

02. Dezember 2018

---

## TELESTO: Eisenchelation mit Deferasirox verlängert EFS bei MDS-Patienten mit geringerem Risiko und Eisenüberladung

**Viele Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), die ein niedrigeres Progressionsrisiko (low/int-1) aufweisen, benötigen regelmäßig Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten. Diese gleichen zwar den Mangel an Erythrozyten aus, führen jedoch zu einer Eisenüberladung, die die Organfunktion der Patienten überlastet und mit einem verkürzten Überleben assoziiert ist. Nun konnte erstmals in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine Therapie mit dem Eisenchelator Deferasirox (Exjade®) im Vergleich zu Placebo bei betroffenen Patienten zu einer Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS) führt. Dr. Emanuele Angelucci, Genua, Italien, stellte die mit großer Spannung erwarteten neuen Daten im Rahmen einer Oral Presentation auf dem ASH-Kongress vor.**

Die meisten MDS-Patienten mit niedrigerem (low/int-1) Risiko benötigen aufgrund einer gestörten Hämatopoese regelmäßig Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, die allerdings – Kehrseite der Medaille – im Laufe der Erkrankungszeit zu einer Eisenüberladung führen. Diese beeinträchtigt die Organfunktion der Patienten und trägt zu einem verkürzten Überleben bei. Obwohl die Fachliteratur deutliche Hinweise liefert – etwa aus retrospektiven Analysen und Registerstudien –, dass MDS-Patienten mit Eisenüberladung von einer Therapie mit Eisenchelatoren profitieren, fehlte bisher eine prospektive, kontrollierte Studie, die den Einfluss einer Eisenchelation auf Überlebensparameter von MDS-Patienten mit low/int-1-Risiko untersuchte.

Beim ASH-Meeting stellte Dr. Emanuele Angelucci, Genua, Italien, die Daten der Studie TELESTO vor, der ersten randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie, in der das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Sicherheit des Eisenchelators Deferasirox im Vergleich zu Placebo bei in MDS-Patienten mit low/int-1-Risiko und transfusionsbedingter Eisenüberladung evaluiert wurde. Wie Angelucci berichtete, war die Studie ursprünglich als Phase-III-Studie mit 630 eingeschlossenen Patienten geplant, wurde dann aber wegen schlechter Rekrutierung in eine Phase-II-Studie mit 210 eingeschlossenen Patienten umgewandelt. Aus diesem Grund erlaube das Studiendesign keine statistischen Vergleiche, betonte der italienische Hämatologe. Die Analyse der erhaltenen Daten erfolge deshalb explorativ, die angegebenen p-Werte seien nominal.

Im Rahmen der Studie erhielten 225 transfusionsbedürftige Patienten mit MDS (72,4% int-1, die übrigen low risk) nach 2:1 Randomisierung entweder Deferasirox (n=149) oder Placebo (n=76). Primärer Studienendpunkt war das EFS, das anhand eines gemischten primären Endpunkts bestimmt wurde, in den Todesfälle und nicht-tödliche Ereignisse durch kardiale und Leberfunktionsstörungen ebenso eingingen wie Transformationen zur AML. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit. Die Patientencharakteristika in beiden Gruppen waren ausgewogen, allerdings waren in der Deferasirox-Gruppe mehr ältere Patienten ab 75 Jahren (25,5%) als in der Vergleichsgruppe (17,1%).

Die mediane Behandlungszeit war unter Deferasirox um 217 Tage länger als unter Placebo (587,5 vs. 370,5 Tage); 43,9% der Deferasirox- und 25,0% der PBO-Patienten erhielten eine Behandlung für  $\geq 2$  Jahre. Das mediane EFS war unter dem Eisenchelator um 349 Tage (1.440 Tage; 95%-KI: 1.167-1.559) länger als unter Placebo (1.091 Tage; 95%-KI: 820-1.348), entsprechend einem um 36,4% reduzierten Risiko, ein Ereignis zu erleiden (HR=0,636; 95%-KI: 0,42-0,96); p=0,015). Das geschätzte 3-Jahres-EFS betrug 61,5% (95%-KI: 52,2-

69,6) unter Deferasirox gegenüber 47,3% (95%-KI: 31,8-61,3) unter Placebo. Der EFS-Vorteil betraf alle untersuchten Patientensubgruppen, berichtete Angelucci. Zudem zeigte sich in der Deferasirox-Gruppe ein Trend hin zu einem längeren medianen Gesamtüberleben (1.907 Tage vs. 1.509 Tage unter Placebo;  $p=0,2$ ). „Das mediane Überleben war unter Defrasirox um 398 Tage verlängert“, so Angelucci. Die Robustheit der Daten wurde durch verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 15\%$  in jedem Arm) waren Durchfall, Pyrexie, Infektionen der oberen Atemwege, Husten und ein erhöhter Blutkreatininspiegel. Wurden die unterschiedlichen Expositionszeiten berücksichtigt, waren die Raten an Nebenwirkungen unter Deferasirox gegenüber Placebo vergleichbar (für Diarrhoe 24,7 vs. 23,9%, für Pyrexie 21,8 vs. 18,7%, für Infektionen der oberen Atemwege 16,7 vs. 22,7%, für Husten 12,6 vs. 11,3%), doch traten unter der Therapie mit dem Eisenchelator höhere Serum-Kreatininwerte auf (15,9 vs. 0,9%). Die am häufigsten ( $\geq 5\%$  in jedem Arm) berichteten schweren Nebenwirkungen waren Anämie, Pyrexie, Thrombozytopenie und Lungenentzündung, die (bereinigt um die unterschiedliche Expositionszeit) in beiden Armen vergleichbar häufig auftraten.

Angeluccis Fazit: „TELESTO ist die erste prospektive, randomisierte Studie bei MDS-Patienten mit low/int-1-Risiko mit Eisenüberladung, die zeigt, dass die Behandlung mit Deferasirox zu einem längeren EFS im Vergleich zu Placebo führt.“ Das Sicherheitsprofil von Deferasirox entsprach den Erwartungen und war konsistent mit früheren Untersuchungen. Die Expositionszeit-adjustierten Nebenwirkungen waren bis auf den Serum-Kreatininwert in beiden Armen vergleichbar und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Diese Ergebnisse unterstützen nach Ansicht von Angelucci die Verwendung von Deferasirox bei transfusionsbedürftigen MDS-Patienten mit low/int-1-Risiko und Eisenüberladung.

CS

Quelle: ASH 2018

#### Literatur:

(1) Angelucci E et al. Safety and Efficacy, Including Event-Free Survival, of Deferasirox Versus Placebo in Iron-Overloaded Patients with Low- and Int-1-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Outcomes from the Randomized, Double-Blind Telesto Study. Oral Presentation im Rahmen der 60. Jahrestagung der American Society of Clinical Hematology (ASH) 2018, 1. Dezember 2018; Abstract 234