

27. Januar 2020

ASH 2019 – Teil I

Anfang Dezember 2019 kamen über 30.000 Hämatologen zum 61. Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) nach Orlando, USA, um sich über den aktuellen Stand und neue Entwicklungen im Bereich der malignen und nicht malignen Bluterkrankungen zu informieren. Über 3.000 Abstracts wurden präsentiert, die auf der ASH-Webseite (www.med4u.org/16382) abgerufen werden können. Mehr Kongressberichterstattung finden Sie online in unserer ASH-Infothek (www.med4u.org/16383). Der nächste ASH-Kongress findet vom 05.-08.12.2020 in San Diego, USA, statt.

MEDALIST: Langzeitanalyse zu Luspatercept bei anämischen MDS-Patienten

Wie die Phase-III-Studie MEDALIST (NCT02631070) zeigen konnte, reduziert Luspatercept gegenüber Placebo signifikant die Transfusionslast. Die Patienten hatten nach IPSS-R ein Very-low-, Low- oder Intermediate-risk myelodysplastisches Syndrom (MDS) mit Ringsideroblasten und benötigten regelmäßig Bluttransfusionen (RBC). 66 Patienten benötigten 2-4 Transfusionen, 64 erhielten 4-6 Transfusionen und 99 bekamen \geq 6 Transfusionen/8 Wochen.

Die Transfusionslast betrug in beiden Therapie-Armen median 5 RBC U/8 Wochen. Für Erythrozytenkonzentrat-abhängige Patienten mit Low-risk-MDS, die nicht für Erythropoese-stimulierende Medikamente geeignet oder refraktär sind, gibt es nur wenige Behandlungsoptionen. Luspatercept ist der erste Vertreter der Klasse zur Erythrozytenreifung, der TGF- β Superfamilien-Liganden binden kann, um damit fehlerhaftes Smad2/3-Signaling zu reduzieren und die letzte Stufe der Erythropoese zu verstärken.

Ansprechen mit dauerhaftem Benefit auch bei hoher Transfusionslast

31,4% (n=48) der Patienten, die Luspatercept bekamen (jedoch keiner des Placebo-Arms) blieben bis zum Daten-Cut-off am 07.01.2019 unter Therapie. Mediane Therapiedauer waren 50,9 Wochen in der Luspatercept-Gruppe vs. 24 Wochen in der Placebo-Gruppe. Die mediane Gesamtdauer eines klinischen Benefits lag bei 83,6 Wochen unter den Luspatercept-Respondern (n=97) vs. 26,8 Wochen unter Placebo (n=20). 12 der Luspatercept-Patienten benötigten nach der ersten Dosis bis Woche 48 bzw. bis zum Ende des Analysezeitraums keine Transfusionen mehr, 25% (n=3) von ihnen sprachen weiterhin an.

Unerwünschte Nebenwirkungen wie Fatigue, Diarrhoe, Asthenie oder Verwirrtheit traten früh auf (Zyklen 1-4) und waren hauptsächlich von Grad 1-2. Die Häufigkeit einer Transition in eine akute myeloische Leukämie war in beiden Gruppen ähnlich mit 3 bzw. einem Patienten.

(übers. v. ab)

r/r FL: Polatuzumab Vedotin + Obinutuzumab und Lenalidomid neue Therapieoption

Im Rahmen des ASH Kongresses wurden die Ergebnisse einer Phase-1b/2-Studie vorgestellt, die zeigen konnte, dass eine Dreifachkombination aus Polatuzumab Vedotin (Pola) + Obinutuzumab (G) und Lenalidomid (Len) eine neue Option bei Patienten mit einem rezidierten/refraktären Follikulären Lymphom (r/r FL) sein könnte. In einer 2016 publizierten Phase-1b/2-Studie konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Antikörper-Konjugat in Kombination mit G von Patienten mit einem r/r FL gut toleriert wird und Aktivität gegen die Tumorerkrankung zeigt.

Darüber hinaus konnte in einer Phase-II-Studie auch für die Zweifachkombination aus G und Len ein günstiges Wirksamkeits- und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei r/r FL-Patienten demonstriert werden. Die vorliegende Studie evaluierte deshalb, ob mit der Dreifachkombination aus Pola + G/Len das Antitumor-Ansprechen verbessert werden kann.

Die beim ASH präsentierte offene, multizentrische Studie schloss insgesamt 56 stark vorbehandelte r/r FL-Patienten ein (16 aus der ursprünglichen Dosisescalationsstudie und 40 aus der darauffolgenden Expansionsstudie). Die Patienten waren median 62 Jahre alt, 88% wiesen ein Ann-Arbor-Stadium III-IV auf, 55% hatten einen hohen FLIPI (FL International Prognostic Index) und 77% mehr als 2 Vortherapien. Mehr als die Hälfte (59%) der Patienten war refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und 71% refraktär gegenüber jeder Anti-CD20-Therapie.

Die Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit 6 Zyklen à 28 Tagen mit Pola/G/Len. Responder wurden in einer Erhaltungstherapie über 24 Monate mit G/Len weitergeführt. Primärer Endpunkt war eine komplette Remission (CR) am Ende der Induktionsphase. Das Ansprechen wurde von einem unabhängigen Review-Komitee unter Zuhilfenahme eines PET-CT beurteilt (entsprechend der modifizierten Lugano-2014-Kriterien).

In der primären Wirksamkeitspopulation (n=46) lag die objektive Ansprechrates bei 76% und die CR-Rate bei 63%. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass 60% der Patienten, die refraktär gegenüber ihrer letzten Vortherapie waren, eine CR erreichten. Nach 12 Monaten waren 83% der Patienten progressionsfrei – das mediane PFS war noch nicht erreicht.

55% der Patienten erfuhren schwere unerwünschte Wirkungen, davon 79% vom Grad 3/4. Am häufigsten waren Neutropenien, Thrombozytopenien, Infektionen und Anämien.

Monika Walter

CLL: Stellenwert der MRD nach chemotherapiefreier Behandlung mit Venetoclax + Obinutuzumab

Die minimale Resterkrankung (MRD) ist zwar ein etablierter Surrogatmarker für das klinische Outcome nach einer Chemoimmuntherapie, doch über den Aussagewert der MRD nach einer chemotherapiefreien Behandlung als Erstlinientherapie ist wenig bekannt. Bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wurden mit Venetoclax + Obinutuzumab (VenG) höhere MRD-Raten unterhalb der Nachweisgrenze festgestellt als mit Chlorambucil + Obinutuzumab (ClbG) (peripheres Blut: 75,5% vs. 35,2%, Knochenmark: 56,9% vs. 17,1%).

Eine detektierbare MRD wurde in peripherem Blut bei 19 Patienten unter VenG und bei 103 Patienten unter ClbG gefunden. Von diesen Patienten hatten 11 der VenG-Gruppe vs. 47 der ClbG-Gruppe eine intermediäre MRD mit $\geq 10^{-4}$ bis $< 10^{-2}$, und 8 vs. 56 Patienten eine hochpositive MRD von 10^{-2} .

Von den 19 Patienten mit detektierbarer MRD im VenG-Arm hatten 64,3% ein unmutiertes IGHV-Gen, 22,2% hatten eine TP53-Disruption und 17,6% einen komplexen Karyotyp.

Bei den Patienten ohne nachweisbare MRD in peripherem Blut war die Rate an Komplettansprechen unter VenG mit 55,8% höher als bei den 40,8% unter ClbG. Dies war assoziiert mit einem höheren Anteil einer Knochenmark-Clearance (74,8%); nur bei 4,9% der VenG-Patienten blieb die MRD im Knochenmark detektierbar.

Die Tiefe des MRD-Ansprechens, gemessen per Next Generation Sequencing, war stärker im VenG-Arm ($< 10^{-5}$: 67,6% vs. 19,9%, $< 10^{-6}$: 42,1% vs. 6,5%). Nicht nachweisbare MRD korrelierte in Landmarkanalysen nach 24 Monaten mit günstigen Raten des progressionsfreien Überlebens (PFS), das mediane PFS wurde in der Gruppe ohne nachweisbare MRD nicht erreicht.

Eine weitere Landmarkanalyse zeigte, dass sich eine nicht nachweisbare MRD in ein verbessertes PFS übersetzt – unabhängig vom klinischen Status des Ansprechens nach Therapieende. Wegen der hohen Übereinstimmung in peripherem Blut und Knochenmark bei VenG wäre eine Knochenmarkuntersuchung bei diesen Patienten möglicherweise verzichtbar, so die Autoren.

(übers. v. ab)

Fischer K et al. ASH 2019, Abstract 36

Studienergebnisse zu Venetoclax + Idasanutlin bei r/r AML

Ältere Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter myeloischer Leukämie (r/r AML), die nicht für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, haben begrenzte Therapiemöglichkeiten, und mit verfügbaren Therapien werden schlechte Ergebnisse erzielt. In einer laufenden, offenen Phase-1b-Studie wurden nun die Sicherheit, Verträglichkeit und die vorläufige Wirksamkeit von Venetoclax (Ven) + Cobimetinib (Arm A) und Ven + Idasanutlin (Idasa) (Arm B) untersucht. Erste Analysen der Arm-B-Kohorte (n=49) ergaben ein tolerierbares Sicherheitsprofil für Ven + Idasa.

Im Folgenden werden aktuelle Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse von Arm B aufgezeigt: In die Studie wurden ältere Patienten (≥ 60 Jahre) mit r/r AML oder sekundärer AML, die bereits zuvor gegen eine hämatologische Erkrankung behandelt worden waren, nicht jedoch gegen AML, und die nicht für eine zytotoxische Therapie oder allogene Stammzelltransplantation geeignet waren, eingeschlossen (refraktäre AML: 57%, rezidierte AML: 33%, sekundäre, zuvor unbehandelte AML: 10%). Sie erhielten täglich Ven (400 mg oder 600 mg p.o.) + Idasa an den Tagen 1-5 (150 mg, 200 mg oder 400 mg p.o.) in 28-Tage-Zyklen.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AEs) waren Diarrhoe (90%) und Übelkeit (78%); die häufigsten AEs Grad ≥ 3 waren fieberhafte Neutropenie (45%), Neutropenie (27%) und Thrombozytopenie (25%). Ein Abbruch der Therapie unter Ven und Idasa wurde bei 18% bzw. 20% beobachtet, am häufigsten aufgrund von Infektionen. Die 30- und 60-Tage-Sterblichkeitsraten betragen 6% bzw. 17%. Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen den beiden Wirkstoffen festgestellt. Die antileukämische Ansprechrate (CR, CR mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozytenzahl (CRp), CR mit einer nicht kompletten Verbesserung des Blutbilds (CRi), die partielle Ansprechrate (PR) und der morphologische leukämiefreie Status (MLFS)) lag in allen Dosierungen bei 41%. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei allen Patienten sowie in den Kohorten mit 600 mg Ven 4,4 bzw. 5,7 Monate mit einem medianen Follow-up von 3,4 Monaten.

Die chemotherapiefreie Kombination Ven + Idasa zeigte vielversprechende Ergebnisse bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Menschen mit r/r AML, die für eine zytotoxische Chemotherapie nicht in Frage kommen. Die Auswertung der Kombination Ven + Idasa erfolgt gegenwärtig noch, und anschließend wird eine Dosiserhöhung durchgeführt.

(übers. v. ah)