



Prof. Dr. med.  
Markus G. Manz  
Zürich



PD Dr. med.  
Alexandre Theocharides  
Zürich

## Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

## Azacitidin und Venetoclax bei zuvor unbehandelter akuter myeloischer Leukämie

Quelle: DiNardo CC et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *C.D. N Engl J Med* 2020;383:617-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971

### Hintergrund

Ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) haben eine ungünstige Prognose, selbst nach Behandlung mit einer hypomethylierenden Therapie. In einer früheren Phase-1b-Studie zeigte die Azacitidin-Venetoclax Kombination eine vielversprechende Wirksamkeit.

### Methoden

Die Autoren randomisierten zuvor unbehandelte Patienten mit bestätigter AML, die aufgrund koexistierender Erkrankungen nicht für eine Standardinduktionstherapie in Frage kamen und/oder weil sie 75 Jahre alt oder älter waren, zu Azacitidin plus entweder Venetoclax oder Placebo. Alle Patienten erhielten eine Standarddosis Azacitidin (75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche subkutan oder intravenös an den Tagen 1 bis 7 in einem 28-tägigen Zyklus); Venetoclax (Zieldosis 400 mg) oder das entsprechende Placebo wurde oral einmal täglich in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

### Resultate

431 Patienten (286 in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe und 145 in der Azacitidin-Placebo-[Kontroll-]gruppe) gehörten zur intention-to-treat Patientenpopulation. Das mittlere Alter betrug in beiden Gruppen 76 Jahre (Bereich 49 bis 91). Bei einem medianen Follow-up von 20.5 Monaten betrug die mediane Gesamt-

überlebenszeit 14.7 Monate in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe und 9.6 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard-Ratio für Tod, 0,66; 95% Konfidenzintervall, 0,52 bis 0,85;  $P < 0,001$ ). Die Inzidenz einer vollständigen Remission war in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe höher als bei der Kontrollgruppe (36,7% vs. 17,9%;  $P < 0,001$ ), ebenso wie die zusammengesetzte vollständige Remission (komplette Remission oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration) (66,4% vs. 28,3%;  $P < 0,001$ ). Zu den wichtigsten unerwünschten Ereignissen gehörten Übelkeit jeden Grades (bei 44% der Patienten in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe und 35% der Patienten in der Kontrollgruppe) und Thrombozytopenie Grad 3 oder höher (bei 45% bzw. 38%), Neutropenie (bei 42% bzw. 28%) und fieberhafte Neutropenie (bei 42% bzw. 19%). Bei 84% der Patienten in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe und 67% der Patienten in der Kontrollgruppe traten Infektionen jeden Grades auf, und bei 83% bzw. 73% traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

### Schlussfolgerung

Bei zuvor unbehandelten AML Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kamen, war das Gesamtüberleben länger und die Inzidenz von Remissionen höher bei Patienten, die Azacitidin plus Venetoclax erhalten hatten, als bei Patienten, die eine Azacitidin Monotherapie erhielten. Fieber in Neutropenie war in der Venetoclax-Azacitidin-Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe.

### Kommentar

- In der Phase 3 Studie von DiNardo et al. (VIALE-A) wird durch die Kombination von Azacitidin (Aza) und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (Ven) eine deutliche Verbesserung des Ansprechens und des Gesamtüberlebens gegenüber der Aza-Monotherapie erreicht (Komplette Remissionsrate, 36,7% vs. 17,9%; Gesamtüberleben 14,7 vs. 9,6 Monate). Es ist festzuhalten, dass auch das Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe tendenziell besser war als in bereits publizierten Studien. Dies ist sicherlich auch durch die in der VIALE-A-Studie eingesetzten supportiven Massnahmen und das engmaschige, systematische Monitoring erklärbar.
- Als Monotherapie hat Venetoclax nur eine moderate Wirkung bei AML. Es wird jedoch postuliert, dass Azacitidin die BCL2-

Abhängigkeit der AML (Stamm-)zellen erhöht was die synergistische Wirkung der Aza-Ven-Kombination erklären könnte. Ein weniger ausgeprägter Synergismus wurde auch mit der Kombination von niedrig-dosiertem Cytarabin und Ven in einer unabhängigen Studie (VIALE-C) beobachtet (Medianes Gesamtüberleben in der Kombination 7-8 Monate) (1, 2). Verschiedene anderen Moleküle zeigen in vitro eine synergistische Wirkung mit Ven und könnten in Zukunft in Kombination bei AML eingesetzt werden.

- Im Vergleich zur Monotherapie mit Aza erfolgte das Ansprechen deutlich rascher. Fast 50% der Patienten erreichten bereits nach dem ersten Zyklus eine CR/CRi. Entsprechend ist die Beurtei-

lung des Ansprechens im Knochenmark nach Zyklus 1 wichtig. Bei Erreichen einer CR/CRi kann die Venetoclax-Dosierung bei ausgeprägter Myelosuppression reduziert werden und ggf. G-CSF eingesetzt werden.

- Wichtig ist, dass der Benefit der Kombinationstherapie Aza-Ven fast in allen molekularen AML-Subgruppen beobachtet wurde. AML mit FLT3- und IDH-Mutationen zeigten dabei die höchsten kompletten Remissionsraten (72% und 75%). Da es für diese Subgruppen bereits orale zielgerichtete Therapien gibt, wird für diese bereits die Kombination mit Ven in klinischen Studien untersucht (NCT03625505 und NCT03471260). Aktuell bleibt zu untersuchen warum FLT3- und IDH-mutierte AML besonders sensitiv auf die Aza-Ven-Kombination sind. Bei diesen molekularen Subtypen ist aufgrund des zu erwartenden raschen Ansprechens besonders auf das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms zu achten.
- Es bleibt offen, ob die Aza-Ven Kombination auch das sogenannte «3+7» (Cytarabin und Anthrazyklin) bei älteren Patienten ersetzen könnte. Auch gibt es noch zu wenig Daten bei AML-Patienten, welche mit konventioneller Chemotherapie geheilt werden können (i.e. CBF-AML mit günstigem Risiko, diese wurden in dieser Studie nicht untersucht). Zudem besteht auch wenig

Erfahrung bei Patienten mit «hochzelliger» AML, da diese wegen dem hohen Risiko eines Tumorlyse-Syndroms unter Venetoclax von der VIALE-A Studie ausgeschlossen wurden.

- Die VIALE-C Studie untersucht die Aza-Ven-Kombination als Erhaltungstherapie nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation.
- Zusammenfassend wird sich aufgrund dieser und früheren Arbeiten die Kombination aus Venetoclax und einer hypomethylierenden (Azacitidin oder Decitabin) Therapie als neuer Standard bei älteren und/oder fragilen AML Patienten etablieren. Weitere Studien (u.a. HOVON-SAKK) werden zeigen welche Venetoclax-Kombinationstherapien die Prognose von AML-Patienten verbessern können.
- Aktuell ist Venetoclax in der Schweiz für die AML-Therapie noch nicht zugelassen.

#### Ausgewählte Referenzen

1. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020;135:2137-2145.
2. Wei AH, Strickland S, Hou JZ, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1277-1284.

## 10-Tage-Decitabin mit Venetoclax bei neu diagnostizierter, für intensive Chemotherapie nicht geeigneter und rezidivierter oder therapierefraktärer akuter myeloischer Leukämie: eine monozentrische Phase-2-Studie

Quelle: Di Nardo CD et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020, published online September 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30210-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30210-6)

### Hintergrund

Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Therapie ist ein neuer Behandlungsstandard für Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die 75 Jahre oder älter sind oder für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen. Pharmakodynamische Studien haben eine Überlegenheit des längeren 10-Tage-Regimes mit Decitabin suggeriert, welches bei Patienten mit Hochrisiko-AML in Phase 2-Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat. In dieser Studie wurde untersucht, ob Venetoclax in Kombination mit 10-Tage-Decitabin die Aktivität bei Patienten mit neu diagnostizierter AML und bei solchen mit rezidivierter oder therapieresistenter AML, insbesondere in Hochrisiko-Subgruppen, verbessern könnte.

### Methoden

Diese monozentrische Phase 2-Studie wurde an der University of Texas MD Anderson Cancer Center (Houston, TX, USA) durchgeführt. In die Studie wurden ältere Patienten (Alter >60 Jahre) mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kamen, Patienten mit sekundärer AML (nach myelodysplastischem Syndrom oder chronischer myelomonozytärer Leukämie) und Patienten mit rezidivierter oder therapieresistenter AML eingeschlossen. Die Patienten mussten einen ECOG-Score von 3 oder weniger, eine Leukozytenzahl von weni-

ger als  $10 \times 10^9$  pro L und eine adäquate Endorganfunktion aufweisen. Patienten mit günstiger Risikozytogenetik (z.B. t[15;17] oder CBF-AML) oder die zuvor eine BCL2-Inhibitor-Therapie erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten Decitabin 20 mg/m<sup>2</sup> intravenös während 10 Tagen mit oralem Venetoclax 400 mg täglich zur Induktion, gefolgt von Decitabin während 5 Tagen mit täglichem Venetoclax zur Konsolidierung. Der primäre Endpunkt war das Gesamtansprechen. Zu den sekundären Endpunkten, die im Rahmen dieser Studie analysiert wurden, gehörten Sicherheit, Gesamtüberleben und Ansprechdauer in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerks 2017. Alle Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten, kamen für eine Beurteilung der Sicherheit und des Ansprechens in Frage. Die Studie wurde unter ClinicalTrials.gov (NCT03404193) registriert und schliesst weiterhin Patienten ein.

### Resultate

168 Patienten wurden zwischen dem 19. Januar 2018 und dem 16. Dezember 2019 in die Studie eingeschlossen; 70 (42%) hatten eine neu diagnostizierte AML, 15 (9%) eine unbehandelte sekundäre AML, 28 (17%) eine behandelte sekundäre AML und 55 (33%) eine rezidivierte oder therapierefraktäre AML. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (IQR 65-76) und 30% der Patienten hatten einen

ECOG-Leistungsstatus von 2 oder höher. Die mediane Nachbeobachtung betrug 16 Monate (95% CI 12-18; tatsächliche Nachbeobachtung 6.5 Monate; IQR 3.4-12.4). Das Gesamtansprechen betrug 74% (125 von 168 Patienten; 95% CI 67-80) und in den Subgruppen: 89% bei neu diagnostizierter AML (62 von 70 Patienten; 79-94), 80% bei unbehandelter sekundärer AML (12 von 15 Patienten; 55-93), 61% bei vorbehandelter sekundärer AML (17 von 28 Patienten; 42-76) und 62% bei rezidivierter oder refraktärer AML (34 von 55 Patienten; 49-74). Zu den häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignissen gehörten Infektionen mit Neutropenie Grad 3 oder 4 (n=79, 47%) und Fieber in Neutropenie (n=49, 29%). 139 (83%) von 168 Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, am häufigsten Fieber in Neutropenie (n=63, 38%), gefolgt von Pneumonie (n=17, 10%) und Sepsis (n=16, 10%). Die 30-Tage-Mortalität betrug 3.6% (n=6, 95% CI 1.7-7.8). Das mediane Gesamtüberleben betrug 18.1 Monate (95% CI 10.0-nicht erreicht) bei neu diagnostizierter

AML, 7.8 Monate (2.9-10.7) bei unbehandelter sekundärer AML, 6.0 Monate (3.4-13.7) bei behandelter sekundärer AML und 7.8 Monate (5.4-13.3) bei rezidivierter oder refraktärer AML. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei neu diagnostizierter AML nicht erreicht (95% CI 9.0-nicht erreicht), war 5.1 Monate (95% CI 0.9-nicht erreicht) bei unbehandelter sekundärer AML, wurde nicht erreicht (95% CI 2.5-nicht erreicht) bei zuvor behandelter sekundärer AML und betrug 16.8 Monate (95% CI 6.6-nicht erreicht) bei rezidivierter oder refraktärer AML.

### Schlussfolgerung

Die Kombination aus Venetoclax und 10-Tage-Decitabin weist ein vertretbares Sicherheitsprofil auf und zeigte eine hohe Aktivität bei neu diagnostizierter AML und molekular definierten Subgruppen bei rezidivierter oder refraktärer AML. Zukünftige grössere und randomisierte Studien sind erforderlich, um die Aktivität in Hochrisiko AML-Subgruppen zu definieren.

### Kommentar

- Im Vergleich zur VIALE-A Studie untersucht diese Studie die Wirkung der Decitabin-Venetoclax-Kombination auch bei AML Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung. Sie ist somit die erste Studie, welche die Kombinationstherapie in dieser Patientengruppe mit sehr ungünstigem Risikoprofil untersucht. Dabei erhielten Patienten die hypomethylierende Substanz (Decitabin) für die Induktion während 10 Tagen bis zum Erreichen einer CR oder CRi und für die Konsolidation während 5 Tagen. Ein ähnliches Regime mit Decitabin (aber ohne Ven) wurde auch in der SAKK/HOVON 135 Studie untersucht.
- Im Vergleich zur VIALE-A-Studie ist das Patientengut in dieser Phase 2-Studie deutlich heterogener und es ist nicht offensichtlich die Übersicht über alle Patientengruppen zu gewinnen. Folgende Patientengruppen wurden untersucht:
  - Patienten >60 Jahre mit AML-Neudiagnose, nicht für intensive Therapie qualifizierend
  - Patienten >18 Jahre mit sekundärer AML nach MDS oder CMML
  - Patienten >18 Jahre mit rezidivierter/refraktärer AML
  - Patienten >18 Jahre mit Hochrisiko MDS/CMML mit 10-20% Blasten oder rezidivierter/refraktärer Erkrankung nach hypomethylierender Therapie
  - Patienten >18 Jahre mit poor-risk AML, komplexem Karyotyp oder TP53-Mutation
- Über die letzten beiden Kohorten wird in einer separaten Arbeit berichtet.
- Interessanterweise erhielten in der Studie 14 Patienten mit FLT3-Mutation zusätzlich zur Ven-Decitabin-Kombination noch einen FLT3-Inhibitor (Sorafenib Gilteritinib, Midostaurin). 86% erreichten eine CR/CRi und 86% wurden mittels FLT3-PCR MRD-negativ. Das mediane Gesamtüberleben wurde in dieser Gruppe nicht erreicht. Dies zeigt, dass eine Triple-Therapie möglich ist und ggf. einen zusätzlichen Nutzen bringen könnte.
- 23 Patienten erhielten eine konsolidierende allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (allo-HSZT). Davon waren 15 nach 14 Monaten nach allo-HSZT noch am Leben.

- Bei neu diagnostizierter AML war das mediane Gesamtüberleben mit 18.1 Monaten vergleichbar mit der VIALE-A Studie. Hingegen war das Gesamtüberleben von AML Patienten mit sekundärer AML (i.e. AML nach MDS oder MDS/MPN) mit 7.8 Monaten im Vergleich zur VIALE-A-Studie (16.4 Monate) deutlich kürzer. Grund für diese (unerwartete) Dichotomie könnte sein, dass Patienten mit vorbestehender Myelodysplasie die längere Applikationsdauer von Decitabin schlechter tolerieren; Die Applikation während 10 Tagen führt zu einer protrahierten Regeneration und längeren Zytopeniaphasen, die bei Patienten mit «vorgeschädigter» Hämatopoese besonders ausgeprägt sein könnten.
- Bei rezidivierter oder refraktärer AML betrug das Gesamtüberleben immerhin 7.8 Monate. Das ist mindestens vergleichbar mit dem in der Literatur beschriebenen Gesamtüberleben nach Salvage-Chemotherapie (1). Dabei zeigten Patienten mit diploidem Karyotyp, NPM1-, IDH-, und FLT3-Mutationen ein besonders gutes Ansprechen. Das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten, die nach Ven-Decitabin eine allo-HSZT erhielten war 22.1 Monate.
- Interessanterweise konnte ein Zusammenhang zwischen der BCL2-Expression auf CD34 positiven Blasten mit dem Erreichen einer MRD-Negativität gezeigt werden.
- Diese Studie zeigt somit, dass Patienten mit refraktärer/rezidivierter AML in Zukunft wahrscheinlich mit einer Kombination aus Venetoclax und einer hypomethylierenden Therapie behandelt werden sollten. Zudem zeigt sie auch, dass die Applikation einer sog. Triple-Therapie (Ven-Decitabin-FLT3-Inhibitor) bei AML mit FLT3-Mutation möglich ist. Patienten mit sekundärer AML sollten eine 5 (nicht 10)-tägige Applikation der hypomethylierenden Therapie in Kombination mit Venetoclax erhalten.

### Ausgewählte Referenz

1. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz MA, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol* 2018;97:1115-1153.