

ASH 2020: Akute myeloische Leukämie und Myelodysplastisches Syndrom

Der 62. Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) wurde aufgrund der Covid-19-Pandemie vom 08. bis 11. Dezember 2020 virtuell durchgeführt. Im Nachgang diskutierten ausgewiesene deutsche Experten, moderiert von Prof. Dr. med. Martin Dreyling, München, wichtige Studiendaten in kompakter Form im Rahmen des virtuellen Münchener Fachpresse-Workshops.

Magrolimab und Azacitidin für unfitte AML Patienten

Für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, konnte in der VIALE-E-Studie die Kombination aus Azacitidin und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Azacitidin-Therapie gezeigt werden (1). Eine Hochrisikogruppe stellten hier insbesondere Patienten mit TP53-Mutation dar, die unter der Kombination Azacitidin plus Venetoclax niedrigere Remissionsraten erreichten, erläuterte PD Dr. Schroeder.

Anlässlich des ASH 2020 wurden in diesem Zusammenhang neue Daten zu Azacitidin in Kombination mit dem anti-CD47 Antikörper Magrolimab als Erstlinientherapie für unfitte AML-Patienten vorgestellt (2). Magrolimab ist ein monoklonaler Antikörper und führt durch Bindung des anti-phagozytären Checkpointmoleküls CD47 zu einer Reaktivierung der Phagozytose von Tumorzellen durch Makrophagen. „Der Blick in die Patientencharakteristik der Studie zeigt, dass überwiegend ältere Patienten mit ungünstiger Zytogenetik eingeschlossen wurden, darunter 73 % mit einer TP53-Mutation“, informierte Schroeder. Die Phase-Ib Studie beobachtete hohe Ansprechraten (ORR 63 %) sowie Remissionsraten (CR 42 %), die sich auch über die Subgruppe mit TP53-Mutation (ORR 69 % und CR 45 %) erstreckten. Auch die vorläufige Auswertung des medianen Gesamtüberlebens zeigte vielversprechende Ergebnisse für Patienten mit (12,9 Monate) und ohne TP53-Mutation (18,9 Monate). „Dabei war die Therapie gut verträglich und zeigte ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die Kombination Azacitidin und Venetoclax. Eine Besonderheit von Magrolimab stellt zwar die ‚On-Target‘-Anämie durch Bindung an CD47-positive Erythrozyten dar, jedoch war auch diese in der Mehrzahl der Fälle nur vorübergehend“, so Schroeder. „Insgesamt ist die Kombinationstherapie aus Magrolimab und Azacitidin ein vielversprechender Ansatz, insbesondere für Hochrisikopatienten mit TP53-Mutation, und wir erwarten daher mit Spannung die Ergebnisse einer zukünftigen Phase-III-Studie.“

Zweite Induktion bei gutem Ansprechen? Die DaunoDouble-Studie

Bei gutem Allgemeinzustand wird bei AML-Patienten aus Tradition häufig eine doppelte Induktionstherapie bestehend aus zwei aufeinanderfolgenden Zyklen Cytarabin plus einem Anthrazyklin durchgeführt, allerdings ist der Nutzen einer zweiten Induktion bei Patienten mit initial gutem Ansprechen nicht ausreichend untersucht. In der beim ASH vorgestellten DaunoDouble-Studie erhielten Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nach initialer Induktionstherapie an Tag 15 einen Blastenanteil unter 5 % aufwiesen, entweder einen erneuten Zyklus aus Cytarabin plus Daunorubicin oder keine weitere Induktion (3). „Die Interimsanalyse der Studie zeigte eine um lediglich 3 % geringere Rate an kompletten Remissionen in der Gruppe mit doppelter Induktionstherapie. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit frühem Ansprechen eine zweite Induktion nicht erforderlich zu sein scheint“, schlussfolgerte Schroeder.

QUAZAR AML-001: Azacitidin-Dosiseskalation in der Rezidivsituation

Auch für Patienten mit rezidivierender AML gibt es neue Erkenntnisse. Hierzu stellte Schroeder die neuesten Ergebnisse der QUAZAR AML-001-Studie vor, in der die Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin (CC-486) bei AML-Patienten im ersten Rezidiv untersucht wurde (4). Nach initialer erfolgreicher Induktion erhielten Patienten entweder eine zweiwöchige orale Erhaltungstherapie mit Azacitidin (AZA) oder ein Placebo, mit optional folgender Dosiseskalation im Falle eines Rezidivs mit 5-15 % Blastenanteil. Die dreiwöchige Dosiseskalation mit Azacitidin zeigte eine nicht-signifikante Verlängerung des medianen Überlebens (HR 0,66; $p = 0,073$) und bewirkte bei 23 % der AZA-vorbehandelten Patienten und auch bei 11% der Patienten in der Placebogruppe eine erneute Remission. „Für den klinischen Alltag bedeutet das, dass die Dosiseskalation insbesondere bei langsamen Blastenanstieg eine Therapieoption sein kann“, fasste Schroeder zusammen. „Darüber hinaus belegte eine parallel durchgeführte Untersuchung keinen Unterschied in der Lebensqualität zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.“ (5)

Neues zum EPO-refraktären MDS

Außerdem präsentierte Schroeder neue Studienergebnisse zu den myelodysplastischen Syndromen (MDS). Die Standardtherapie der MDS besteht traditionell in der Erythropoese-Stimulation, allerdings sprechen insbesondere Patienten mit hohem Erythropoetin-(EPO)-Spiegel und vermehrtem Transfusionsbedarf nur schlecht auf die Therapie an. Ein neuer Ansatz ist hier das Fusionsprotein Luspatercept, welches durch Bindung von Liganden der TGF- β -Familie die SMAD2/3-vermittelte Hemmung der Erythropoese aufhebt (6). Die Phase-III-Studie MEDALIST untersuchte die Wirksamkeit von Luspatercept bei 229 Patienten mit refraktärem MDS oder niedriger Wahrscheinlichkeit auf Therapieansprechen (7). Als primärer und sekundärer Endpunkt wurde die Transfusionsfreiheit über acht Wochen innerhalb eines 24- bzw. 48-wöchigen Beobachtungszeitraum festgelegt. Luspatercept führte bei 38 % der Patienten zu einer länger als acht Wochen andauernden Unabhängigkeit von Transfusionen, während dies in der Placebogruppe nur bei 13 % gelang ($p < 0,0001$). „Die geringere Anzahl an Transfusionen hatte allerdings keinen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten: Obwohl diese zu Beginn der Studie eine im Vergleich zu anderen onkologischen Patienten deutlich reduzierte Lebensqualität aufwiesen, konnte sie im Luspatercept-Arm nicht klinisch relevant verbessert werden. Mögliche Gründe könnten hier die nur geringe Hb-Elevation sowie die nur kurz anhaltende Transfusionsfreiheit in der Studie sein“, resümierte Schroeder (8).

Ein weiteres innovatives Konzept in der Behandlung von MDS-Patienten mit geringem Ansprechen auf Erythropoetin stellt der „First-in-Class“-Telomerase-Inhibitor Imetelstat dar, welcher sich die erhöhte Telomerase-Aktivität beim MDS zunutze macht. Die laufende Phase-II/III-Studie IMerge untersucht den Effekt von Imetelstat auf die Transfusionsbedürftigkeit, wozu beim ASH neue Daten der Phase-II präsentiert wurden (9). „Unter Imetelstat zeigten 48 % der Patienten eine mehr als achtwöchige Transfusionsfreiheit mit einer medianen Dauer von 20 Monaten und fast ein Drittel der Patienten war sogar über ein Jahr transfusionsfrei. Dabei war die Substanz relativ gut verträglich, es traten vor allem reversible Thrombo- und Neutropenien auf. Interessanterweise wurde auch bei einigen Patienten eine Remission beobachtet, was eine krankheitsmodifizierende Aktivität der Substanz suggeriert.“, erläuterte Schroeder. „Insgesamt sind das vielversprechende Daten und wir sind gespannt auf die Ergebnisse des Phase-III-Teils der Studie, in dem die Effektivität von Imetelstat Placebo-kontrolliert untersucht werden wird.“

Pevonedistat für MDS-Patienten mit hohem Risiko

Schließlich stellte Schroeder auch neue Daten für das MDS mit höherem Risiko vor (IPSS-R risk > 3). Die randomisierte globale multizentrische Phase-II-Studie NCT02610777 untersuchte die Kombination Pevonedistat plus Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin-Monotherapie bei 67 Hochrisiko-MDS-Patienten, sowie CML- und AML-Patienten (10). Pevonedistat inhibiert das NEDD8-aktivierende Enzym und führt über eine Unterbrechung des Zellzyklus zur Apoptose der Tumorzellen. Der initiale primäre Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben (EFS), allerdings wurde sie im Verlauf auch für die Untersuchung des Gesamtüberlebens (OS) gepowert. Die Kombination Pevonedistat plus Azacitidin zeigte ein signifikant überlegenes EFS (20,2 vs. 14,8 Monate, $p = 0,045$) über alle Patientengruppen und konnte insbesondere bei Hochrisiko-MDS-Patienten überzeugen ($n=26$; HR 0,47; 95 % KI: 0,19 - 1,18). „Aufgrund der geringen Fallzahl zeigte sich kein signifikanter

Unterschied im Gesamtüberleben. Dennoch ist die Studie ein positives Signal, insbesondere da auch ein höheres und deutlich länger anhaltendes Ansprechen unter der Pevonedistat-haltigen Therapie beobachtet wurde. Gleichzeitig zeigten sich eine geringere Rate therapiebedingter Nebenwirkungen und eine vermehrte Unabhängigkeit von Transfusionen unter Pevonedistat. „Daher wäre eine Re-Evaluation der Studie mit einer größeren Fallzahl sicherlich interessant“, schlussfolgerte Schroeder.

Gemeinsame Sponsoren

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Celgene GmbH ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Novartis Pharma GmbH

Eva Ortner

Quelle: Virtueller Münchener Fachpresse-Workshop der POMME-med GmbH und der DP-Medsystems AG am 16. Dezember 2020

Literatur:

- (1) DiNardo CD et al., *Blood* 2019; 133 (1): 7-17
- (2) Sallman DA et al., *ASH 2020*, abstract #330
- (3) Röllig C et al., *ASH 2020*, abstract #458
- (4) Dohner H et al., *J Clin Oncol* 2020; 38: 7513
- (5) Roboz GJ et al., *ASH 2020*, abstract #214
- (6) Paulson R, *Nat Med* 2014, 20, 334-335
- (7) Fenaux P et al., *N Engl J Med* 2020; 382:140-51
- (8) Oliva EN et al., *ASH 2020*, abstract #1611
- (9) Platzbecker U et al., *ASH 2020*, abstract #658
- (10) Malcovati L et al., *Blood* 2020; 136(2): 157-170.