

Akute myeloische und lymphatische Leukämie (AML/ALL)

Verbesserung der Prognose bei akuten Leukämien

Innerhalb der akuten Leukämien wurden über lange Zeit keine bedeutenden Fortschritte gemacht. In den letzten Jahren konnte durch zielgerichtete Therapien die Prognose der Patienten verbessert und die Toxizität der Therapie reduziert werden. Beim ASH-Kongress 2019 wurden wiederum neue Therapieoptionen vorgestellt und der Stellenwert eines tiefen Ansprechens betont.

Die Tiefe des Ansprechens, definiert durch die minimale Resterkrankung (MRD), nimmt innerhalb der hämatologischen malignen Erkrankungen einen immer höheren Stellenwert ein und wurde vielfach beim ASH-Jahreskongress diskutiert.

ALL – Ansprechtiefe der Therapie weist auf Prognose hin

Die Ansprechtiefe ist auch ein Prädiktor für die Prognose von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Das Erreichen einer kompletten molekularen Remission (CMR) nach 3 Monaten Therapie wurde bereits als Marker für ein verlängertes Überleben identifiziert und war mit 4-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 66% bei Patienten ohne Stammzelltransplantation assoziiert. Wird keine CMR und keine MMR (gute molekulare Remission) nach 3 Monaten erreicht, ist das ein Hinweis auf einen schlechten Therapieerfolg.

Keine frühe CMR – Stellenwert der Stammzelltransplantation

In einer beim ASH-Kongress präsentierten Studie wurden das rezidivfreie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OS) von Patienten ohne CMR nach 3 Monaten detaillierter analysiert und der Stellenwert einer Stammzelltransplantation für diese Patienten untersucht (1). 204 Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL wurden in die Analyse eingeschlossen, die unter dem Hyper-CVAD-Regime plus Tyrosinkinaseinhibitor (Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib) kein molekulares Ansprechen nach 3 Monaten zeigten. Innerhalb dieser Kohorte konnten auswertbare MRD-Daten von 159 Patienten erhoben werden.

54% der Patienten zeigten nach 3 Monaten eine CMR, 26% nur eine MMR, und 20% hatten kein molekulares Ansprechen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit CMR 125 Monate versus 52 Monate bei Nichterreichenden einer CMR ($p = 0,02$). Nach 5 Jahren waren 68% versus 48% der Patienten ohne Progress. Bezüglich des OS betrug der Median 125 versus 119 Monate mit 5-Jahres-OS-Raten von 72% versus 56% ($p = 0,07$). Die Differenzierung nach MMR-Status zeigte einen deutlichen Prognoseunterschied innerhalb der Patientengruppe ohne CMR nach 3 Monaten: Das mediane PFS betrug 119 (mit MMR) versus 17 Monate (ohne MMR) mit 5-Jahres-PFS-Raten von 60% versus 32% ($p = 0,005$), das mediane OS betrug 138 versus 24 Monate mit 73% versus 36% 5-Jahres-OS-Raten.

In der Analyse bezüglich der Stammzelltransplantation wurde ein möglicher Vorteil des Eingriffs bei Patienten ohne CMR nach 3 Monaten sowohl in Hinblick auf das PFS (median 181 vs. 45 Monate; 5-Jahres-PFS-Rate 63% vs. 44%) als auch auf das OS (median 181 vs. 76 Monate; 5-Jahres-OS-Rate 67% vs. 55%) gesehen. Bei Patienten, die nach 3 Monaten keine MMR erreicht hatten, zeigte sich der Vorteil einer Stammzelltransplantation noch deutlicher: Das PFS betrug median 87 versus 14 Monate mit einer 5-Jahres-PFS-Rate von 56% (vs. 26%) und das OS median 87 (vs. 28) Monate mit einer 5-Jahres-OS-Rate von 56% versus 32%.

AML – Erhaltungstherapie verlängert Überleben

Häufig wird bei älteren Patienten mit AML in der ersten Therapielinie eine

komplette Remission erreicht, allerdings tritt in den meisten Fällen ein Rezidiv ein.

QUAZAR-AML-001-Studie

In der Phase-III-Studie QUAZAR-AML-001 wurde nun mit der Erhaltungstherapie mit einer oralen Formulierung einer hypomethylierenden, dem injizierbaren Azacitidin vergleichbaren Substanz bei Patienten in erster Remission eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht (2).

In der doppelblinden Studie erhielten 472 AML-Patienten, die sich nach Induktions-Chemotherapie (mit oder ohne Konsolidierung) in kompletter Remission (CR) befanden, entweder die Substanz CC-486 (300 mg, qd, d1-14, q4w) oder Placebo. Primärer Endpunkt war das OS, zu den sekundären Endpunkten gehörten das rezidivfreie Überleben (RFS), die Sicherheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eingeschlossen wurden Patienten in einem Alter ≥ 55 Jahre (medianes Alter war 68 Jahre). Nach der Induktionstherapie waren 79% der Patienten in CR, und 21% wiesen eine CR mit inkompletter hämatologischer Erholung (iCR) auf. 78% der Patienten erhielten zumindest einen Zyklus einer Konsolidierungstherapie. Bei Randomisierung waren 34% der Patienten im CC-486-Arm und 50% im Placebo-Arm MRD-positiv.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 41,2 Monaten zeigte sich das OS unter CC-486 mit 24,7 versus 14,8 Monaten gegenüber Placebo als signifikant verlängert (HR = 0,69; 95%-KI: 0,55–0,86; $p = 0,0009$). Nach einem Jahr lebten 73% der Patienten unter CC-486 versus 56% unter Placebo, nach 2 Jahren waren es 51% versus 37%. Das RFS wurde ebenfalls signifikant um 5,4 Monate von 4,8 auf 10,2 Monate verlängert (HR = 0,65; 95%-KI: 0,52–0,81; $p = 0,0001$). Alle vordefinierten Subgruppen profitierten besser von CC-486 sowohl hinsichtlich des OS als auch des RFS.

Die häufigsten Nebenwirkungen von CC-486 waren gastrointestinale Ereignisse, die in der Regel innerhalb der ersten

zwei Behandlungszyklen auftraten. Klinisch relevante Nebenwirkungen wurden für 34% der Patienten unter CC-486 und 25% im Placebo-Arm berichtet. 13% versus 4% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Es zeigte sich keine Beeinflussung der Lebensqualität durch die Behandlung mit CC-486.

Studie ECOG-ACRIN E2906: Vielversprechende Ergebnisse mit Decitabin

Auch in der Phase-II-Studie ECOG-ACRIN E2906 war die Erhaltungstherapie ein Studienziel (3). Ein Ergebnis der prospektiven, randomisierten Studie war, dass auch fitte Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren eine intensive Therapie erhalten sollten. Untersucht wurden 727 AML-Patienten, die entweder den Standard 7+3 erhielten oder eine weniger intensive Behandlung mit Clofarabin. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,8 Monate für Patienten im 7+3-Arm versus 9,99 Monate unter Clofarabin (HR = 1,41; 95%-KI: 1,12–1,77). Der Stellenwert einer Decitabin-Erhaltungstherapie (20 mg/m², d1-3, q4w) für einen Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit Komplettremission nach Konsolidierung sollte anhand von 172 Patienten untersucht werden. Die Aufnahme in diesen Studienteil musste allerdings früh eingestellt werden, sodass insgesamt nur 120 in einen Decitabin-Erhaltungsarm oder einen Beobachtungsarm randomisiert wurden.

Die Patienten waren median 69 Jahre alt, mit einem intermediären zytogenetischen Risiko in 74% und ungünstiger Zytogenetik in 13% der Fälle. 20 der 59 Patienten im Decitabin-Arm komplettierten die Studienmedikation, inklusive 5 Patienten, die zuvor kein Decitabin erhalten hatten. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 90 Patienten (47 unter Beobachtung und 43 unter Decitabin) progredient und 82 (46 bzw. 36) Patienten verstorben. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war bezüglich des rezidivfreien Überlebens laut präspezifizierter Definition nicht verschieden (HR = 0,77; 80%-KI: 0,58–1,02; 95%-KI: 0,50–1,19), bezüglich des OS konnte aber ein relevanter Unterschied mit einer Verlängerung des Medians von 19,5 auf 25,8 Monate durch die Decitabin-Erhaltungstherapie

festgestellt werden (HR = 0,69; 80%-KI: 0,51–0,93; 95%-KI: 0,43–1,09).

Ein wichtiges Ergebnis wurde innerhalb der Subgruppe von 96 Patienten gesehen, die bei Diagnose auf FLT3-ITD getestet wurden. Bei 87,5% dieser Patienten wurde eine FLT3-ITD-negative Erkrankung identifiziert. Innerhalb dieser Subpopulation waren sowohl das DFS als auch das OS bei Erhaltungstherapie mit Decitabin verlängert. In der kleinen Subgruppe der FLT3-ITD-positiven Patienten wurde hingegen kein Einfluss der Erhaltungstherapie beobachtet.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Erhaltungstherapie mit Decitabin nach intensiver Therapie einen relevanten Einfluss auf das OS habe und in einer grösseren randomisierten Studie, insbesondere mit Fokus auf die grosse Gruppe der AML-Patienten mit intermediärem Risiko und FLT3-ITD-negativer Erkrankung, untersucht werden sollte.

Kombination von Azacitidin mit IDH2-Inhibitor erhöht Ansprechrate

IDH2-Mutationen werden bei etwa 8 bis 19% der AML-Patienten nachgewiesen, mit einer höheren Prävalenz von mehr als 20% bei älteren Patienten. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden mit der Kombination von Azacitidin plus Enasidenib, einem selektiven IDH2-Inhibitor, hohe Ansprechraten bei Chemotherapie-ungeeigneten AML-Patienten mit IDH2-Mutation beobachtet (4).

Insgesamt 101 bis dato unbehandelte IDH2-mutierte AML-Patienten mit einem medianen Alter von 75 Jahren, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert – entweder für die Behandlung mit Enasidenib plus Azacitidin oder mit einer Azacitidin-Monotherapie. Primärer Endpunkt war das Ansprechen.

Die zusätzliche Gabe des IDH2-Inhibitors erhöhte die Ansprechrate von 42% auf 71% ($p = 0,0064$) und die CR-Rate von 12% auf 53% ($p = 0,0001$). Das ereignisfreie Überleben (EFS) betrug 17,2 versus 10,8 Monate (HR = 0,59; 95%-KI: 0,30–1,17; $p = 0,1278$), das OS war mit median 22,0 versus 22,3 Monaten vergleichbar (HR = 0,99; 95%-KI: 0,52–1,87; $p = 0,9686$). Bei Patienten, die unter der Kombinationstherapie eine komplette Remission erreichten, war das mediane

OS zur Zeit der Auswertung noch nicht erreicht, und die 1-Jahres-OS-Rate wurde auf $> 90\%$ geschätzt.

Die Kombinationstherapie wurde im Allgemeinen gut vertragen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen. Im Durchschnitt wurde die Kombination über 10 Zyklen und die Monotherapie über 6 Zyklen gegeben. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 wurden bei 74% der Patienten unter Azacitidin plus Enasidenib versus 63% unter AZA-Monotherapie gesehen. ■

Ine Schmale

Quelle:

61st Annual Meeting and Exposition der American Society of Hematology (ASH), 7. bis 10. Dezember 2019, Orlando/Florida

Referenzen:

1. Samra B et al.: Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia without 3-month complete molecular response. ASH 2019, Abstr. #287.
2. Wei AH et al.: The QUAZAR AML-001 maintenance trial: results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia in first remission. ASH 2019, Abstract #LBA-3.
3. Foran J et al.: Maintenance decitabine improves disease-free and overall survival after intensive therapy for acute myeloid leukemia in older adults, particularly in FLT3-ITD-negative patients: ECOG-ACIN (E-A) E2906 randomized study. ASH 2019, Abstr. #115.
4. Di Nardo CD et al.: Enasidenib plus azacitidine significantly improves complete remission and overall response compared with azacitidine alone in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) mutations: interim phase II results from an ongoing, randomized study. ASH 2019, Abstr. #643.

Auf einen Blick

- Die Tiefe des Ansprechens ist ein prognostischer Parameter und kann einen Hinweis auf den Vorteil einer Stammzelltransplantation geben.
- Ältere AML-Patienten können von einer Erhaltungstherapie mit CC-486 oder Decitabin (insbesondere bei FLT3-ITD-negativer Erkrankung) profitieren.
- IDH2-mutierte AML-Patienten sprechen vermehrt auf Azacitidin in Kombination mit Enasidenib, verglichen mit Azacitidin-Monotherapie, an.