



Prof. Dr. med.  
Markus G. Manz  
Zürich



Dr. med. Alexandre  
Theocharides  
Zürich

## Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und Dr. Alexandre Theocharides  
Zentrum für Hämatologie und Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Sagi Abelson et al. *Nature* 2018;559:400-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0317-6>

### Bestimmung des Risikos für akute myeloische Leukämie bei Gesunden

Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie (AML) nimmt mit steigendem Alter zu. Wird die Diagnose nach dem 65. Lebensjahr gestellt, liegt die Mortalität bei über 90%. Meist treten keine erkennbaren Frühsymptome auf und die Patienten stellen sich in der Regel mit akuten Komplikationen eines Knochenmarkversagens vor. Voraus gehen diesen de novo AML-Fällen typischerweise somatische Mutationen in präleukämischen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPCs), die klonal expandieren.

Wiederkehrende AML-Mutationen kommen im Laufe des Alterungsprozesses jedoch auch gehäuft in HSPCs gesunder Personen vor, die keine AML entwickeln werden; ein Phänomen, das als altersbedingte klonale Hämatopoese (ARCH) bezeichnet wird.

In dieser Studie wurde «deep sequencing» zur Analyse von Genen, die bei AML wiederkehrend mutiert sind, verwendet, um zwischen Hochrisiko-Personen für AML und solchen mit benigner ARCH zu unterscheiden. Periphere Blutzellen – mit einer Entnahme durchschnittlich 6.3 Jahre vor der AML-Diagnose – von 95 Personen (Prä-AML-Gruppe) wurden analysiert und mit denen von 414

unselektierten Kontrollpersonen, die in Alter und Geschlecht der Studiengruppe entsprachen, verglichen. Die Prä-AML-Fälle unterschieden sich klar von den Kontrollen und wiesen höhere Mutationsraten pro Probe und eine grössere Variation der Allelfrequenz auf, was auf eine grössere klonale Expansion hindeutet. Ferner zeigten sie vermehrt Mutationen in bestimmten Genen. Mittels genetischer Parameter wurde ein Modell zur exakten Vorhersage AML-freien Überlebens abgeleitet und mit einer unabhängigen Kohorte von 29 Prä-AML Fällen und 262 Kontrollen validiert. Da AML selten ist, wurde ebenfalls ein prädiktives AML-Modell entwickelt unter Verwendung einer grossen elektronischen Patientendatenbank, die Personen mit erhöhtem Risiko identifizierte. Zusammengefasst liefern diese Analysen den «proof-of-concept» für die Möglichkeit, zwischen ARCH und Prä-AML viele Jahre vor dem Übergang in eine maligne Erkrankung zu differenzieren. Künftig wären dadurch frühzeitiges Erkennen und Überwachung möglich. Ferner könnten diese Informationen zu einer möglichen therapeutischen Intervention beitragen.

#### Kommentar

- ▶ ARCH wurde bei sonst gesunden Personen beschrieben (ca. 10% bei über 70 Jährigen). Personen mit ARCH (auch CHIP – clonal Hematopoiesis of indeterminate potential genannt) weisen zwar ein erhöhtes Risiko für hämatologische Malignome auf (ca. 1% pro Jahr), die Mehrheit wird jedoch nie an einer solchen Krankheit leiden. Ziel dieser Studie ist es, Patienten mit ARCH zu identifizieren, die ein Risiko für die Entwicklung von AML aufweisen.
- ▶ Diese Studie hatte Zugang zu grossen populationsbasierten Kohorten und DNA von Blutzellen, die vor Beginn der AML entnommen wurde. 95 von >500000 Personen entwickelten eine AML mit einer Latenz von 6.3 Jahren zwischen Probenahme und Krankheitsbeginn. Im Vergleich zur Kohorte gleichen Alters wiesen Patienten, die eine AML entwickelten, mehr Mutationen pro Probe, eine breitere Klongrösse und ein anderes Mutationsbild auf. Die Parallelstudie von Desai et al. (*Nature Medicine*, 2018) zeigt ähnliche Daten in einer Kohorte von 160000 Frauen, von denen 212 eine AML entwickelt haben.

- ▶ Mit Hilfe eines auf maschinellem Lernen beruhenden Ansatzes entwickelten Abelson et al. ein Modell, das AML 6-12 Monate vor Diagnosestellung anhand routinemässig ermittelter Blutparameter vorhersagen kann (Sensitivität 25.7%, Spezifität 98.2%). In einer Datenbank mit 3.45 Millionen Personen wurden 875 AML-Fälle identifiziert. Bei diesen war die Erythrozyten-Verteilungsbreite einige Jahre vor AML-Erkrankung erhöht und es wurden niedrigere Blutwerte für Monozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten dokumentiert.
- ▶ Zusammenfassend gehen diese Studien einen Schritt weiter als die Studien, die zunächst ARCH/CHIP beschrieben und identifizieren Patienten mit ARCH/CHIP und höherem Risiko für AML-Entwicklung.
- ▶ Da das Screening einer grossen Anzahl gesunder Personen für ARCH/CHIP aktuell nicht sinnvoll ist, könnten mit Hilfe von Standardlaborparametern Risiko-Personen identifiziert und dann genetisch getestet werden.
- ▶ Zukünftige Untersuchungen werden zeigen müssen, dass Risiko-Patienten bei Vorliegen dieser Informationen anders betreut und unter Umständen bei bestimmten genetischen Veränderungen therapiert werden.

Adams D et al. *N Engl J Med* 2018;379:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>

### Patisiran, ein RNA-Interferenz-Therapeutikum für hereditäre Transthyretin Amyloidose

**Hintergrund:** Patisiran, eine RNA-Interferenz-Prüfsubstanz, hemmt spezifisch die hepatische Synthese von Transthyretin.

**Methoden:** In dieser Phase-III-Studie wurden Patienten mit angeborener Transthyretin Amyloidose und Polyneuropathie 2:1 in eine Patisiran-Gruppe (0.3mg pro kg KG i.v. Q3W) und eine Placebo-Gruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung im «modified Neuropathy Impairment Score+7» gegenüber dem Ausgangswert nach 18 Monaten (mNIS+7; Bereich 0–304, wobei

höhere Werte stärkere Einschränkung bedeuten). Weitere Beurteilungen wurden mittels «Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy» Fragebogen (Norfolk QOL-DN) (Bereich -4–136, wobei höhere Punktzahlen für schlechtere Lebensqualität stehen), 10m-Gehtest (Ermittlung der Ganggeschwindigkeit in m/sec) und modifiziertem Body-Mass-Index (mBMI, definiert als [Gewicht in kg dividiert durch Grösse in m<sup>2</sup>] × Albumingehalt in g/l; wobei niedrigere Werte einen schlechteren Ernährungszustand anzeigen) durchgeführt.

**Resultate:** Insgesamt wurden 225 Patienten randomisiert (148 in die Patisiran-Gruppe und 77 in die Placebo-Gruppe). Der mNIS+7 Mittelwert ( $\pm$ SD) zu Studienbeginn betrug  $80.9 \pm 41.5$  in der Patisiran-Gruppe und  $74.6 \pm 37.0$  in der Placebo-Gruppe. Nach 18 Monaten betrug die Veränderung des Least-Square-Mittelwerts ( $\pm$ SE) gegenüber dem Ausgangswert  $-6.0 \pm 1.7$  vs.  $28.0 \pm 2.6$  (Differenz,  $-34.0$  Punkte;  $P < 0.001$ ). Der durchschnittliche Ausgangswert ( $\pm$ SD) für den Norfolk QOL-DN betrug  $59.6 \pm 28.2$  in der Patisiran-Gruppe und  $55.5 \pm 24.3$  in der Placebo-Gruppe. Die Änderung des Least-Square-Mittelwerts ( $\pm$ SE) gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 18 Monaten  $-6.7 \pm 1.8$  vs.  $14.4 \pm 2.7$  (Differenz  $-21.1$  Punkte;  $P < 0.001$ ). Patisiran beeinflusste ebenfalls die Gangge-

schwindigkeit und den mBMI. Für die Ganggeschwindigkeit betrug die Änderung des Least-Square-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert nach 18 Monaten  $0.08 \pm 0.02$  m/sec. mit Patisiran vs.  $0.24 \pm 0.04$  m/sec. mit Placebo (Differenz  $0.31$  m/sec.;  $P < 0.001$ ); für den mBMI lagen die Werte bei  $-3.7 \pm 9.6$  vs.  $-119.4 \pm 14.5$  (Differenz  $115.7$ ;  $P < 0.001$ ). Ca. 20% der mit Patisiran therapierten Patienten und 10% derjenigen mit Placebo zeigten milde oder moderate infusionsbedingte Reaktionen. Die Gesamtinzidenz und die Art der Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

**Schlussfolgerungen:** Patisiran verbesserte in dieser Studie verschiedene klinische Symptome der angeborenen Transthyretin Amyloidose.

### Kommentar

- Bei Transthyretin (TTR) Amyloidose handelt es sich um eine autosomal dominante Erbkrankheit, die vorwiegend das Nervensystem (familiäre Amyloidneuropathie=ATTR-FAP) oder das Herz (familiäre Amyloidkardiopathie=ATTR-FAC) betrifft und durch jahrelange Ablagerungen von mutiertem, falsch gefaltetem TTR in den entsprechenden Organen charakterisiert ist. Da TTR hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird, ist die Lebertransplantation ein therapeutischer Ansatz, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen.
- In dieser Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde Patisiran, eine small interfering RNA (siRNA), eingesetzt, um die TTR-Produktion in vivo bei Patienten mit ATTR-FAP zu reduzieren. In der Parallel-Studie von Benson et al. und in derselben Ausgabe der Zeitschrift publiziert, wurde Inotersen, ein TTR-Antisense-Oligonukleotid, verwendet. Beide Ansätze verbesserten die Polyneuropathie signifikant bei 60% der Patienten, wie im Abstract unterstrichen wird.
- Jedoch gab es relevante Unterschiede zwischen den Studien: Patisiran wird intravenös injiziert, während Inotersen subkutan appliziert werden muss. Eine Reduktion der Thrombozytenzahl wurde nur bei Inotersen beobachtet und ein

- Patient starb an einer intrakraniellen Blutung. Wichtig ist, dass eine Korrelation zwischen Reduktion der TTR-Werte und klinischem Ansprechen nur für Patisiran, nicht jedoch für Inotersen gezeigt werden konnte.
- Für Patienten mit ATTR-FAP scheint die Reduktion der TTR-RNA ein attraktiver Ansatz zu sein. Zukünftige Studien werden untersuchen, ob eine längere Therapiedauer mit diesen Molekülen (in dieser Studie betrug der Beobachtungszeitraum «nur» 18 Monate) zu einer noch besseren Therapieantwort führen kann. Darüber hinaus wird es wichtig sein, Responder genauer zu charakterisieren, um prädiktive Parameter für ein Therapieansprechen identifizieren zu können. Schliesslich sind Langzeit-Nachbeobachtungen von mit siRNA- oder Antisense-Oligonukleotiden behandelten Patienten erforderlich. Weitere bereits untersuchte Ansätze sind u. a. die Stabilisierung mutierter TTR durch TTR-Tetramer-Stabilisatoren (Tafamidis und Diflunisal).
- Patisiran wurde bereits durch die FDA zugelassen und kann in der Schweiz über Art. 71c der Verordnung über die Krankenversicherung (KW) beantragt werden.

DiNardo CD et al. N Engl J Med 2018;378:2386-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716984>

## Dauerhafte Remissionen mit Ivosidenib bei rezidivierender oder refraktärer AML mit IDH1-Mutation

**Hintergrund:** Bei 6 bis 10% der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) treten Mutationen im für das Enzym Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) kodierenden Gen (IDH1) auf. Ivosidenib (AG-120) ist ein oraler, zielgerichteter, kleinmolekularer Inhibitor des mutierten IDH1.

**Methoden:** Es wurde eine Phase-1-Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansionsstudie mit Ivosidenib-Monotherapie bei IDH1-mutierter AML durchgeführt. Bei allen behandelten Patienten wurden Sicherheit und Wirksamkeit beurteilt. Die Verumgruppe umfasste Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML, die täglich mit 500 mg Ivosidenib therapiert und mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden.

**Resultate:** Insgesamt wurden 258 Patienten mit Ivosidenib behandelt und die Sicherheit beurteilt. Behandlungsbedingte Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen, die bei mindestens 3 der 179 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML auftraten, waren Verlängerung des QT-Intervalls (bei 7.8% der Patienten), IDH-Differenzierungssyndrom (3.9%), Anämie (2.2%), Thrombozytopenie oder Reduktion der Thrombozytenzahl (3.4%) und Leukozytose (1.7%). In der primären Verumgruppe Wirksamkeitsgruppe (125 Patienten) betrug die Rate an kompletter Remission oder kompletter Remission mit partieller hämatologischer

Regeneration 30.4% (95% Konfidenzintervall [CI], 22.5–39.3), die komplette Remissionsrate betrug 21.6% (95% CI, 14.7–29.8) und die Gesamtansprechrate 41.6% (95% CI, 32.9–50.8). Die entsprechende mittlere Dauer dieses Ansprechens lag bei 8.2 Monaten (95% CI, 5.5–12.0), 9.3 Monaten (95% CI, 5.6–18.3) bzw. 6.5 Monaten (95% CI, 4.6–9.3). Transfusionsunabhängigkeit erlangten 29 von 84 Patienten (35%). Patienten, die auf die Therapie ansprachen, hatten weniger Infektionen und Episoden febriler Neutropenie als jene, die kein Ansprechen aufwiesen. Bei 7 (21%) der 34 Patienten mit kompletter Remission oder kompletter Remission und partieller hämatologischer Regeneration konnte mittels digitaler Polymerase-Kettenreaktion keine residuelle IDH1-Mutation nachgewiesen werden. Keine andere nachgewiesene somatische Mutation konnte das klinische Ansprechen oder die Therapie-Refraktärität voraussagen.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit fortgeschrittener rezidivierender oder refraktärer AML mit IDH1-Mutation hatte die Therapie mit Ivosidenib in einer Dosis von 500 mg täglich eine geringe Anzahl von Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen, und führte zu Transfusionsunabhängigkeit, dauerhaften Remissionen und molekularen Remissionen bei einigen Patienten mit kompletter Remission.

### Kommentar

- IDH1- und IDH2-Mutationen finden sich bei 6-10% bzw. 9-13% der Patienten mit AML und führen zu erhöhter Produktion von 2-Hydroxyglutarat (2-HG). 2-HG hemmt  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängige Enzyme (z.B. TET2) und führt in der Folge zu epigenetischen Veränderungen hämatopoetischer Zellen und konsekutiver Blockierung der Differenzierung.

- Während der IDH2-Inhibitor Enasidenib von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von AML mit IDH2-Mutationen zugelassen ist, untersucht die vorgestellte Phase-I-Studie Sicherheit und Wirksamkeit des IDH1-Inhibitors Ivosidenib bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer AML und IDH1-Mutation. Das Outcome bezieht sich auf eine historische Kohorte.

► Die Dosis-Eskalationsstudie zeigte eine maximale Hemmung von 2-HG bei einer täglichen Ivosidenib-Dosis von 500mg. Die Rate vollständiger Remission und vollständiger Remission mit partieller hämatologischer Erholung betrug 30.4% bei einer medianen Dauer von 8.2 Monaten. Dies ist signifikant besser als nicht-zielgerichtete Therapien bei unselektierten AML-Patienten (vollständige Remission 15%, Gesamtüberleben <4 Monate). Die Therapieantwort korrelierte mit einer Reduktion der Mutationslast des *IDH1*-Allels und 21% der Patienten erreichten eine vollständige molekulare Remission. Präliminäre Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit vollständigem molekularem Ansprechen ein längeres Gesamtüberleben haben.

► Spezifische Nebenwirkungen von Ivosidenib waren das IDH-Differenzierungssyndrom (d.h. Dyspnoe, idiopathisches Fieber, Lungeninfiltrate, Hypoxie), Verlängerung des QT-Intervalls (24.6%) und Leukozytose (36%). Kein Patient brach die

Therapie aufgrund dieser Nebenwirkungen dauerhaft ab. Auch war der Einsatz von CYP3A4-Inhibitoren bei entsprechender Überwachung möglich.

► Bemerkenswerterweise führte Ivosidenib zu Transfusionsunabhängigkeit (Erythrozyten und Thrombozyten) bei 35% der Patienten und Responder zeigten eine geringere Inzidenz von Infektionen und febriler Neutropenie.

► Interessanterweise waren Genmutationen von Rezeptoren des Tyrosinkinase-Signalwegs mit geringerem Ansprechen auf Ivosidenib assoziiert.

► Mit IDH-Inhibitoren behandelte Patienten können zusätzliche *IDH*-Mutationen in trans oder cis erwerben, die zu Therapieresistenz und einem Wiederaufstieg von 2-HG führen (Intlekofer et al. Nature 2018).

► In der Schweiz werden IDH-Inhibitoren bei AML in der AG221-AML-005-Studie untersucht (NCT02677922).

Dührsen U et al. J Clin Oncol 2018;36:2024-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093>

## Positronen-Emissions-Tomographie-gestützte Therapie bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen (PETAL): Eine randomisierte Phase-III-Multizenterstudie

**Ziel:** Die Interim-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Tracer [18F]Fluorodeoxyglucose kann das Outcome bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen prognostizieren. Es wurde geprüft, ob PET die Therapie von Patienten, die mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) behandelt werden, steuern kann.

**Patienten und Methoden:** Neu diagnostizierte Patienten mit CD20-positiven Lymphomen erhielten zwei Zyklen CHOP-plus Rituximab (R-CHOP), gefolgt von einer PET-Untersuchung, die mit der SUV<sub>max</sub>-Methode ausgewertet wurde. PET-positive Patienten wurden randomisiert und entweder sechs zusätzlichen Zyklen R-CHOP oder sechs Blöcken eines intensiven Burkitt-Lymphom-Protokolls zugeteilt. PET-negative Patienten mit CD20-positiven Lymphomen wurden randomisiert und entweder mit vier zusätzlichen Zyklen R-CHOP behandelt oder mit vier zusätzlichen Zyklen R-CHOP und zwei zusätzlichen Dosen Rituximab therapiert. Der primäre Endpunkt war die ereignisfreie Überlebenszeit, die mittels Log-Rank-Test ermittelt wurde.

**Resultate:** Das Interim-PET war bei 108 (12.5%) der 862 behandelten Patienten positiv und bei 754 (87.5%) negativ mit statis-

tisch signifikanten Unterschieden im ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen. Von den PET-positiven Patienten waren 52 mit R-CHOP und 56 gemäss dem Burkitt-Protokoll therapiert mit 2 Jahres-ereignisfreien Überlebensraten von 42.0% (95% CI, 28.2%–55.2%) bzw. 31.6% (95% CI, 19.3%–44.6%) (Hazard Ratio 1.501 [95% CI, 0.896–2.514]; P=0.1229). Unter dem Burkitt-Protokoll trat wesentlich mehr Toxizität auf.

Von den 754 PET-negativen Patienten wurden 255 randomisiert (129 zu R-CHOP und 126 zu R-CHOP mit zusätzlichem Rituximab) und die ereignisfreie Überlebensrate betrug 76.4% (95% CI, 68.0%–82.8%) bzw. 73.5% (95% CI, 64.8%–80.4%) (Hazard Ratio 1.048 [95% CI, 0.684–1.606]; P=0.8305).

Die Prognose des Outcomes mittels PET war unabhängig vom Internationalen Prognostischen Index und die Resultate bei diffusem grosszelligen B-Zell-Lymphom waren vergleichbar mit denen der gesamten Studiengruppe.

**Schlussfolgerungen:** Interim-PET prognostizierte das Überleben bei Patienten mit aggressivem Lymphom, die mit R-CHOP behandelt wurden. Eine PET-basierte Intensivierung der Therapie verbesserte das Outcome nicht.

### Kommentar

► Die PETAL-Studie ist die erste randomisierte Phase-III-Studie bei neudiagnostiziertem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (Aggressives B- oder T-Zell Lymphom, Follikuläres Lymphom Grad 3), die eine Interim-PET (iPET) gesteuerte Therapie untersucht. Die Studie wurde zwischen 2007 und 2012 durchgeführt und vorzeitig abgebrochen, da die Anzahl der Patienten mit positivem iPET kleiner war als angenommen (und die Studie verzögerte) und die Dosis-Intensivierung mit dem Burkitt-Therapie-Protokoll in signifikant höherer Toxizität und möglicherweise geringerer Wirksamkeit resultierte.

► Auch wenn es sich um eine «negative» Studie handelt, könnten verschiedene in der Studie beschriebene Ergebnisse für zukünftige Studien relevant sein. Patienten, die nach 2 Zyklen R-CHOP (12.5% der Patienten dieser Studie) keine 66%ige Reduktion des SUV<sub>max</sub> (SUV-Wert der für FDG-affinsten Läsion) im iPET erreichen, haben ein deutlich schlechteres ereignisfreies Überleben (EFS) im Vergleich zu iPET-negativen Patienten (d.h. Patienten, die eine Reduktion von ≥66% des SUV<sub>max</sub> erreichen). Auch wenn dies nicht überraschend ist, so wurde dieser Outcome-Unterschied bei Verwendung des Deauville-Scoring-Systems nicht beobachtet.

► Die PETAL-Studie wirft zwei Schlüsselfragen für die zukünftige Untersuchungen auf: 1.) Welches ist die beste Behandlungsstrategie für Patienten mit suboptimaler Therapieantwort auf Induktionstherapie mit R-CHOP? 2.) Welches ist der beste Parameter, um Patienten mit hohem Risiko frühzeitig zu erkennen?

► Im Zeitalter der Immuntherapien besteht Hoffnung, dass bispezifische Antikörper und chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR T-Zellen) zu einem verbesserten Outcome von Patienten mit chemo-refraktärer Erkrankung beitragen werden. Darüber hinaus könnten gezielte «small molecule» Therapien gegen Tumortreiber, basierend auf dem Mutationsprofil bestimmter genetischer Lymphom-Subtypen, eine Therapieantwort induzieren (siehe auch Artikel von Schmitz et al. im Journal Watch der letzten Ausgabe der Zeitschrift [info@onkologie](mailto:info@onkologie)).

► Neben iPET werden weitere molekulare Technologien (Analyse zellfreier zirkulierender Tumor-DNA, Next-Generation-Sequencing zum Nachweis tumorspezifischer Immunglobulin Rearrangements oder Mutationen) zur Steuerung der Therapie aggressiver NHL angewendet werden, so wie dies auch für andere Erkrankungen (z.B. AML) der Fall ist.