

Liposomale Dual-Drug-Formulierung CPX-351 als Option für intensiv behandelbare erwachsene Patienten mit t-AML und AML MRC

Die Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) kann v.a. bei älteren Patienten eine Herausforderung sein. Eine liposomale Formulierung in einer fixen synergistisch wirkenden Kombination von Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351) ist bislang die einzige Therapie, bei der bei älteren erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem Behandlungsstandard 7+3 (Cytarabin und Daunorubicin) nachgewiesen wurde.

Die Zulassungsstudie hatte mit 9,56 Monaten vs. 5,95 Monaten ein signifikant verbessertes OS unter CPX-351 vs. dem 7+3-Schema ergeben. Das Mortalitätsrisiko verringerte sich bei Patienten unter CPX-351 um 31%. Darüber hinaus verbesserten sich die 12- und 24-Monats-Überlebensraten: Die OS-Raten betragen nach 12 Monaten 41,5% (CPX-351) vs. 27,6% (7+3-Schema) und nach 24 Monaten 31,1% vs. 12,3%. Ein komplettes Ansprechen erreichten 37% (CPX-351) vs. 26% (7+3). Auch die 60-Tages-Mortalität aufgrund persistierender/progressiver Leukämie war unter CPX-351 vs. 7+3 niedriger. Das Sicherheitsprofil war in beiden Studienarmen vergleichbar. Mehr Patienten, die mit CPX-351 behandelt wurden, konnten einer notwendigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zugeführt werden (34% vs. 25%).

Wirkmechanismus

CPX-351 ist eine liposomale Formulierung, die Daunorubicin und Cytarabin in einem festen molaren Verhältnis von 1:5 in Leukämieblasten liefert. Die erste liposomale Dual-Drug-Formulierung führt durch eine optimierte Verabreichung und die synergistische Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe zu einer deutlich verbesserten Wirksamkeit der Einzelsubstanzen. Das synergistische molare Verhältnis bleibt für einen längeren Zeitraum erhalten (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung). CPX-351 akkumuliert im Knochenmark, persistiert dort in hoher Konzentration und wird bevorzugt von Leukämie-zellen vs. normalen Knochenmarkzellen aufgenommen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat aufgrund des Überlebensvorteils einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. In weiteren laufenden Studien werden u.a. das Outcome nach allogener Stammzelltransplantation, die Tiefe der Remission unter CPX-351 sowie die Rolle von CPX-351 außerhalb von t-AML/AML-MRC untersucht.

(ah)

Quelle: Industriesymposium „Innovative Therapie in der Hochrisiko-AML“, DGHO, 12.10.2019, Berlin; Veranstalter:
JAZZ Pharmaceuticals