



ASH-Review 2018

Myelodysplastische Syndrome: nur kleine Fortschritte in Richtung Präzisionsmedizin

Trotz der rasanten Entwicklungen im Verständnis der molekulargenetischen Ursachen hämatologischer Neoplasien wurden in den letzten Jahren keine wegweisenden Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) erzielt. Am vergangenen ASH-Meeting zeichnete sich die wahrscheinliche Zulassung einer neuen Substanz zur Behandlung der Anämie bei Lower-Risk-MDS-Patienten ab. Zusätzlich profitieren auch Patienten mit Higher-Risk-MDS von zahlreichen neuen, zielgerichteten Therapieoptionen, welche bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) bereits zugelassen sind und oder kurz vor einer Zulassung stehen.

Lower-Risk-MDS

Neue Behandlungsoptionen für die symptomatische Anämie nach Therapieversagen oder Nichtqualifikation für eine Therapie mit Erythropoetin-stimulierenden Substanzen (ESA) bleiben weiterhin eine relevante diagnostische Herausforderung bei Lower-Risk-MDS-Patienten.

MEDALIST-Studie

Die nun mit grossem Interesse erwarteten Resultate der MEDALIST-Studie wurden in der Plenarsession von Alan List vorgestellt.¹ In dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden 229 transfusionsbedürftige Lower-Risk-MDS-Patienten (medianes Alter: 71 Jahre; Range 26–95 Jahre) mit Ringsideroblasten oder *SF3B1*-

Mutation für eine Behandlung mit dem TGF-beta-Antagonisten Luspatercept (LUSPA) oder Placebo (PLC) randomisiert. Die Resultate der früher durchgeführten Phase-II-Studie (PACE MDS)² konnten weitgehend bestätigt werden. Bei LUSPA vs. PLC fanden sich eine hämatologische Verbesserung bei 52,9% vs. 11,8% der Patienten, eine Transfusionsfreiheit für Erythrozytenkonzentrate (RBC-TI) ≥ 8 Wochen von 37,9% vs. 13,2% (primärer Endpunkt) und RBC-TI ≥ 12 Wochen von 28,1% vs. 7,9% (sekundärer Endpunkt) (Abb. 1).

TELESTO-Studie

Die seit längerer Zeit erwartete TELESTO-Studie wurde nun von Emanuele Angelucci am vergangenen ASH vorgestellt.³ Dabei handelt es sich um eine doppelblin-

de, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des Eisenchelators Deferasirox (DES) vs. PLC bei Lower-Risk-MDS-Patienten mit Transfusions-assoziiierter Eisenüberladung untersuchte. Die Studie war anfänglich als Phase-III-Studie mit Einschluss von mehr als 600 Patienten geplant, musste aber aufgrund einer ungenügenden Rekrutierung auf eine Phase-II-Studie zurückgestuft werden. Ärzte und Patienten waren zurückhaltend mit einem Studieneinschluss und zahlreiche Patienten wurden rasch aus dem PLC-Arm genommen, da die Eisenchelation bei MDS-Patienten mit Eisenüberladung in den Guidelines bereits empfohlen, breit eingesetzt und auch vergütet wird. Somit war die Studie leider nicht mehr genügend gepowert, um den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens (OS) zu untersuchen, und es wird auch in Zukunft kaum möglich sein, eine «robuste» Antwort auf den Nutzen einer Eisenchelation bei MDS-Patienten zu erhalten. In der Studie konnten nach 6 Jahren nur 225 Patienten eingeschlossen werden. Nichtsdestotrotz liess sich ein Unterschied im ereignisfreien Überleben (EFS) nach 3 Jahren von 61,5% vs. 47,5% (relative Risikoreduktion von 36,4%) zeigen (Abb. 2). Die Reduktion der einzelnen Ereignisse war aber zu gering für eine statistische Signifikanz, umfassten aber koronare Ereignisse (1,3 vs. 2,6%), Herzversagen (0,7 vs. 3,9%), Leberfunktionsstörungen (0,7 vs. 1,3%) und Progression in eine AML (6,7 vs. 7,9%).

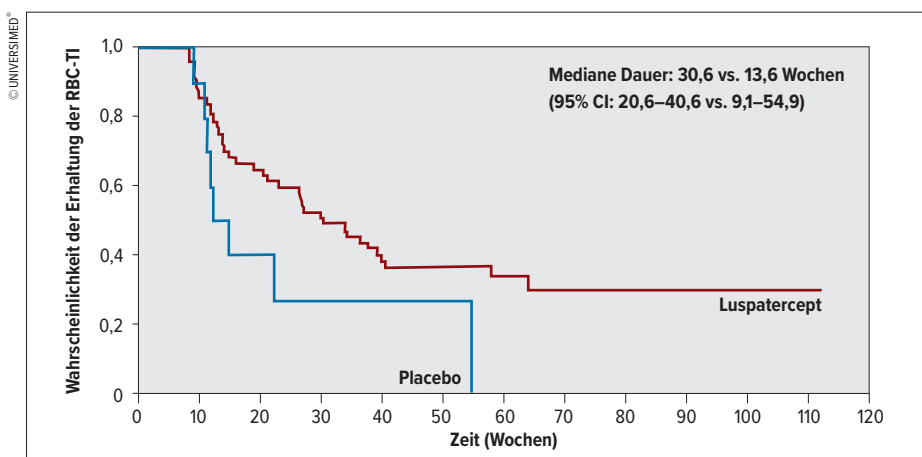


Abb. 1: Wahrscheinlichkeit der RBC-TI mit LUSPA vs. PLC (nach List A et al.)¹

SINTRA-REV-Studie

Von Cadenas wurde eine Interimsanalyse der SINTRA-REV-Studie vorgestellt. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche den Nutzen und die Sicherheit von Lenalidomid (LEN: 5mg, d1–d28) in nicht transfusionsbedürftigen (Hb <120g/l) Lower-Risk-MDS-Patienten mit del(5q)-Aberration untersucht. Das Ziel dieser Studie ist, das Hinauszögern einer Transfusionsbedürftigkeit in 60 Patienten zu zeigen, und es wurden vorläufige Resultate von 58 Patienten präsentiert.⁴ Die erythroide hämatologische Ansprechrate (HI-E) betrug 44,8% mit zytogenetischen Responses in 61,9% der mit LEN behandelten Patienten, was im Vergleich zur Phase-III-Zulassungsstudie⁵ höher ist (CyR: 50% mit 10mg, 25% mit 5mg). Das mediane transfusionsfreie Überleben war bei den Nichtrespondern 18 Monate und bei den Respondern noch nicht erreicht. Auffällig war die hämatologische Toxizität in 74% der Patienten und in einem Drittel davon mit Grad-3-Thrombo- und Neutropenie. Die definitive Analyse der Daten ist noch ausstehend. Ob jedoch bei asymptomatischen MDS-Patienten mit del5q-Aberration eine «präemptive» Therapie zur Verlängerung der Transfusionsfreiheit vertretbar ist, muss unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, der Lebensqualität und der zusätzlichen Kosten sicher noch genauer untersucht werden.

IMerge-Studie

David Steensma stellte eine weitere Interimsanalyse der IMerge-Studie mit dem «First in class»-Telomerase-Inhibitor Imetelstat vor. Dabei handelte es sich um eine Phase-II/III-Studie in EPO-refraktären/nicht für EPO qualifizierenden, transfusionsabhängigen MDS-Patienten, wovon erste Daten von 32 Patienten bereits am letzten EHA-Kongress vorgestellt wurden. Dort wurden eine RBC-TI ≥ 8 Wochen von 34% und eine RBC-TI ≥ 24 Wochen von 16% gezeigt, wobei jedoch häufig Zytopenien Grad ≥ 3 als Nebenwirkungen auftraten.⁶ Die aktuellen Daten bezogen sich auf eine Kohorte von 25 LEN- und hypomethylierende-Substanz(HMA)-naiven Lower-Risk-MDS-Patienten mit RBC-TI ≥ 8 Wochen von 37%, RBC-TI ≥ 24 Wochen von 26% und einer HI-E-Rate von 71%. Als bekannte Nebenwirkungen traten Zytope-

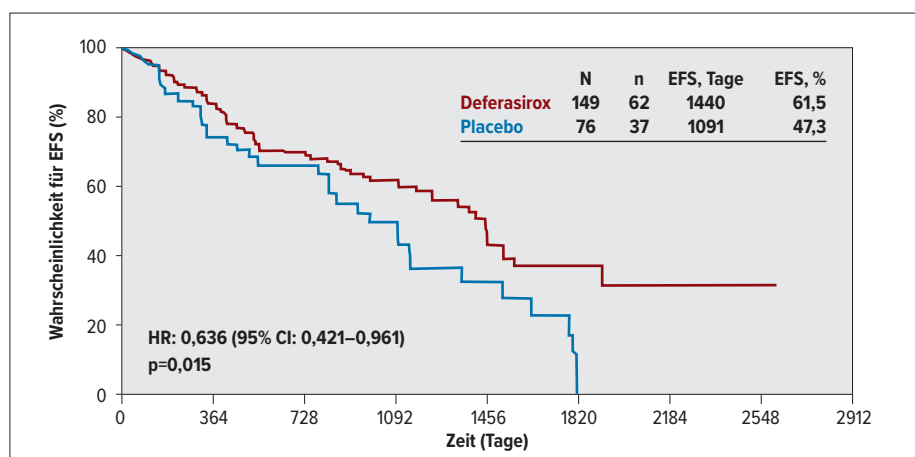


Abb. 2: EFS mit DES vs. PLC

nien und Hepatopathien auf, welche «manageable» und reversibel waren.⁷

Zusätzliche Phase-II-Studien untersuchten den Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten Eltrombopag bei Lower-Risk-MDS-Patienten mit Thrombozytopenie (n=30)⁸ und den «Toll-like»-Rezeptor-2-Inhibitor Tomaralimab bei transfusionsabhängigen Lower-Risk-MDS-Patienten nach HMA-Versagen (OPN-305; n=51)⁹.

Higher-Risk-MDS

Aufgrund der rasanten Entwicklungen mit zielgerichteten Therapien bei AML-Patienten ist die Durchführung von Studien bei Higher-Risk-MDS-Patienten einerseits zunehmend schwierig, andererseits profitieren diese Patienten auch von neuen Erkenntnissen der letzten Jahre aus diesen Studien.

AZA-plus-Studie

Enttäuschend waren die Daten der AZA-plus-Studie, welche von der Groupe Française des Myéloydysplasies (GFM) durchgeführt und von Lionel Ades vorgestellt wurde.¹⁰ In dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden insgesamt 322 unbehandelte Higher-Risk-MDS-Patienten für die vier Studienarme Azacytidin (AZA), AZA + Valproat (VAL), AZA + LEN und AZA + Idarubicin (IDA) rekrutiert. In keiner der Kombinationen fand sich eine Verbesserung der Response oder des OS, hingegen eine Verschlechterung der Myelosuppression. Somit kam die Studiengruppe zu einer ähnlichen Schlussfolgerung wie bei der Studie S1117 der North American Inter-group¹¹, in welcher auch kein Vorteil einer

Kombination von AZA mit Vorinostat oder LEN nachgewiesen werden konnte.

Studien mit Checkpoint-Inhibitoren

Insgesamt 3 Phase-I/II-Studien präsentierten Daten zu Checkpoint-Inhibitoren alleine oder in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen. Während eine Studie mit Atezolizumab wegen einer unerwarteten höheren Mortalität frühzeitig abgebrochen werden musste,¹² werden Studien mit einer AZA-Kombination mit Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab aufgrund vielversprechender Response-Raten zwischen 50 und 70% weitergeführt^{13, 14}. Nebenwirkungen umfassen Zytopenien und autoimmunologische Phänomene.

AML-Studien

Sehr vielversprechend sind jedoch Daten aus AML-Studien, in welchen auch Higher-Risk-MDS-Patienten eingeschlossen wurden. Eine vielversprechende Phase-Ib/II-Studie, welche David A. Sallman auch bereits am EHA-Kongress vorgestellt hat, ist eine Kombination von AZA mit APR-246, einer «First in class»-Substanz, welche die normale Konformation und Funktion des mutierten TP53-Proteins und somit die DNA-«damage»-induzierte Apoptose wiederherstellen kann. Die neue Substanz wurde in Kombination sehr gut toleriert und erreichte bei TP53-mutierten MDS/AML-Patienten eine CR-Rate von 82% mit tiefen und lang dauernden Remissionen. Aktuell läuft die Phase-II-Studie, in welcher diese Resultate weiter bestätigt werden müssen.

Zuletzt müssen auch die Daten von den AML-Studien mit den neuen FLT3-Inhibi-

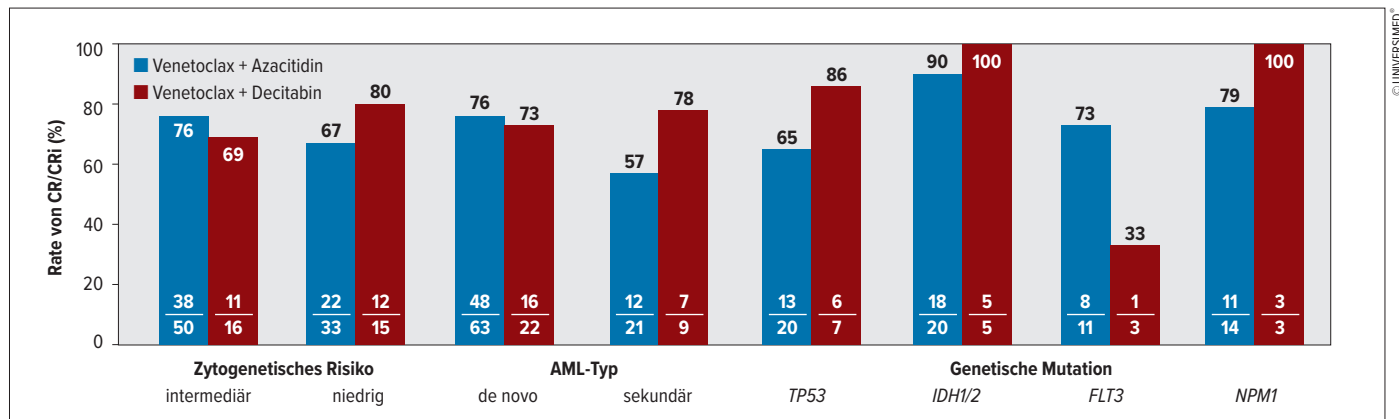


Abb. 3: CR/CRi in verschiedenen Subgruppen mit VEN + HMA (nach Pollyea DA et al., ASH 2018)

toren Quizartinib und Gilteritinib, dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib, dem IDH2-Inhibitor Enasidenib und dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib erwähnt werden, welche im relapsierten/refraktären AML-Setting von der FDA bereits bewilligt wurden oder kurz vor der Zulassung stehen. Diese Substanzen eröffnen bei Higher-Risk-MDS neue therapeutische Optionen nach Versagen einer HMA-Therapie und Progress in eine AML bei Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation qualifizieren. Das diesjährige Highlight in der AML-Therapie waren jedoch die Resultate mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax in Kombination mit HMA oder Low-Dose-ARA-C.^{15, 16} Diese Daten aus einer nicht randomisierten, «open-label» Phase-I-Studie wurden zwischenzeitlich publiziert (n=57) und zeigten eindruckliche CR/CRi-Raten von 60–75% (CR-Rate: 40–55%) bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation qualifizieren.^{17, 18} Erwartete Nebenwirkungen waren Zytopenien und Infektionen, relevante Tumorlyse-Syndrome traten nicht auf. Die Resultate waren unabhängig vom Alter ≥ 75 Jahre, von ungünstigerer Zytogenetik oder vom sekundären AML-Status (Abb. 3).

Fazit

Zahlreiche neue Fragen ergeben sich nun, wie zum Beispiel: Welche Patienten profitieren am meisten von einer zielgerichteten Therapie (Biomarker)? Wann soll die Therapie gestartet werden (Higher-Risk-MDS oder AML, First Line oder bei Refraktärität)? Welches sind die besten Kombinationen? Wie lange soll behandelt werden? Kann die Behandlung mit der

messbaren residuellen Erkrankung (MRD) monitoriert/gesteuert werden? Ist eine prä- oder posttransplantäre Konsolidierung sinnvoll und bei welchen Patienten?

Diese neuen Substanzen eröffnen neue und ungeahnte Optionen in der Behandlung myeloischer Erkrankungen und stellen die arbiträre Grenze zwischen Higher-Risk-MDS und akuter myeloischer Leukämie für die Selektion von Patienten zunehmend infrage. Die Türen sind somit geöffnet für die neue Ära der Präzisionsmedizin. ■

Autor:

PD Dr. med. **Nicolas Bonadies**
Universitätsklinik für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital, Universitätsspital Bern
E-Mail: nicolas.bonadies@insel.ch

■1508

Literatur:

1 List A et al.: The MEDALIST trial: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusion. ASH 2018; Abstr. #1 2 Platzbecker U et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol 2017; 18(10): 1338-47 3 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. ASH 2018; Abstr. #234 4 Diez-Campelo M et al.: Phase 3 study of lenalidomide (LEN) vs placebo in non-transfusion dependent (TD) low risk del(5q) MDS patients with del(5q) – preliminary blinded analysis of the European SINTRA-REV trial. ASH 2018; Abstr. #468 5 Fenaux P et al.: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011;

118(14): 3765-76 6 Fenaux P et al.: Imetelstat in RBC transfusion-dependent (TD) lower risk MDS relapsed/refractory to erythropoiesis-stimulating agents (ESA) (IMERGE): updated efficacy and safety. EHA 2018; Abstr. #S1557 7 Steensma DP et al.: Imetelstat treatment leads to durable transfusion independence (TI) in RBC transfusion-dependent (TD), non-del (5q) lower risk MDS relapsed/refractory to erythropoiesis-stimulating agent (ESA) who are lenalidomide (LEN) and HMA naïve. ASH 2018; Abstr. #463 8 Vicente A et al.: Eltrombopag improves hemato-poiesis in patients with low to intermediate-2 risk myelodysplastic syndrome (MDS). ASH 2018; Abstr. #229 9 Garcia-Manero G et al.: A clinical study of tomaralimab (OPN-305), a toll-like receptor 2 (TLR-2) antibody, in heavily pre-treated transfusion dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes (MDS) that have received and failed on prior hypomethylating agent (HMA) therapy. ASH 2018; Abstr. #798 10 Ades L et al.: A randomized phase II study of azacitidine (AZA) alone or with lenalidomide (LEN), valproic acid (VPA) or idarubicin (IDA) in higher-risk MDS: GFM's 'pick a winner' trial. ASH 2018; Abstr. #467 11 Sekeres MA et al.: Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American Inter-group Study SWOG S1117. J Clin Oncol 2017; 35(24): 2745-53 12 Gerds AT et al.: PD-L1 blockade with atezolizumab in higher-risk myelodysplastic syndrome: an initial safety and efficacy analysis. ASH 2018; Abstr. #466 13 Chien KS et al.: Preliminary results from a phase II study of the combination of azacitidine and pembrolizumab in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. ASH 2018; Abstr. #464 14 Garcia-Manero G et al.: A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). ASH 2018; Abstr. #465 15 Pollyea DA et al.: Venetoclax in combination with hypomethylating agents induces rapid, deep, and durable responses in patients with AML ineligible for intensive therapy. ASH 2018; Abstr. #285 16 Wei A et al.: Venetoclax with low-dose cytarabine induces rapid, deep, and durable responses in previously untreated older adults with AML ineligible for intensive chemotherapy. ASH 2018; Abstr. #284 17 DiNardo CD et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019; 133(1): 7-17 18 DiNardo CD et al.: Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 2018; 19(2): 216-28