

Akute myeloische Leukämie

Wichtige Fortschritte durch zielgerichtete Therapien

Die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist bei älteren, komorbiden Patienten weiterhin eine Herausforderung. Die Kombination mit zielgerichteten Therapien zeigte bei neu diagnostizierten Patienten keine grossen Durchbrüche, anders bei refraktärer oder rezidivierter Erkrankung. Die Chemotherapie bestätigt – in aktuell beim ASH präsentierten Studien – ihren Stellenwert.

Real-World-Daten zum Einsatz der Cytarabin-Daunorubicin-Kombination

CPX-351 ist die liposomal umhüllte Kombination von Cytarabin und Daunorubicin in fixem molarem 5:1-Verhältnis. Seit 2018 ist CPX-351 in der EU für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML zugelassen. In der klinischen Phase-III-Studie wurden ein Überlebensvorteil und höhere Raten an Komplettremissionen bei damit behandelten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm gesehen. Da sich die Klientel in klinischen Studien und dem Praxisalltag unterscheiden kann, werteten deutsche Wissenschaftler der Study Alliance Leukemia (SAL), der AML Study Group (AMLSG) und der German Cooperative Transplant Study Group die Daten von 188 AML-Patienten in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse aus (1).

Die Patienten waren median 65 Jahre alt und wiesen in 65% der Fälle einen abnormalen Karyotyp auf. Bei einem Viertel der Patienten wurde ein komplexer Karyotyp festgestellt. Das genetische Risiko nach ELN-Kriterien war nur bei 7% der Patienten gering. Bei 33% der Patienten lag ein mittleres und bei 60% ein hohes Risiko vor. 86% der Patienten erhielten wenigstens einen Zyklus der CPX-351-basierten Induktionstherapie und 14% einen zweiten Zyklus. Eine CPX-351-basierte Konsolidierung wurde bei 10% der Patienten appliziert.

Eine komplette Remission (CR) nach Induktion erreichten 47% der Patienten, wobei sich die CR-Rate zu einem späteren Zeitpunkt auf 62% erhöhte. Von 36 Patienten, für die Daten zur minimalen Resterkrankung (MRD) vorlagen, waren zwei Drittel MRD-negativ. 116 Patienten

wurden einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt, von denen 90 Patienten nach Transplantation eine CR aufwiesen. Nach einem Jahr waren 73% der Patienten am Leben und 71% ohne Rezidiv. Neben der hohen Effektivität wurde mit den Real-World-Daten auch ein günstiges Sicherheitsprofil von CPX-351 bestätigt.

CPX-351 oder Venetoclax-Kombination als Ersttherapie

Auch mit Venetoclax plus hypomethylierender Substanz (HMA) konnte das Gesamtüberleben (OS) von älteren AML-Patienten in klinischen Studien verlängert werden. Im klinischen Alltag überlappen sich die Anwendungsbereiche von HMA + Venetoclax und der Therapie mit CPX-351, so dass in einer retrospektiven Studie die Daten von 448 Patienten hinsichtlich möglicher Unterschiede im Therapieerfolg, insbesondere in der Altersgruppe 60–75 Jahre, verglichen wurden (2). Als primäre Studienendpunkte wurden die CR und die CR mit unvollständiger hämatologischer Remission (CRI), das rückfallfreie Überleben (RFS) und das OS ausgewertet.

Insgesamt waren Patienten in der HMA + Venetoclax-Gruppe mit einem Median von 75,2 versus 66,8 Jahren älter als die mit CPX-351 Behandelten. Zudem lag bei Ersteren häufiger ein hohes Risiko laut ELN-Kriterien vor (71,7 vs. 61,1%). Ein vorangegangenes myeloides Malignom war bei CPX-351-behandelten Patienten häufiger (54,0 vs. 40,7%) ebenso wie eine vorangegangene Behandlung mit HMA (20,4 vs. 9,7%). Bei den Mutationen wurden zu Therapiebeginn keine statistischen Unterschiede gesehen, mit Ausnahme einer höheren Prävalenz von

ASXL1-Mutationen bei Patienten unter HMA + Venetoclax (27,1 vs. 16,5%).

In der Gesamtpopulation sprachen 57,8 versus 56,6% der Patienten auf CPX-351 bzw. HMA + Venetoclax mit CR/CRI an. Eine CR wurde häufiger unter CPX-351 und eine CRI häufiger unter HMA + Venetoclax beobachtet. In den Mutationsgruppen wurde kein Unterschied des Ansprechens zwischen den beiden Therapien identifiziert. Das mediane OS betrug in der mit CPX-351-behandelten Gruppe 17,3 und in der HMA + Venetoclax-Gruppe 11,1 Monate. Das RFS lag bei median 33,7 versus 15,8 Monaten. In einer multivariaten Analyse, angepasst an Alter, ELN-Risikogruppe, vorangegangene myeloische Störung und HMA-Therapie, zeigte sich neben dem signifikanten OS-Vorteil der CPX-351-Therapie für die gesamte Population (Hazard Ratio [HR]: 0,742; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,553–0,995; $p = 0,046$) auch ein signifikanter OS-Vorteil von CPX-351 für Patienten mit TP53-Mutation (HR: 0,406; 95%-KI: 0,224–0,735; $p = 0,003$) und hohem ELN-Risiko (HR: 0,668; 95%-KI: 0,482–0,925; $p = 0,015$).

In der HMA + Venetoclax-Gruppe war in der Kohorte zwischen 60 und 75 Jahren ($n = 252$) ebenfalls ein höherer Anteil an älteren Patienten (median 70,3 vs. 68,5 Jahre) sowie einem hohen ELN-Risikostatus (77,0 vs. 55,9%). Auch Mutationen von TP53 (25,0 vs. 14,5%), RUNX1 (33,0 vs. 19,7%) und ASXL1 (31,3 vs. 17,5%) wurden in dieser Gruppe häufiger identifiziert. Eine vorangegangene myeloische Störung oder eine vorherige HMA-Behandlung war bei Patienten der CPX-351-Gruppe – nicht signifikant – häufiger (52,6 vs. 41,0% bzw. 21,1 vs. 12,0%).

In der Gruppe der 60–75-Jährigen erwies sich der Unterschied im Ansprechen (59,2 vs. 54,0%) und beim OS (HR: 0,82; 95%-KI: 0,570–1,127; $p = 0,204$) als nicht signifikant verschieden. Ein Unterschied wurde aber in Bezug auf die Rate an Stammzelltransplantationen gesehen: 47,7% der 152 mit CPX-351 behandelten und 19% der 100 mit HMA +

Venetoclax behandelten Patienten wurden einer Stammzelltransplantation unterzogen ($p < 0,001$). Patienten dieser Altersgruppe ohne Stammzelltransplantation profitierten vergleichbar von beiden Therapien (HR: 0,991; 95%-KI: 0,684–1,436; $p = 0,96$). Nur bezüglich des TP53-Status erreichte der Unterschied statistische Signifikanz mit Vorteil für CPX-351 (HR: 0,395–0,820; $p = 0,013$).

Gemtuzumab Ozogamicin bei älteren Patienten mit *de novo* AML

In der 2:1-randomisierten, prospektiven, multizentrischen Phase-II-Studie ALFA0701-Mylofrance3 wurde das CD33-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Gemtuzumab Ozogamicin bei älteren Patienten mit *de novo* AML und niedrigem oder mittlerem Risiko in Kombination mit Cytarabin untersucht (3). Eingeschlossen wurden Patienten von 25 französischen Zentren im Alter von 60–80 Jahren. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS), wobei eine primäre refraktäre Erkrankung, ein Krankheitsrückfall oder das Versterben als Ereignis gewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Ansprechen (CR, CRp – CR mit unvollständigen Thrombozyten, CRi), die kumulative Inzidenz von Krankheitsrückfällen (CIR) und das OS.

Insgesamt erhielten 214 Patienten als Induktion im Standardarm Cytarabin plus Idarubicin oder im experimentellen Arm Cytarabin plus Gemtuzumab Ozogamicin, danach eine Konsolidierung (oder Salvage) mit Cytarabin im Standardarm versus Gemtuzumab Ozogamicin plus Cytarabin im experimentellen Arm, wiederum gefolgt von einer zweiten Konsolidierung mit Cytarabin in beiden Studienarmen. Die Patienten waren im Median 70 Jahre alt und im Standardarm wurden verglichen mit dem Gemtuzumab-Arm häufiger Frauen behandelt (62 vs. 48%).

Im Ergebnis wurde ein Ansprechen (überwiegend CR) bei 90% der Patienten im Standardarm vs. 82% im experimentellen Arm beobachtet. Eine primär refraktäre Erkrankung wiesen 6 versus 11% der Patienten auf und es verstarben während der Induktionstherapie 4 ver-

sus 8% der Patienten. Das mediane EFS war mit 15,2 versus 12,4 Monaten länger im Standard- als im experimentellen Studienarm (HR = 1,37; 95%-KI: 0,98–1,93; $p = 0,067$). Unerwarteterweise profitierte die Subgruppe der weiblichen Patienten signifikant von der Standardtherapie (HR: 2,62; 95%-KI: 1,54–4,46; $p = 0,0017$). Eine allogene Stammzelltransplantation nach erster CR erhielten 30% der Patienten im Standardarm versus 12% der Patienten im Gemtuzumab-Arm. Nach 2 Jahren waren 48 versus 61% der Patienten rezidiert. Das mediane OS betrug 36,5 versus 25,5 Monate (HR: 1,27; 95%-KI: 0,86–1,87; $p = 0,23$).

Unter der Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin kam es häufiger zu klinisch relevanten Nebenwirkungen verglichen mit der Standardtherapie (35 versus 48%). Die bekannten Toxizitäten unter Gemtuzumab Ozogamicin könnten ein Grund für die begrenzte Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation sein, vermuteten die Studienautoren. In der in der Studie verwendeten Dosierung profitieren ältere *de novo*-AML-Patienten mit normalem Risiko nicht von Gemtuzumab Ozogamicin anstelle von Idarubicin im 7+3-Regime.

Gilteritinib plus Azacitidin bei neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML

Als weitere Kombination von zielgerichteter Therapie und HMA wurde in der offenen, randomisierten Phase-III-Studie LACEWING Gilteritinib mit Azacitidin gegen die Azacitidin-Monotherapie bei 122 neu diagnostizierten Patienten mit FLT3-mutierter AML verglichen, die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet waren (4). Der primäre Endpunkt war das OS. Es wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten für Gilteritinib plus Azacitidin und 18 Monaten für Azacitidin ein medianes OS von 9,8 versus 8,9 Monaten beobachtet (HR: 0,92; 95%-KI: 0,53–1,58; $p = 0,753$). Nach median 8,2 Monaten im Gilteritinib-Arm versus 4,5 Monaten im Azacitidin-Arm wurde die erste nachfolgende Therapie verabreicht. In 4,1 versus 28,6% erhielten Patienten nach der Studienmedikation ein FLT3-Inhibitor-haltiges Regime. Das OS-Ergebnis könnte auch durch eine

höhere Anzahl Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2 : 47,3 vs. 32,7%) im Kombinationsarm beeinflusst worden sein.

Ein komplettes Ansprechen wurde bei 16,2% der Patienten im Kombinationsarm versus 14,3% der Patienten unter Monotherapie beobachtet, eine CRc (CR, CRi, CRp) bei 58,1 versus 26,5%. Das mediane EFS betrug nur 0,03 Monate in beiden Therapiearmen. Wurde das Ereignis nicht konform mit der CR, sondern mit der CRc definiert, betrug das EFS median 4,73 Monate im Kombinationsarm versus 2,07 Monate im Azacitidin-Monotherapiearm.

Überlebensvorteil mit Ivosidenib bei IDH1-mutierter Klientel

Etwa 6–10% der AML-Patienten weisen somatische Mutationen von IDH1 auf, welche mit einer schlechten Prognose einhergehen. Eine mögliche Therapieoption mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib wurde in der Phase-III-Studie AGILE bestätigt. 146 Patienten mit IDH1-mutierter AML erhielten in dieser randomisierten Studie entweder Ivosidenib plus Azacitidin oder Placebo plus Azacitidin. Primärer Studienendpunkt war das EFS (5).

Die Patienten waren median 76 Jahre alt, hatten in drei Viertel der Fälle eine *de novo* AML und in der Mehrheit ein mittleres zytogenetisches Risiko. 22 bzw. 27% der Patienten wiesen ein zytogenetisches Hochrisiko auf. Mit der Kombinationstherapie wurde das EFS signifikant gegenüber der Kontrollmedikation verlängert (HR: 0,33; 95%-KI: 0,16–0,69; $p = 0,0011$). Auch Patienten mit Komplettremission nach 24 Wochen lebten mit median 17,8 Monaten im Placebo-Arm versus nicht erreicht im experimentellen Arm unter Ivosidenib-haltiger Therapie länger ohne Ereignis.

Das OS wurde durch die zusätzliche Gabe von Ivosidenib zu Azacitidin von median 7,9 auf 24,0 Monate verlängert. Das Risiko zu versterben konnte um 56% reduziert werden (HR: 0,44; 95%-KI: 0,27–0,73; $p = 0,0005$). Der OS-Vorteil war über alle Subgruppen konsistent. Mit der Kombinationstherapie wurde auch häufiger eine Komplettremission

erreicht (47,2 vs. 14,9%). Die Ansprechrate betrug 62,5% im Ivosidenib-Arm und 18,9% im Placebo-Arm. Untersuchungen zur Lebensqualität zeigten einen Vorteil für die Therapie mit Ivosidenib plus Azacitidin über alle Subskalen des EORTC QLQ-C30. Die gesamte gesundheitliche Lebensqualität und die Fatigue verbesserten sich laut EORTC QLQ-C30-Erhebung mit Ivosidenib klinisch bedeutsam. Das Sicherheitsprofil der Kombination war handhabbar und es traten weniger Infektionen im Vergleich zum Placebo-Arm auf.

Vielversprechende Wirksamkeit für Venetoclax plus Gilteritinib

Um die synergistische Wirkung von Venetoclax und Gilteritinib zu nutzen, wurde die Kombination in einer offenen Phase-Ib-Studie bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender AML untersucht. In der Studienphase zur Dosisescalation erhielten Patienten mit *FLT3*-Mutationen oder *FLT3*-Wildtyp 400 mg Venetoclax in Kombination mit 80 mg (n = 7) oder 120 mg (n = 8) Gilteritinib. Im Expansionsteil der Studie wurden wei-

tere 46 Patienten mit *FLT3*-mutierter r/r AML mit 400 mg Venetoclax plus 120 mg Gilteritinib behandelt. Beim ASH wurden nun die finalen Wirksamkeitsdaten gezeigt (6).

Die Patienten in den Studienarmen mit höherer Gilteritinib-Dosierung (n = 54) waren median 64 Jahre alt und hatten in 78% der Fälle eine *de novo* AML. Ein Drittel der Patienten hatte bereits 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten, 59% eine oder mehr Therapien mit einem *FLT3*-gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI).

Nebenwirkungen Grad 3–4 wurden bei 96% der Patienten beobachtet, klinisch relevante Nebenwirkungen bei 76% der Patienten. Für 11% der Patienten wurden letale Nebenwirkungen berichtet. Bei 81% der Patienten trat eine Zytopenie Grad 3–4 auf, bei 37% eine Anämie Grad 3–4. Ein Tumorlysesyndrom (alle Grade) wurde bei 6% der Patienten gesehen. 13% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, bei 7% führten Nebenwirkungen zu einer Dosisreduktion. Bei der Hälfte der Patienten kam es zu Therapieunterbrechungen.

Eine Komplettremission oder einen morphologisch Leukämie-freien Status (Kompositen-Endpunkt mCRc) erreichten 74,5% aller Patienten mit *FLT3*-Mutation. Das mediane OS betrug für Patienten mit Komplettremission 13,1 Monate und für Patienten mit mCRc 7,4 Monate. Für Patienten mit Stammzelltransplantation war der Median für das OS mit median 15,1 Monaten Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht. In der gesamten Studienpopulation betrug das mediane OS 9,8 Monate und bei Patienten ohne Stammzelltransplantation 4,7 Monate. Es wurde kein Unterschied beobachtet für Patienten mit oder ohne vorangegangene TKI-Therapie.

Die *FLT3*-Allel-Last konnte durch Venetoclax plus Gilteritinib stark reduziert werden. Patienten mit einer Reduktion auf $< 10^{-2}$ erreichten median ein OS von 23,1 Monaten, wogegen Patienten ohne Clearance im Median 8,2 Monate lebten. ■

Ine Schmale

Auf einen Blick

- Deutsche Studiengruppen werteten retrospektiv Patientendaten aus dem Praxisalltag zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML aus und bestätigten die Effektivität und Sicherheit der fixen Kombination von Cytarabin und Daunorubicin (CPX-351).
- Im retrospektiven Vergleich von CPX-351 und HMA + Venetoclax zeigte sich ein OS-Vorteil für CPX-351. Dies könnte auf einer höheren Transplantationsrate und einer jüngeren Studienpopulation im CPX-351-Studienarm beruhen.
- Der Einsatz von Gemtuzumab Ozogamicin anstelle von Idarubicin kann in Kombination mit Cytarabin laut den Ergebnissen der ALFA0701-Mylofrance3-Studie für ältere Patienten mit *de novo* AML nicht empfohlen werden.
- Die zusätzliche Gabe von Gilteritinib zu Azacitidin brachte bei neu diagnostizierten Patienten mit *FLT3*-mutierter AML keinen Vorteil gegenüber der Azacitidin-Monotherapie. Die Patienten hatten insgesamt eine schlechte Prognose.
- AML-Patienten mit somatischen *IDH1*-Mutationen profitieren von der zusätzlichen Gabe von Ivosidenib zu Azacitidin. Das Gesamtüberleben wurde in der plazebokontrollierten Studie von median 7,9 auf 24,0 Monate verlängert.
- Unter der synergistischen Wirkung von Venetoclax plus Gilteritinib erreichten Patienten mit refraktärer oder rezidivierender *FLT3*-mutierter AML ein medianes Gesamtüberleben von 9,8 Monaten, bei Möglichkeit zur Stammzelltransplantation von mehr als 15,1 Monaten.

Referenzen:

1. Rautenberg C et al.: Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment in 188 patients with acute myeloid leukemia. ASH 2021, Abstr. #33.
2. Grenet J et al.: Comparing outcomes between liposomal daunorubicin/cytarabine (CPX-351) and HMA+venetoclax as frontline therapy in acute myeloid leukemia. ASH 2021, Abstr. #32.
3. Lambert J et al.: Replacing the anthracycline by gemtuzumab ozogamicin in older patients with *de novo* standard-risk acute myeloid leukemia treated intensively – results of the randomized ALFA1401-mylofrance 4 study. ASH 2021, Abstr. #31.
4. Wang ES et al.: Phase 3, open-label, randomized study of gilteritinib and azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia in patients ineligible for intensive induction chemotherapy. ASH 2021, Abstr. #700.
5. Döhner H et al.: AGILE: A global, randomized, double-blind; phase 3 study of ivosidenib + azacitidine versus placebo + azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with an *IDH1* mutation. ASH 2021, Abstr. #697.
6. Daver N et al.: Venetoclax in combination with gilteritinib demonstrates molecular clearance of *FLT3* mutation in relapsed/refractory *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. ASH 2021, Abstr. #691.