



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
Zentrum für Hämatologie und Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Short NJ et al. Lancet Haematol 2019; 6:e29-37

5- vs. 10-Tages Decitabin Protokoll bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie: eine randomisierte Phase 2 Studie

Hintergrund. Hypomethylierende Substanzen wie z.B. Decitabin, sind der Standard bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie. Einarmige Studien haben gezeigt, dass ein 10-tägiges Decitabin-Regime zu besseren Ergebnissen führt als das übliche 5-Tagesregime. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden Protokolle miteinander verglichen. **Methoden.** Einschliessbare Patienten waren 60 Jahre oder älter mit akuter myeloischer Leukämie, die für eine intensive Chemotherapie-Behandlung ungeeignet waren (oder < 60 Jahre, wenn sie für eine intensive Chemotherapie mit Anthrazyklin plus Cytarabin nicht in Frage kamen).

Die ersten 40 Patienten wurden durch computergenerierte Block-Randomisierung zu gleichen Teilen den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet (Blockgrösse 40), daraufhin wurde ein Ansprechen-adaptiver Randomisierungsalgorithmus angewandt, der alle Behandlungs- und Ansprechdaten früherer Patienten verwendete, um über die Zuordnung jedes folgenden Patienten zu entscheiden, wobei die Gruppe mit überlegenem Ansprechen bevorzugt wurde. Die Patienten wurden zur Gabe von 20 mg/m² Decitabin an 5 oder 10 aufeinanderfolgenden Tagen als Induktionstherapie intravenös alle 4-8 Wochen für bis zu drei Zyklen zugeordnet. Patienten mit Ansprechen erhielten anschliessend Decitabin als Konsolidierungstherapie nach dem 5-tägigen Zeitplan während bis zu 24 Zyklen. Kombiniertes primäres Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission, einer kompletten Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (CRp) oder die komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), zu jeglichem Zeitpunkt gemäss «intention to treat» Analyse.

Resultate. Zwischen dem 28. Februar 2013 und dem 12. April 2018 wurden 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. 28 Patienten erhielten Decitabin 5-Tageszyklen und 43 Patienten Decitabin 10-Tageszyklen. Alle waren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit auswertbar. Der primäre Endpunkt wurde zu ähnlichen Verhältnissen in beiden Behandlungsgruppen erreicht (12 [43%] von 28 in der 5-Tage-Plangruppe, 95% glaubwürdiges Konfidenzintervall 26-60, und 17 [40%] von 43 in der 10-Tage-Plangruppe, 26-54, p=0-78; Differenz 3%, -21 bis 27). Die gesamte Nachbeobachtung betrug 38.2 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug 5.5 Monate (IQR 2-1-11-7) in der 5-Tages-Gruppe und 6.0 Monate (1-9-11-11-7) in der 10-Tages-Gruppe. Das 1-jährige Gesamtüberleben betrug in beiden Gruppen 25%. Das Erreichen einer vollständigen Remission, CRp, CRi, und das Gesamtüberleben war zwischen den beiden Gruppen, nach Stratifizierung gemäss Zytogenetik, de novo versus sekundäre oder therapiebedingte akute myeloische Leukämie oder TP53mut-Status, nicht unterschiedlich. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3-4 waren neutropenisches Fieber (7 Patienten [25%] in der 5-Tage-Gruppe und 14 [33%] in der 10-Tage-Gruppe) und Infektionen (5 [18%] und 16 [37%]). Ein Patient (4%) starb an einer Sepsis im Zusammenhang mit neutropenischem Fieber, Infektion und Blutungen in der 5-Tage-Gruppe. In der 10-Tage-Gruppe starben sechs Patienten (14%) an einer Infektion. Die Frühmortalität war in den beiden Gruppen ähnlich.

Interpretation. Bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie bestand zwischen einem 5-tägigen oder 10-tägigen Decitabin-Regime kein Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

Kommentar

- Die hypomethylierende Therapie mit Azacitidin (über 7 Tage alle 28 Tage) oder Decitabin (über 5 Tage alle 28 Tage) hat sich als Standard bei (älteren) Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, welche nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, etabliert. Beide Therapieoptionen sind für diese Therapieindikation in der Schweiz zugelassen.
- Nicht-randomisierte Studien suggerieren, dass die Verlängerung der Decitabin-Zyklen von 5 auf 10 Tage das Ansprechen auf diese Therapie verstärkt: In einer Phase 2 Studie mit Decitabin 10-Tageszyklen bei AML erreichten 47% der Patienten eine komplette Remission und das mediane Gesamtüberleben war

>1 Jahr. Das schien einer 5-tägigen Therapie, bei der komplette Remissionsraten von ca. 30% und ein medianes Gesamtüberleben von 6-7 Monaten belegt sind, überlegen (Cashen et al. J Clin Oncol 2010;28:556-61).

- Des Weiteren schienen in einer weiteren prospektiven Studie AML-Patienten mit Mutationen im Tumorsuppressor-Gen TP53 besonders von einer 10-tägigen Decitabin Therapie zu profitieren (Welch et al., N Engl J Med 2016; 375:2023-2036).
- In der vorgestellten Phase 2 Studie von Short et al., wird erstmals prospektiv das 5- und das 10-tägige Decitabin-Therapie-regime bei AML direkt miteinander verglichen. Dabei wird

eine kleine Kohorte von 71 Patienten mit hohem medianem Alter (78 Jahre) und ungünstigen prognostischen Parametern wie niedriger Performance-Status (32% der Patienten) und TP53-Mutationen (34% der Patienten) untersucht. Die Studie wurde aufgrund des fehlenden Benefits und der höheren Toxizität in der 10-Tages-Kohorte frühzeitig abgebrochen. Auch konnte kein Benefit für Patienten mit TP53-mutierter AML gezeigt werden. Ursprünglich sollten 100 Patienten eingeschlossen werden. Entsprechend empfehlen die Autoren das 10-tägige Schema bei dieser Patientengruppe nicht mehr anzuwenden.

- Es stellt sich jetzt die Frage, ob es überhaupt eine Indikation für eine 10-tägige Decitabin-Therapie gibt. Dabei muss festgehalten werden, dass in dieser Studie die meisten Patienten in der 10-Tagesgruppe nur einen 10-tägigen Zyklus erhielten. Ursächlich hierfür war meist eine persistierende Myelosuppression. Die schlechte Toleranz der 10-Tageszyklen kann unter Umständen auch auf das hohe mediane Alter der Kohorte und die Komorbiditäten in dieser Alterskategorie zurückgeführt werden. Es bleibt also unbeantwortet, ob jüngere Patienten (z.B. 60-70-jährige) von einer 10-tägigen

Decitabin-Therapie profitieren könnten. Des Weiteren wurden in dieser Studie keine Patienten mit hoher Leukozytenzahl untersucht (maximale Leukozytenzahl: 10.6 G/l). Gerade solche Patienten könnten von einer längeren Verabreichung von Decitabin profitieren, da diese Patienten schlecht auf 5-Tageszyklen ansprechen. Des Weiteren wurden keine Patienten mit refraktärer oder rezidivierter AML untersucht. Rezente Publikationen zeigen zudem, dass die Kombination einer hypomethylierenden Therapie, v.a. mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax das Ansprechen gegenüber der Monotherapie beider Substanzen deutlich verbessern kann. Am letzten Meeting der American Society of Hematology wurde auch die Kombination von Decitabin 10-Tageszyklen mit Venetoclax vorgestellt. Gerade bei jüngeren Patienten mit ungünstigen genetischen Merkmalen (i.e. komplexer Karyotyp, TP53-Mutationen) und wenig Komorbiditäten könnte eine solche Kombination von Vorteil sein.

- Diese Studie lässt also einige Fragen unbeantwortet. Sie zeigt aber auch, dass bei AML-Patienten mit Alter >70 Jahren und Komorbiditäten eine 10-tägige Decitabin-Therapie wohl keinen Vorteil bringt und somit nicht angewendet werden sollte.

Horwitz S et al. Lancet 2019;393:229–40

Brentuximab vedotin in Kombination mit Chemotherapie für CD30-positive periphere T-zell Lymphome (ECHELON-2): eine globale, doppelblinde, randomisierte Phase 3 Studie

Basierend auf der ermutigenden Aktivität und dem Sicherheitsprofil, welche in einer Phase-1-Studie beobachtet wurden, wurde die Echelon-2-Studie initiiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab vedotin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) zur Behandlung von CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen zu vergleichen.

ECHELON-2 ist eine doppelblinde, doppel-Dummy, randomisierte, placebo-kontrollierte, aktive Phase-3-Vergleichsstudie. Einschliessbare Erwachsene aus 132 Standorten in 17 Ländern mit bisher unbehandelten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (zu 75% mit systemischem anaplastischem Großzell-Lymphom) wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder zu A+CHP oder CHOP für sechs oder acht 21-Tages-Zyklen zugeordnet. Die Randomisierung wurde nach histologischem Subtyp gemäss lokaler Pathologie und nach internationalem prognostischem Indexwert stratifiziert. Alle Patienten erhielten Cyclophosphamid 750 mg/m² und Doxorubicin 50 mg/m² an Tag 1 jedes Zyklus intravenös und Prednison 100 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 jedes Zyklus oral, gefolgt von entweder Brentuximab vedotin 1-8 mg/kg und einer Placebo-Form von Vincristin intravenös (A+CHP-Gruppe) oder Vincristin 1-4 mg/m² und einer Placebo-Form von Brentuximab vedotin intravenös (CHOP-Gruppe) am ersten Tag jedes

Zyklus. Der primäre Endpunkt, progressionsfreies Überleben nach verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung, wurde nach dem intention to treat Prinzip analysiert.

Zwischen dem 24. Januar 2013 und dem 7. November 2016 wurden 601 Patienten auf ihre Eignung zum Studieneinschluss untersucht. Davon wurden 452 Patienten eingeschlossen und 226 wurden randomisiert der A+CHP-Gruppe oder der CHOP-Gruppe zugeordnet. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 48.2 Monate (95% CI 35.2 - nicht auswertbar) in der A+CHP-Gruppe und 20.8 Monate (12.7-47.6) in der CHOP-Gruppe (Hazard Ratio 0.71[95% CI 0.54-0.93], p=0.0110). Unerwünschte Ereignisse, einschließlich der Inzidenz und Schweregrad febriler Neutropenie (41[18%] Patienten in der A+CHP-Gruppe und 33[15%] in der CHOP-Gruppe) und der Inzidenz peripherer Neuropathien (117[52%] in der A+CHP-Gruppe und 124[55%] in der CHOP-Gruppe), waren ähnlich zwischen den Gruppen. Fatale Ereignisse traten bei sieben Patienten (3%) in der A+CHP-Gruppe und bei neun Patienten (4%) in der CHOP-Gruppe auf.

Interpretation: Die Front-Line-Behandlung mit A+CHP ist CHOP bei Patienten mit CD30-positivem T-Zell-Lymphomen überlegen. Dies wurde in dieser Studie durch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, sowie einem vertretbaren Sicherheitsprofil gezeigt.

Kommentar

- ▶ Periphere T-Zell Lymphome (T-NHL) sind eine seltene und heterogene Subgruppe, welche 10-15% der Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Die Standard-Therapie bei Patienten mit T-NHL ist die Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Fitte Patienten erhalten anschliessend eine Hochdosis-Chemotherapie Konsolidierung mit nachfolgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransfusion (auto-HSZT) zur Reduktion der Hämatotoxizität. Patienten mit ALK-positivem systemischem anaplastischen grosszelligen Lymphom (sALCL) haben dabei die günstigste Prognose. Die anderen Subgruppen zeichnen sich durch ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben aus (5-Jahres-Gesamtüberleben: 38.5%). Die Zugabe von Etoposid (CHOEP) kann das Progressionsfreie Überleben bei Patienten <60 Jahre verlängern. Das Gesamtüberleben bleibt jedoch unverändert.
- ▶ Die Expression von CD30 ist in den T-NHL Subgruppen unterschiedlich. Einzig bei den sALCL findet sich eine uniforme Positivität.
- ▶ Brentuximab vedotin ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen CD30 gerichtet ist und mit einem Zytostatikum (Monomethylauristatin E) fusioniert wurde, welches die Mikrotubuli zerstört. Somit ist auch erklärt, warum Brentuximab vedotin wie Vincristin eine Polyneuropathie auslösen kann.
- ▶ In dieser prospektiven, randomisierten Phase 3 Studie wurde der Ersatz von Vincristin («O» in CHOP) durch Brentuximab vedotin (A-CHP) bei 452 Patienten mit T-NHL untersucht. In einer Phase 1 Studie konnte bereits belegt werden, dass die Kombination von CHP und Brentuximab vedotin zu einem vielversprechenden Ansprechen führen kann (Ansprechen: 100%, komplettes Ansprechen: 88%, Progressionsfreies Überleben: 71%).
- ▶ Die meisten Patienten litten in dieser Studie an einem sALCL, wobei knapp ein Viertel den prognostisch günstigeren Subtyp mit ALK-Positivität aufwies. Insgesamt waren die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen ausgeglichen. Ca. 20% der Patienten erhielten als Konsolidationstherapie eine auto-HSZT. Das Progressionsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben waren in der in der A-CHP-Gruppe signifikant besser als in der CHOP-Gruppe. Dabei profitierten v.a. Patienten mit sALCL (mit Vorteil für ALK-positive sALCL). Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Toxizität beobachtet, wobei gastrointestinale Nebenwirkungen in der A-CHP-Gruppe häufiger erschienen. Kein Unterschied konnte hinsichtlich Inzidenz von Polyneuropathie und Neutropenie festgestellt werden.
- ▶ Diese Studie hat zur Zulassung von Brentuximab vedotin in Kombination mit CHP durch die Food and Drug Administration (FDA) bei Patienten mit unbehandeltem CD30-positivem T-NHL geführt und stellt ein Meilenstein in der Therapie der T-NHL dar. In der Schweiz ist Brentuximab vedotin bisher nur als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem sALCL zugelassen.
- ▶ Bemerkenswert ist, dass weniger als ein Viertel der behandelten Patienten in dieser Studie eine konsolidierende auto-HSZT erhielten. Als Limitierung kann erwähnt werden, dass Patienten mit T-NHL mit ungünstiger Prognose in dieser Studie nicht von der neuen Kombination (A-CHP) profitierten. Für diese Patienten bleiben die Therapieoptionen beschränkt und neue zielgerichtete Therapieansätze sind notwendig. Das gleiche gilt für Patienten mit CD30-negativen T-NHL.