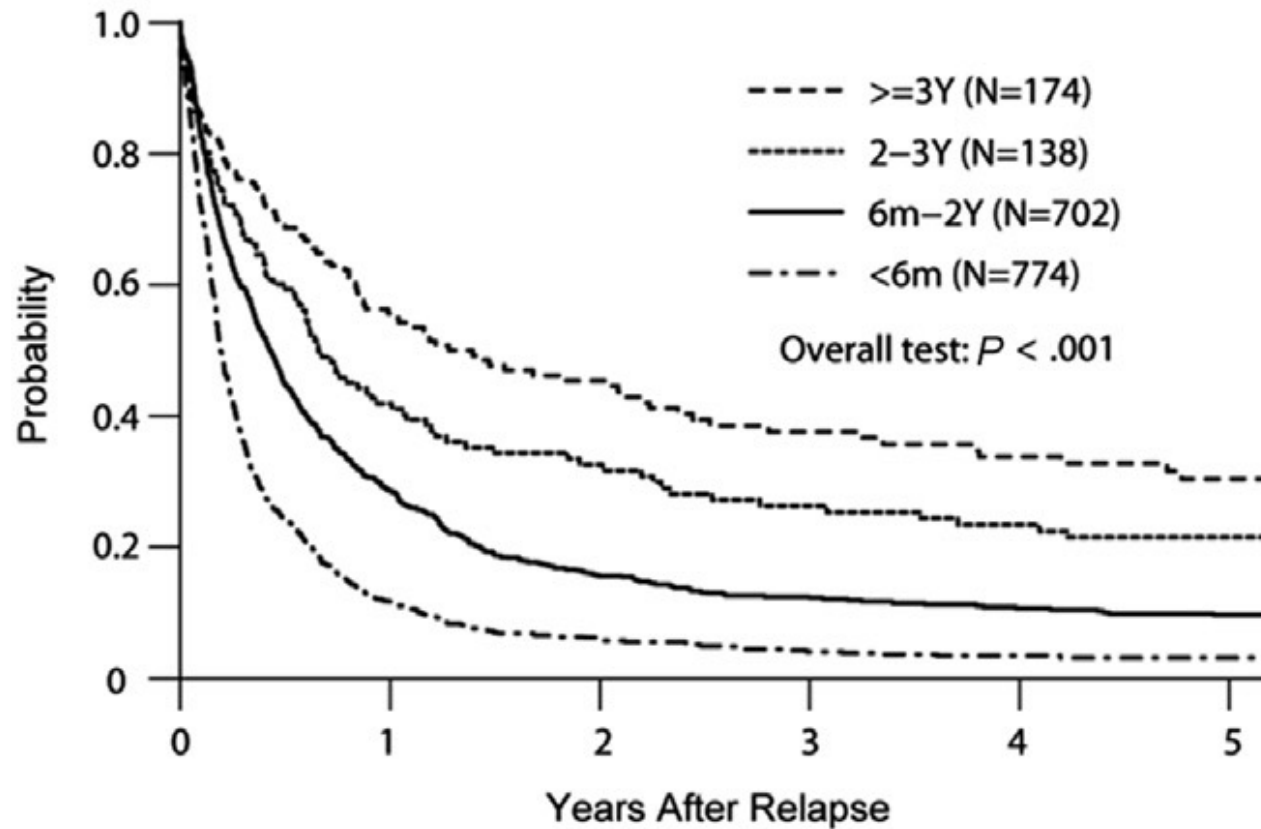


Relapse risico: reductie gelijk voor de verschillende risicogroepen



Cornelissen et al JCO 2012

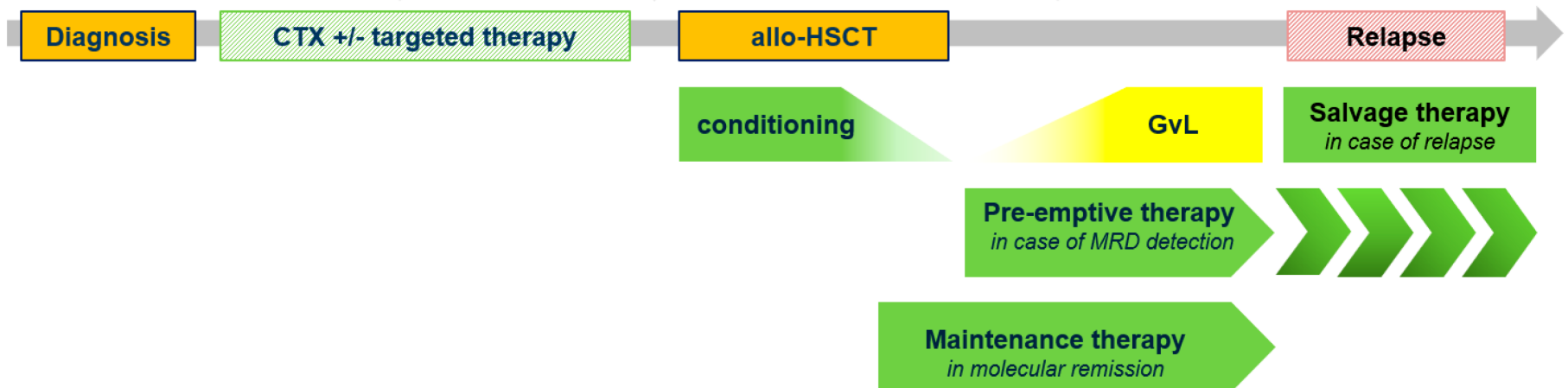
Overall survival na relapse



Bejanyan et al BBMT 2015

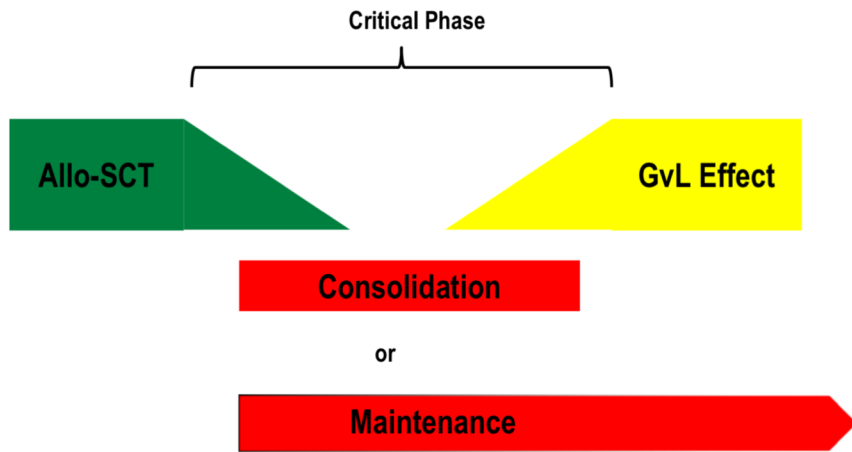
Reductie relapse risico na alloSCT

- Remissiestatus voorafgaande aan alloSCT verbeteren
- Intensiveren conditioneringsregime
- Post transplantatie
 - Gebruik van middelen met een direct anti-ziekte effect
 - Optimaliseren van het GvL effect.

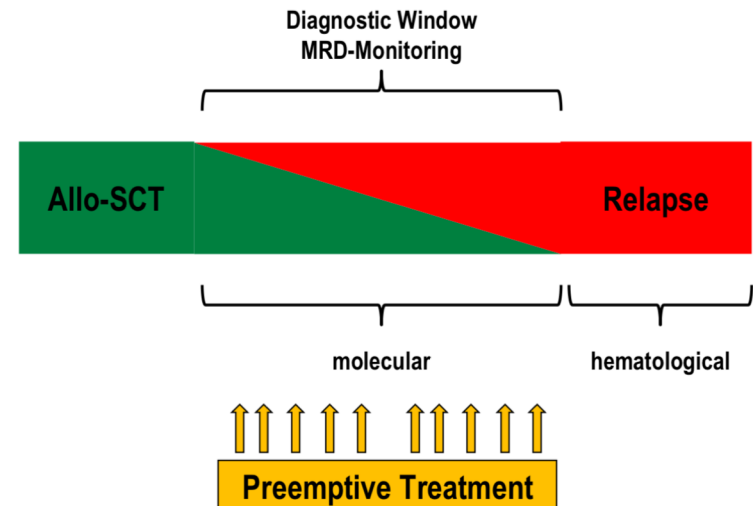


Profylactisch versus pre-emptief

Profylactische therapie na alloSCT



Pre-emptieve therapie na alloSCT



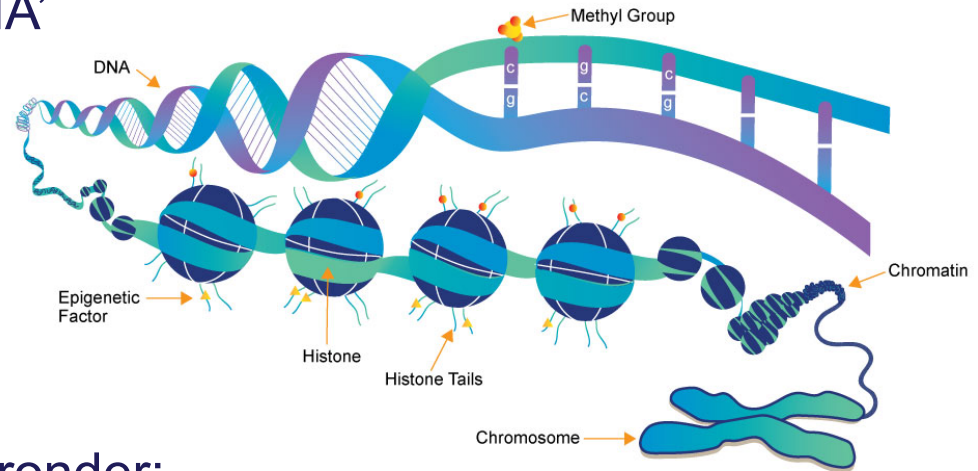
tijd na SCT

Therapeutische strategieën na alloSCT

- Epigenetische therapie: *azacitidine, decitabine, panobinostat*
- Immuunmodulatie: *lenalidomide*
- Flt3 kinase remmers: *sorafenib, midostaurin, quizartinib, gilteritinib*
- Cellulaire therapie: *donor lymfocyten infusie, NK cellen.*

Epigenetische therapie

- Epigenetica: 'rondom het DNA'
- Genen aan en uit zetten
 - activerende factoren
 - repressiefactoren
- Verschillende systemen waaronder:
 - DNA methylering
 - DNA methyltransferases (DNMTs).
 - Ten-Eleven-Translocatie enzymen (TET)
 - Isocitraat dehydrogenase (IDH)
 - Modificatie van histonen
 - Histon (de)acetylatisie (histon deacetylases – HDACs)



Hypomethylerende middelen (HMA)

- Azacitidine (AZA) en decitabine (DCB)
- Remmen DNA hypermethylering in leukemiecellen
 - groei
 - differentiatie
 - apoptose
- Effect op GVL/GVHD
 - expressie van HLA antigenen
 - expressie van tumor-geassocieerde antigenen
 - expansie van regulatoire T cellen



Azacitidine

Cancer. 2009 May 1; 115(9): 1899–1905. doi:10.1002/cncr.24198.

Low-Dose Azacitidine After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia

Elias Jabbour, MD¹, Sergio Giralt, MD², Hagop Kantarjian, MD¹, Guillermo Garcia-Manero, MD¹, Madan Jagasia, MD³, Partow Kebriaei, MD², Leandro de Padua, MD², Elizabeth J. Shpall, MD², Richard Champlin, MD², and Marcos de Lima, MD²

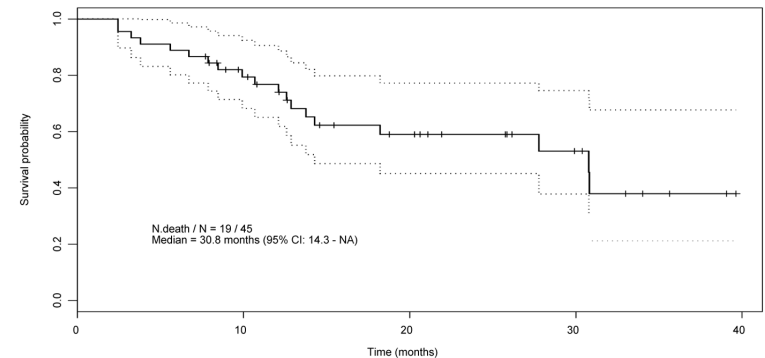
- retrospectieve case serie analyse
- 17 patiënten
 - 9 als behandeling voor relapse
 - 8 als onderhoud in CR
- sc. aza 16/24/40 mg/m² dag 1-5
iedere 4 weken
- 1- jaar EFS en OS 55% and 90%
- maximaal graad 1-2 toxiciteit

Azacitidine

De Lima et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study.

Cancer 2010;116(23):5420-31.

- Fase 1 'dose-finding' studie
- 45 patiënten met AML/hoog risico MDS na alloRIC SCT in CR1.
- sc. aza variabele dosis dag 1-5 iedere 30d
- Vanaf dag +40; 1-4 cycli.
- Trombocytopenie was de DLT.
- Optimale combinatie was 32 mg/m²; 4 cycli.
- Mediane follow-up is 20.5 maanden.
- 1-jaar event-free and overall survival: 58% and 77%



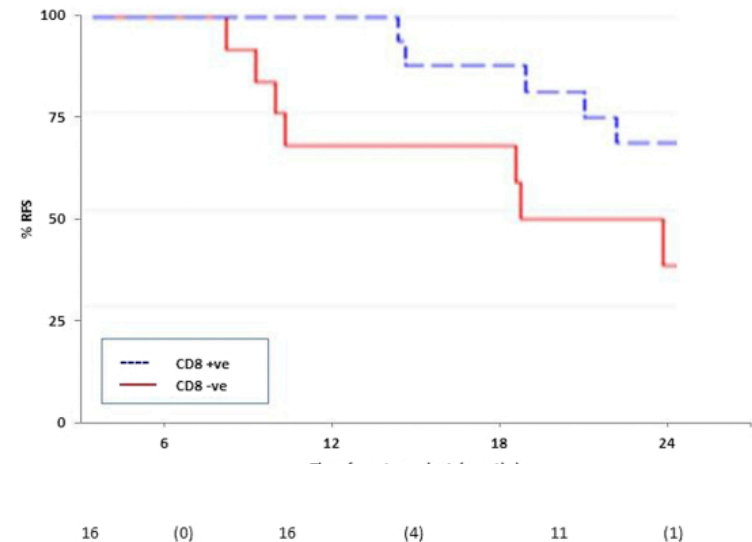
Azacitidine - RICAZA trial

Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial

Charles Craddock,^{1,2,*} Nadira Jilani,^{1,2} Shamyla Siddique,^{1,2} Christina Yap,^{1,2} Josephine Khan,² Sandeep Nagra,¹ Janice Ward,¹ Paul Ferguson,^{1,2,3} Peter Hazlewood,^{1,2} Richard Buka,¹ Paresh Vyas,⁴ Oliver Goodyear,³ Eleni Tholouli,⁵ Charles Crawley,⁶ Nigel Russell,⁷ Jenny Byrne,⁷ Ram Malladi,^{1,2,3} John Snowden,⁸ and Mike Dennis⁹

BBMT 2016;22:385-90

- 'single arm', niet gerandomiseerde fase II studie
- 37 patiënten
- sc. aza 36 mg/m² dag 1-5 iedere 28 dagen vanaf dag +42 tot 12 maanden na alloSCT
- 1- en 2 jaar OS van 81% en 49%
- 1- en 2 jaar RFS van 57% en 49%
- 1 jaar NRM 8%
- geen graad 3-4 aGvHD
- geen chr. extensive GvHD
- immuunmodulator effect



Azacitidine - RELAZA trial

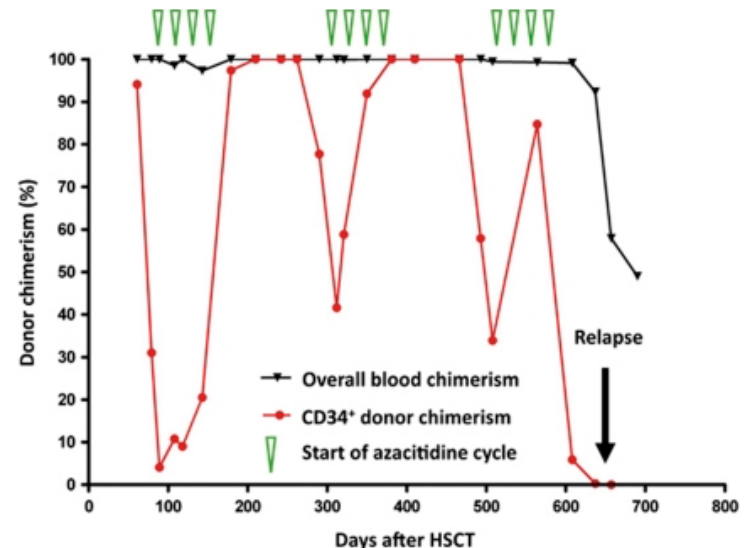
Platzbecker et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26:381-9.

- Prospectieve studie
- Azacitidine als preemptieve behandeling in patiënten met AML/MDS op geleide van MRD
- CD34+ donor chimerisme als maat voor MRD (< 80%).
- 4 cycli aza 75 mg/m² gedurende 7 dagen en afhankelijk van respons nog extra cycli.

Azacitidine - RELAZA trial

Platzbecker et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26:381-9.

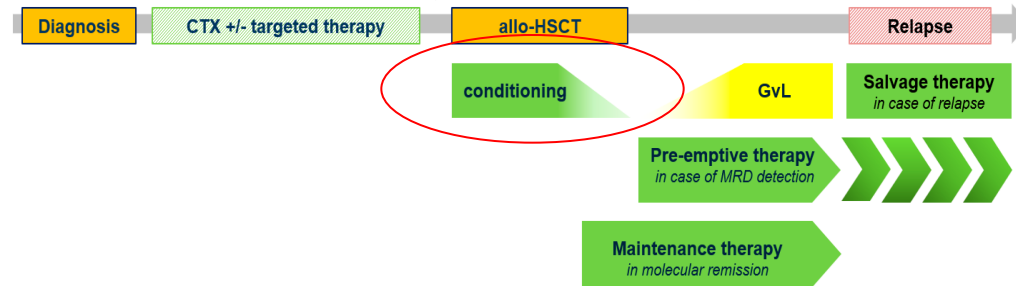
- Hematologische relapse in 13 patiënten (65%)
- Relapse in deze patiënten uitgesteld naar mediaan 231 dagen
- Acceptabele toxiciteit



Hypomethylerende middelen

- Oraal azacitidine
 - Fase I/II multicenter dose finding studie gedaan
 - Fase III in ontwikkeling
- Decitabine
 - Fase I/II studie door Pusic et al BBMT 2015.

HMA in conditioning regime



Crujisen et al.

Addition of 10-Day Decitabine to Fludarabine/Total Body Irradiation Conditioning is Feasible and Induces Tumor-Associated Antigen-Specific T Cell Responses.

BBMT 2016;22(6):1000-1008.

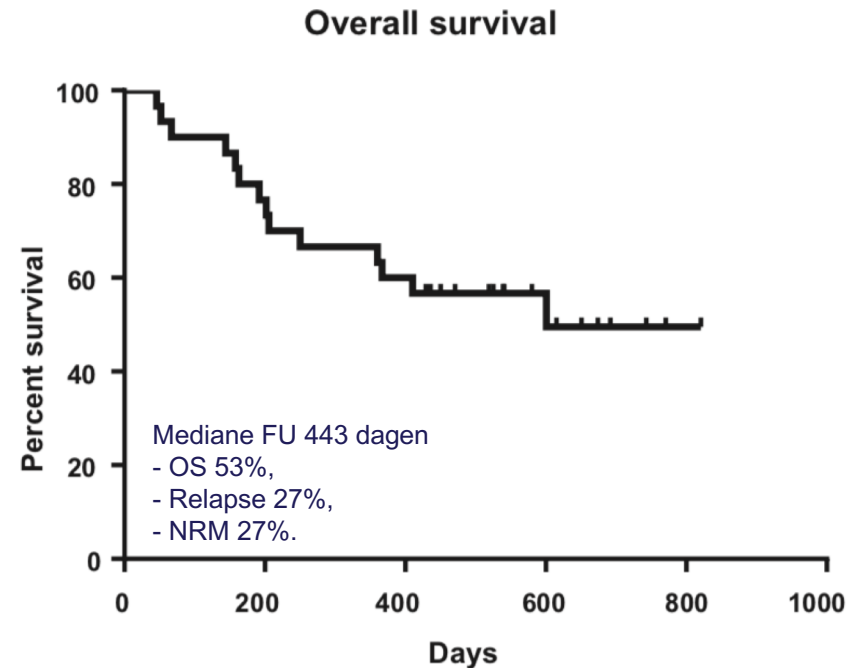
Day	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Decitabine 20 mg/m ²	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Fludarabine 30 mg/m ²								1	2	3		
TBI 2 Gray												
Stem cell infusion												

ATG 2 mg/kg/dag op dag -8 t/m -5.

HMA in conditioneringsregime

Patiëntkenmerken N = 30

Disease status at allogeneic HCT, n (%)		
Acute myelogenous leukemia		17
CR1		12 (70)
CR2		3 (18)
No CR		2 (12)
Myelodysplastic syndrome		11
CR1		3 (27)
CR2		2 (18)
No CR/untreated		6 (55)
Chronic myelomonocytic leukemia		2
CR1		1 (50)
No CR/untreated		1 (50)
Reason to add decitabine to conditioning, n (%)		
No intensive consolidation		9 (30)
Delay of HCT >3 mo		2 (7)
Poor risk features		14 (46)
Upfront HCT		5 (17)



Cruijssen et al BBMT 2016

inductie van CD8+ T-cellen gericht
tegen tumor geassocieerde antigenen

Histon deacetylase remmers

- Panobinostat (PNB)
- Remt histon deacetylase in leukemiecellen
 - groei
 - differentiatie
 - apoptose
- Effect op GVL/GVHD
 - cytokine expressie
 - regulatoire T cellen

PANOBEST trial

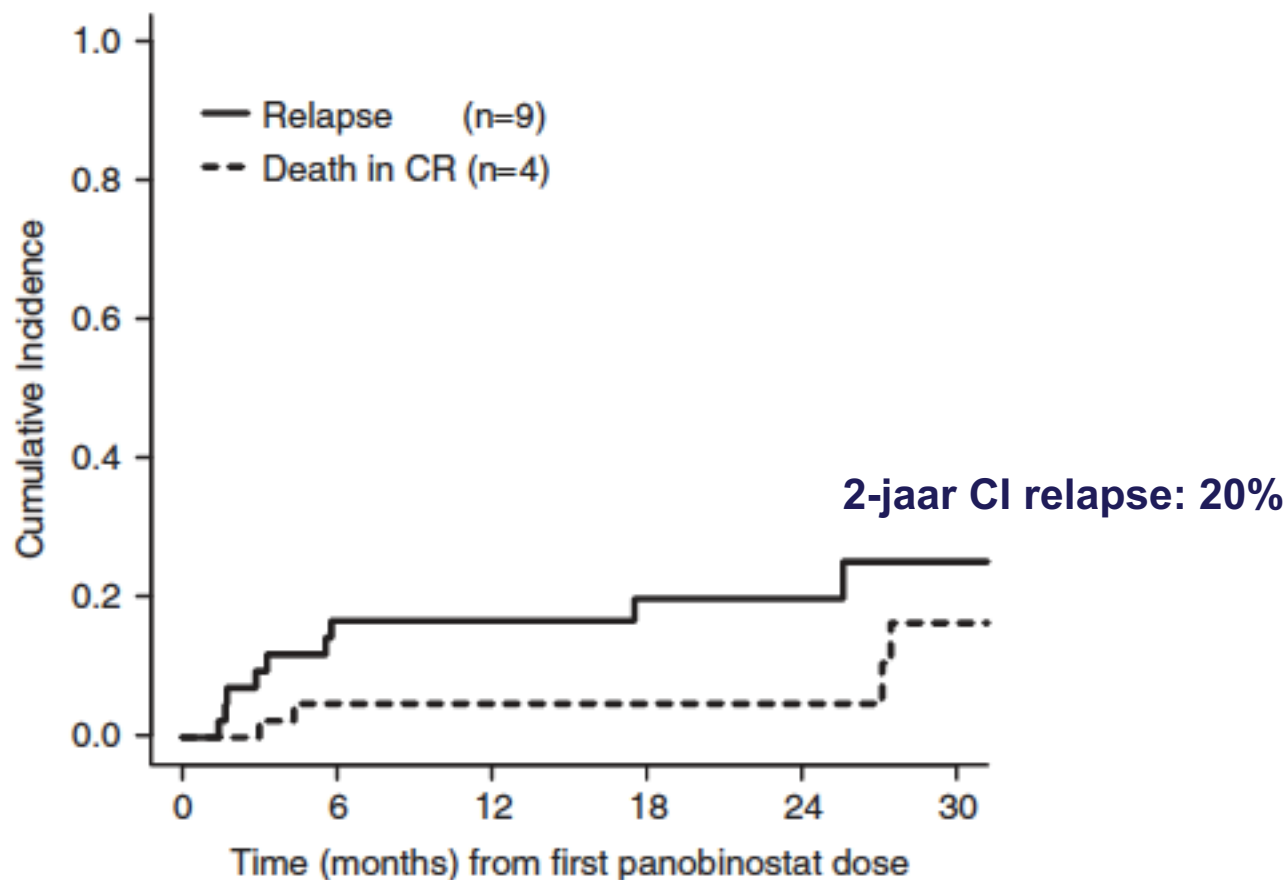
Bug et al.

Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial).

Leukemia 2017;31(11):2523-2525.

- Fase I/II studie
- Posttransplantatie PNB in hoog risico AML en MDS patiënten
- N = 42
- 67% actieve ziekte voorafgaande aan transplantatie
- PNB continue tot 1 jaar na alloSCT

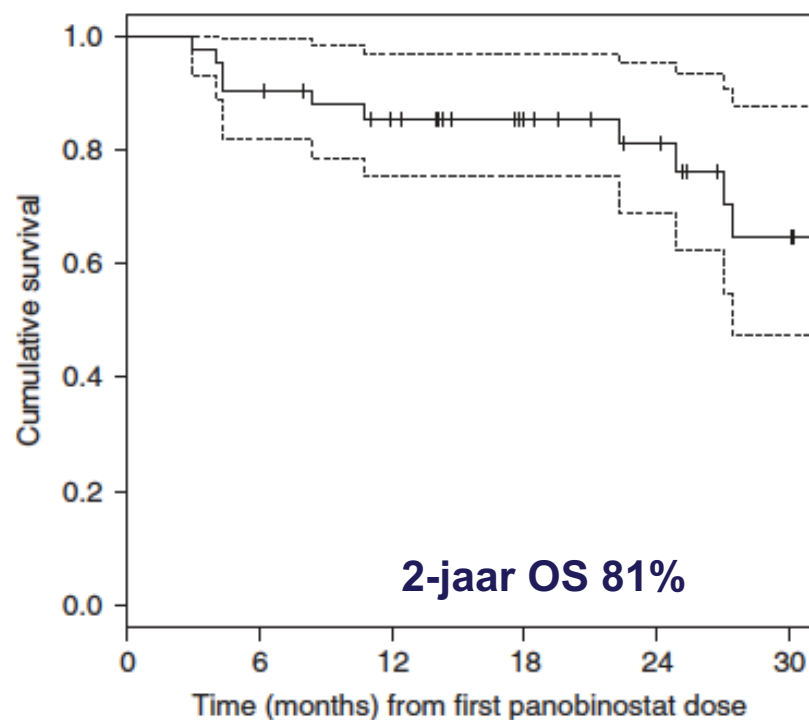
PANOBEST trial – CI van relapse



Bug et al Leukemia 2017

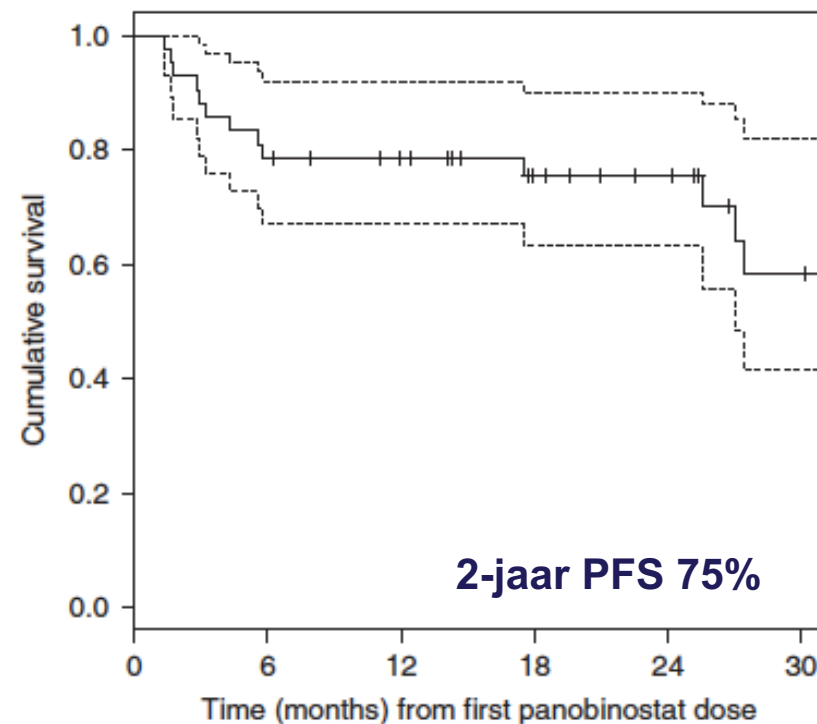
PANOBEST trial – OS en PFS

OS



Patients at risk 42 38 32 24 18 10

PFS



Patients at risk 42 33 29 22 17 9

Bug et al Leukemia 2017

HOVON 116

- Fase I/II feasibility studie in poor en very poor risk AML en hoog risico MDS patiënten van 18-70 jaar met een sibling of 10/10 HLA gematchte onverwante donor.
- Posttransplantatie epigenetische therapie gevolgd door DLI

HOVON 116

Epigenetische therapie:

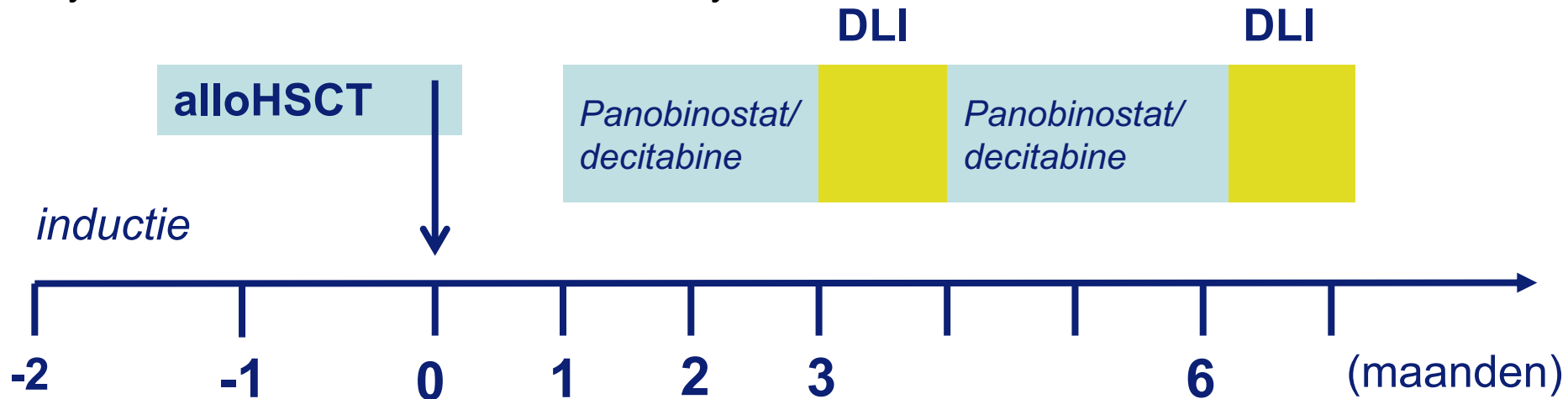
Panobinostat 20 mg (dag 1,4,8,11)

Decitabine 10-20 mg/m² (dag 1-3)

Cycli van 28 dagen

Conditionering:

Cyclofosfamide, Fludarabine, TBI 2 Gy



GVH-profylaxe

Cyclofosfamide (dag 3,4)

Ciclosporine (dag 5-70)

Donor lymfocyten infusie

Sib	1	3	10	x 10 ⁶ CD3/kg
-----	---	---	----	--------------------------

MUD	0.3	1.5	5	x 10 ⁶ CD3/kg
-----	-----	-----	---	--------------------------

HOVON 116 – fase 1

- Feasibility van posttransplantatie PNB en DCB
- Vraag: dose limiting toxiciteit (DLT's).
- Doel: <4 DLT's per 10 patiënten.
- Doseringen:
 1. PNB 20 mg p.o. alleen (4 dosis per cyclus van 28 dgn)
 2. PNB 20 mg (x4) / DCB 20 mg/m² (iv x3 per cyclus)
 3. PNB 20 mg (x4) / DCB 10 mg/m² (iv x3 per cyclus).

HOVON 116 – fase 1

Dosering	Aantal patiënten	DLT
1 PNB	2/13	-vertraagde recovery
2 PNB/DCB-20	4/12	-vertraagde recovery
3 PNB/DCB-10	1/11	-vertraagde recovery

PNB alleen en combinatie PNB/DCB-10 feasible

HOVON 116 – fase 2 en 3

- Feasibility van alloSCT gevolgd door posttransplantatie epigenetische therapie met PNB/DCB-10 (fase 2) of PNB alleen (fase 3) en DLI
- Vraag: welke patiënten komen aan de 1^e DLI toe < 115 dagen na alloSCT
- Doel: >55% van de patiënten
- Effectiviteit: OS, PFS, TRM, toxiciteit

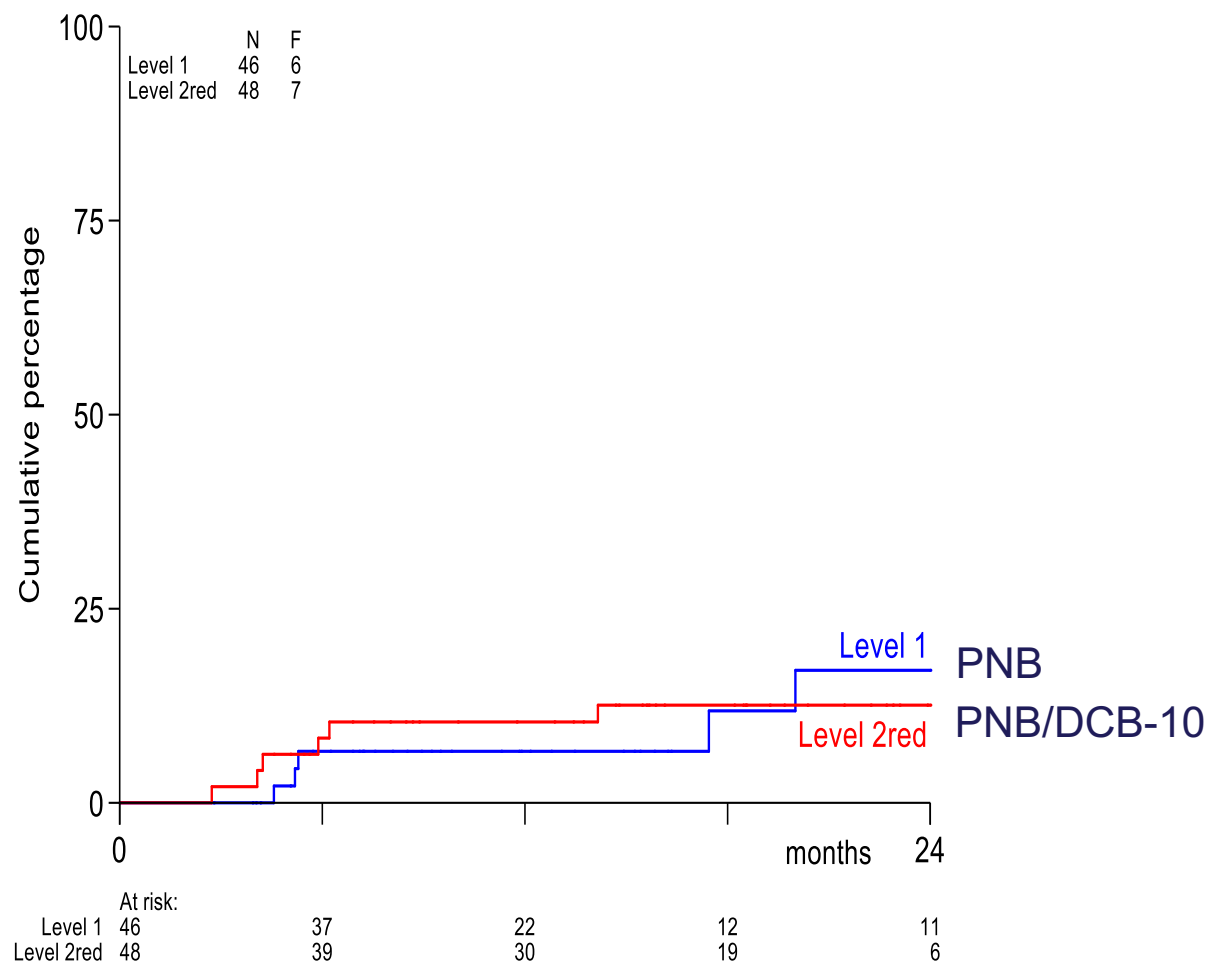
Totaal 140 patiënten geregistreerd.

HOVON 116 – primaire eindpunt

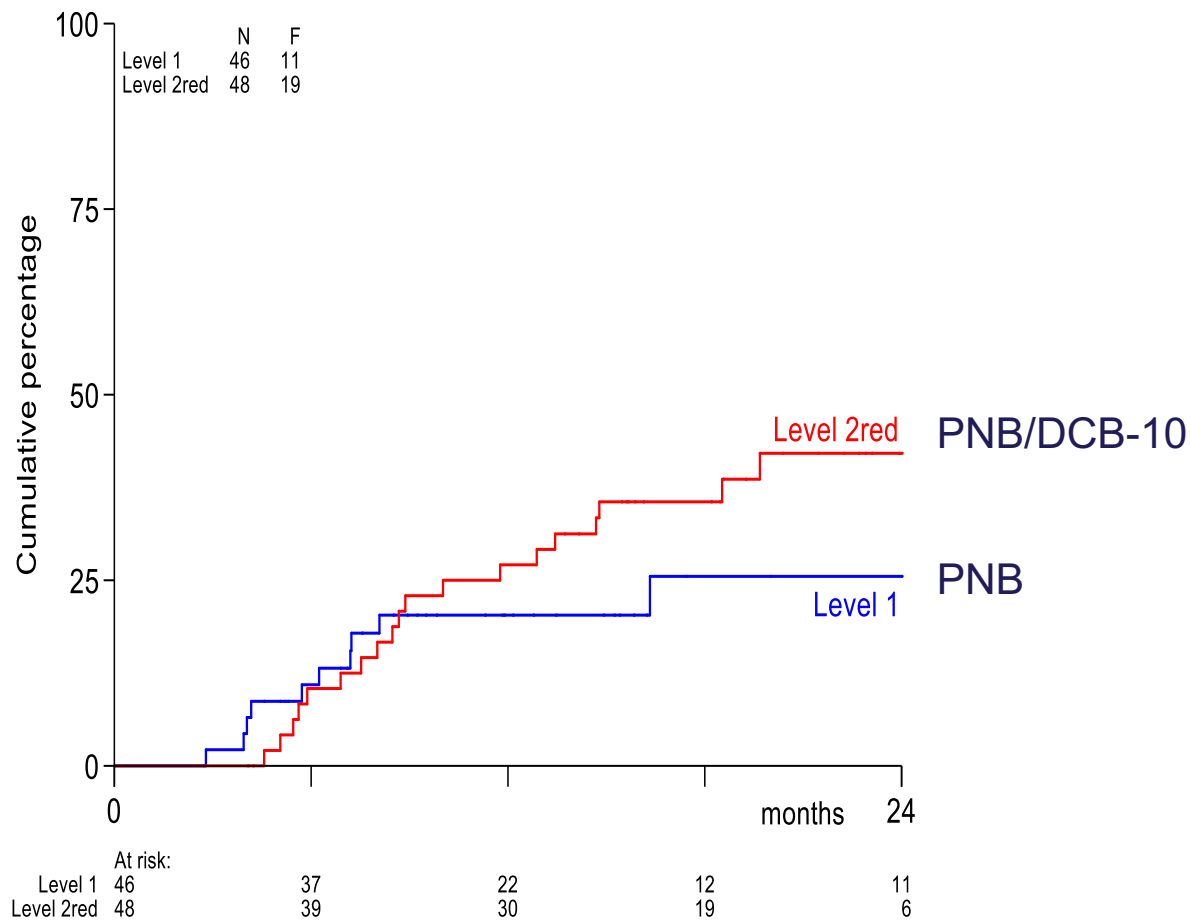
	PNB	PNB/DCB-20	PNB/DCB-10	Totaal
Allo	n=46	n=16	n=48	n=110
PNB/DCB	n=39	n=13	n=35	n=87
1e DLI	26	11	26	63 (57%)
2e DLI	18	4	18	40 (36%)
3e DLI	9	2	12	23 (21%)
primaire eindpunt:	24	10	26	60/110 (55%)

Failures: 1. Geen PNB/DCB 2. DLI na dag 115 3. geen DLI i.v.m. GVHD 4. toxiciteit overigens

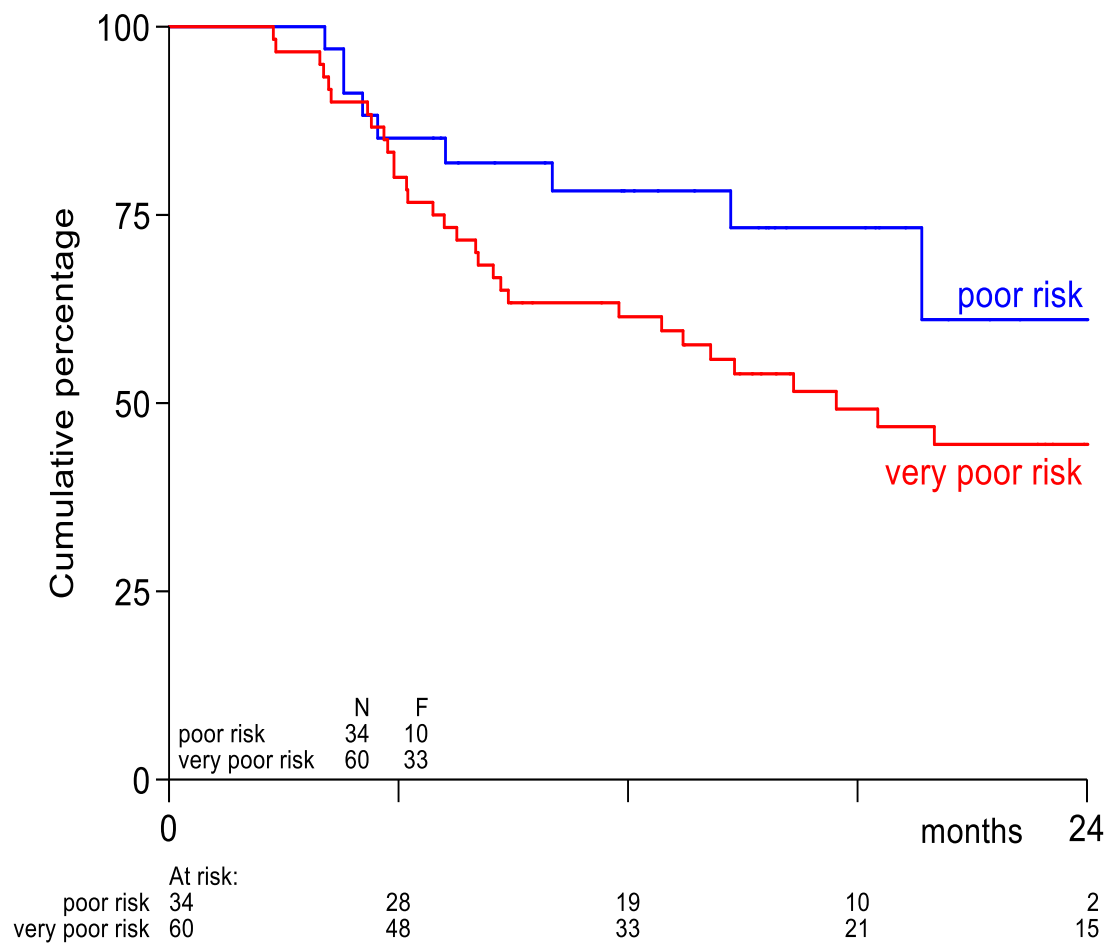
HOVON 116 – TRM



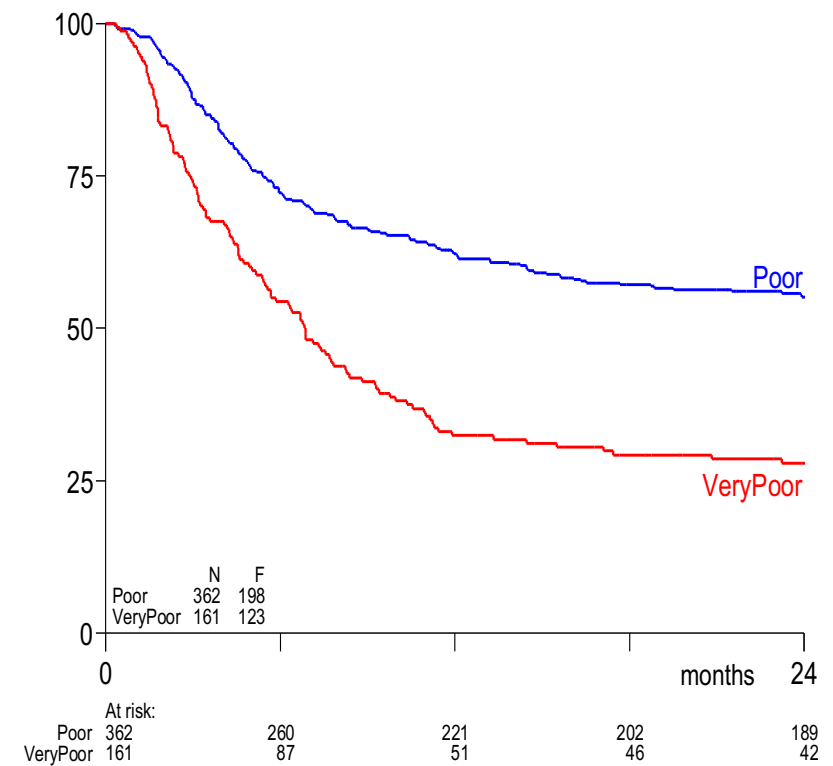
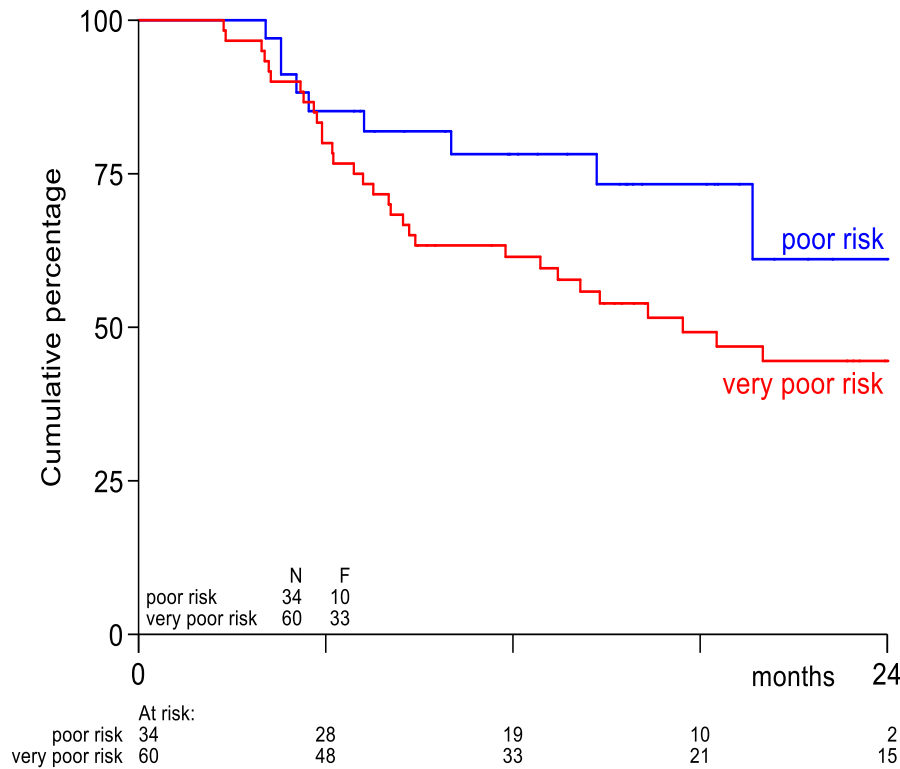
HOVON 116 – relapse



HOVON 116 – progressie vrije overleving



HOVON 116 vs. historisch cohort



HOVON 116 – conclusies

- Posttransplantatie epigenetische therapie met PNB of PNB/DCB in (very) poor risico AML en hoog risico MDS patiënten is haalbaar.
- 60/110 (55%) van de patiënten behandeld met PNB of PNB/DCB posttransplantatie heeft een DLI gekregen < 115 dagen na transplantatie.
- Reductie in relapse in patiënten met very poor risk AML t.o.v. historische controles.
- Zeer acceptabele non-relapse mortaliteit.
- Geen aanwijzingen voor synergistisch of additief effect van PNB en DCB op GVL posttransplantatie.

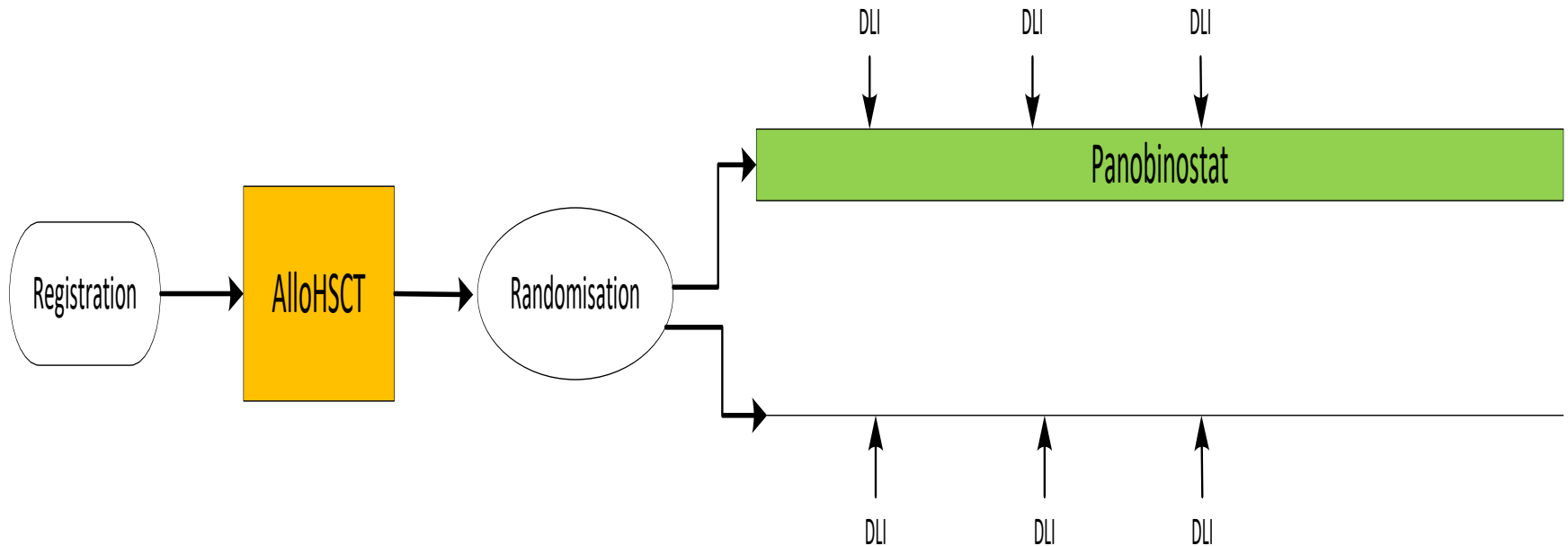
HOVON 145

European Intergroup Trial on panobinostat maintenance after HSCT for high-risk AML and MDS

A randomized, multicenter phase III study to assess the efficacy of panobinostat maintenance therapy vs. standard of care following allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk AML or MDS



HOVON 145



Conclusies

- Fase I/II studies laten zien dat epigenetische therapie rond alloSCT haalbaar is met acceptabele toxiciteit
- Suggestie reductie in relapse in patiënten met hoog risico AML t.o.v. historische controles.
- Resultaten van fase III studies nodig om plaats epigenetische therapie definitief te bepalen



13th DHC 2019

January 23-24-25
Papendal, Arnhem

HOVON • NVvH

Dutch Hematology Congress

