

31. Juli 2019

Kongress-Nachlese EHA 2019: BELIEVE- und JAKARTA-2-Studie

Daten der Phase-III-Studie BELIEVE untermauern das Potenzial von Luspatercept bei erwachsenen transfusionsabhängigen β -Thalassämie-Patienten. Ergebnisse einer Re-Analyse der Phase-II-Studie JAKARTA-2 bestätigen Fedratinib als vielversprechende potenzielle neue Therapieoption bei Patienten mit Myelofibrose.

Anlässlich des 24. Kongresses der European Hematology Association (EHA), der vom 13. bis zum 16. Juni 2019 in Amsterdam stattfand, kamen über 12.000 Teilnehmer zusammen, um sich über die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Hämatologie zu informieren. Präsentiert wurden auf dem EHA unter anderem neue Daten zu den Celgene-Prüfpräparaten Luspatercept als mögliche Behandlungsoption bei β -Thalassämie sowie Fedratinib bei Myelofibrose. Sowohl Luspatercept als auch Fedratinib sind aktuell nicht zugelassen. Für Luspatercept wurde bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine biologics license application (BLA) gestellt und im April 2019 ein Zulassungsantrag bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht. Für Fedratinib hat die FDA die Eilprüfung als new drug application (NDA) zugesichert. Die am EHA vorgestellten Studienergebnisse bestätigen noch einmal die Bedeutung dieser beiden Substanzen für Patienten mit β -Thalassämie und Myelofibrose.

Phase-III-Studie BELIEVE: Neue Daten zum Effekt von Luspatercept auf das fetale Hämoglobin bei transfusionsabhängigen Patienten mit β -Thalassämie

Die β -Thalassämie beruht auf einer angeborenen gestörten Bildung der β -Globin-Ketten des Hämoglobins, die zu einer ineffektiven Erythropoese führt (1). In der Folge leiden die Patienten an einer chronischen Anämie und sind häufig lebenslang transfusionsbedürftig (2). Das fetale Hämoglobin (HbF) zu erhöhen, stellt eine Behandlungsstrategie bei β -Thalassämie dar (1). Luspatercept ist ein first-in-class Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA; englisch: EMA^a). Luspatercept fungiert als TGF- β -Ligandenfalle und fördert die Reifungsphase der Erythropoese (3-6). In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie BELIEVE wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept – subkutan alle 21 Tage über mindestens 48 Wochen – + beste supportive Behandlung (BSC^b) vs. Placebo + BSC^b bei erwachsenen transfusionsabhängigen β -Thalassämie-Patienten (n=336) geprüft (7). Dabei führte Luspatercept + BSC zu einer signifikanten Verringerung der Transfusionslast, definiert als mindestens 33%ige Reduktion gegenüber Studienbeginn in den Wochen 13-24, gegenüber Placebo + BSC ($p < 0,0001$) (7).

Auf dem diesjährigen EHA-Kongress wurden nun Ergebnisse der BELIEVE-Studie zum Effekt des ERA auf das HbF vorgestellt (Abstract #S143) (8). Diese zeigen, dass der Einfluss von Luspatercept auf das HbF früh einsetzte: So war das HbF bei der Patientengruppe, die mit Luspatercept behandelt wurde, im Mittel bereits an Tag 1 von Zyklus 2 um das 1,2-Fache erhöht. Gegen Ende der Evaluationsperiode an Tag 1 von Zyklus 16 war das mittlere HbF-Level im Luspatercept-Arm um das 2,5-Fache angestiegen, während das mittlere HbF in der Placebogruppe gegenüber Studienbeginn relativ unverändert blieb (0,9-1,2-facher Anstieg im Vergleich zu Studienbeginn) (8).

Unter den Ansprechern, definiert als Patienten, deren Transfusionslast um mindestens 33% über ein beliebiges 12-Wochen-Intervall abnahm, wurde im Vergleich zu den Nicht-Ansprechern ein höherer mittlerer Anstieg des HbF-Levels beobachtet (Tag 1 von Zyklus 5: 2,1 vs. 1,8; $p < 0,024$; Tag 1 von Zyklus 16: 2,7 vs. 2,1; $p = 0,012$). Für mit Luspatercept behandelte Patienten, die zu Studienbeginn einen normalen HbF-Wert ($\leq 1\%$) aufwiesen, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Ansprecher und Nicht-Ansprecher – anders bei Patienten, die zu Studienbeginn einen HbF-Wert $> 1\%$ hatten. In dieser Gruppe zeigten die Ansprecher im Vergleich zu den

Nicht-Ansprechern eine größere Erhöhung (2,8-fach vs. 2-fach; $p = 0,009$) (8). Wie die neuen Daten der Phase-III-Studie BELIEVE somit zeigen, führte Luspatercept sowohl bei Ansprechern als auch bei Nicht-Ansprechern zu einem Anstieg des HbF-Levels, der bereits kurz nach Behandlungsbeginn einsetzte und über die gesamte Behandlungsdauer anhielt (8).

Phase-II-Studie JAKARTA-2: Daten der Re-Analyse bestätigen die Wirksamkeit des Prüfpräparats Fedratinib bei vortherapierten Patienten mit Myelofibrose

Die Myelofibrose gehört zur Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien (9). Ursache ist bei den meisten Betroffenen eine Dysregulation des intrazellulären Signalwegs der Januskinase 2 (JAK2). Kennzeichnend für die Erkrankung sind eine fortschreitende Knochenmarkfibrose, Splenomegalie und Zytopenien. Des Weiteren leiden die Patienten unter zum Teil sehr belastenden konstitutionellen Symptomen wie Erschöpfung, Gewichtsverlust, Juckreiz und Nachtschweiß (9, 10).

Die einzige potenziell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Als einzige medikamentöse Therapie ist bisher Ruxolitinib zugelassen (9). Nach Versagen einer Ruxolitinib-Therapie gibt es für die Patienten aktuell nur sehr wenige krankheitsspezifische Therapieansätze. Entsprechend groß ist die medizinische Notwendigkeit für neue Therapieoptionen (11).

Die JAKARTA-2-Studie prüfte den JAK2-Inhibitor Fedratinib als mögliche neue Behandlungsoption für Myelofibrose-Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko nach Versagen oder Unverträglichkeit von Ruxolitinib (10). Primärer Endpunkt war das Milzansprechen (SVRR^c), definiert als eine mindestens 35%ige Verringerung des Milzvolumens von Studienbeginn bis zum Ende des 6. Zyklus (EOC6^d). In der ersten Effizienzanalyse, die basierend auf der Per-Protocol Population (PPP) unter Verwendung der Last-Observation-Carried-Forward-Methode (LOCF^e) Analyse durchgeführt wurde, zeigten 55% der Patienten (95%-KI: 44-66) ein Milz-Ansprechen (SVRR) (10, 11).

Die beim diesjährigen EHA-Kongress vorgestellte Re-Analyse der JAKARTA-2-Studie (Abstract #PS1459) bestätigt die Wirksamkeit von Fedratinib unter Anwendung von ITT^f-Prinzipien und ohne LOCF^e-Analyse sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subgruppenpopulationen, denen eine strengere Definition für Versagen und Unverträglichkeit von Ruxolitinib zugrunde gelegt wurde (Ruxolitinib-Versagen-Kohorte, Sensitivitäts-Kohorte) (11).

Fedratinib zeigte für alle 3 Kohorten – ITT-Gesamtpopulation (n=97), Patienten mit Ruxolitinib-Versagen (n=79) und Sensitivitätskohorte (n=66) – sowohl ein Milz- als auch ein Symptomansprechen (11). So betrug die Milzansprechrate in der ITT-Population 31% (95%-KI: 22-41), in der Ruxolitinib-Versagen-Kohorte 30% (95%-KI: 21-42) und in der Sensitivitätskohorte 36% (95%-KI: 25-49). Die Symptom-Ansprechraten lagen bei jeweils 27% für die ITT-Gesamtpopulation (95%-KI: 18-37) und die Ruxolitinib-Versagen-Kohorte (95%-KI: 17-39) bzw. bei 32% für die Sensitivitätskohorte (95%-KI: 21-45).

Bei allen Patienten der Ruxolitinib-Versagen-Kohorte, für die Daten von Studienbeginn und EOC6 vorlagen, wurde eine Reduktion des Milzvolumens während der Studienteilnahme beobachtet (n=41) (11).

Zu den häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 in der ITT-Gesamtpopulation gehörten Anämie (46%), Thrombozytopenie (24%), erhöhte Lipasewerte (8%) und Diarrhoe (4%). Das in der JAKARTA-2 beobachtete Sicherheitsprofil von Fedratinib in dieser stark vortherapierten Patientenpopulation mit fortgeschrittener Myelofibrose steht in Übereinstimmung mit früheren Berichten (10).

a Erythroid-Maturation-Agent (EMA)

b Best Supportive Care

c Spleen Volume Response Rate

d End of Cycle 6

e Last-Observation-Carried-Forward

f Intention to Treat

Literatur:

- (1) Porter J, et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018.
- (2) Rund D, et al. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1135-46.
- (3) Paulson RF, et al. *Nat Med*. 2014; 20: 334-335.
- (4) Dussiot M, et al. *Nat Med*. 2014; 20(4): 398-407.
- (5) Piga A, et al. *Blood*. 2019; 133(12): 1279-1289.
- (6) Suragani RN, et al. *Nat Med*. 2014; 20: 408-414.
- (7) Cappellini MD, et al. *Blood*. 2018; 132: 163.
- (8) Cappellini MD, et al. 24th EHA Congress 2019, Abstract S143.
- (9) Onkopedia, Primäre Myelofibrose, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/html/index.html> (Letzter Zugriff: 20. Juni 2019).
- (10) Harrison CN, et al. *Lancet Haematol*. 2017; 4:e317-e324.
- (11) Harrison CN, et al. 24th EHA Congress 2019, Abstract PS1459.