

Leukämie Rundbrief 22

Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien

Mai 2018



Inhalt

- 1 **Vorwort**
- 2 **Grußwort**
- 3 **Beiträge**
- 3 Übersicht über die aktuellen GMALL-Studien
- 6 Studienangebot und Forschungsprojekte der SAL
- 9 Durchflusszytometrische MRD-Diagnostik bei AML – das HARMONIZE-Projekt
- 11 Studienvorstellung CPX-351
- 13 Studienvorstellung AMLSG 24-15
- 17 Deutsche Intergroup Studie bei Patienten mit AML > 60 Jahre
- 17 Studienvorstellung CML: IRIS-Studie / FASCINATION / DasaHIT
- 19 CML IV
- 20 Deutsche CML-Allianz
- 21 Aktuelle Studienaktivitäten der GSG-MPN
- 25 Neuerungen in ICH GCP E6 (R2) und ihre Auswirkungen auf den Prüfer
- 27 Onkopedia Leitlinienänderungen
- 28 **Referenzlabore**
- 28 Telomerlängenmessung, RNA- und DNA-Sequenzierung mittels Hochdurchsatzverfahren
- 30 **Registerprojekte**
- 34 **Kommentierte Publikationen aus dem Netzwerk**
- 38 **Sponsorenbeiträge**
- 40 **Übersicht über laufende Studien**
- 43 **Termine & Veranstaltungen**

Vorwort

Während der letzten 20 Jahre hat sich die Lebenserwartung bei fast allen Leukämieformen deutlich verbessert. Wesentlich beigetragen hat dazu kooperative Forschung, wie sie vom Kompetenznetz Leukämien gefördert wird. Im vorliegenden 22. Rundbrief des Kompetenznetzes befasst sich dementsprechend die Mehrzahl der Berichte mit kooperativer Forschung. Zumeist sind dies klinische Studien, aber auch Projekte zur Verbesserung und Validierung diagnostischer Methoden. Es ist zu erwarten, dass die kontinuierliche Zusammenarbeit vieler zu einer weiteren Verbesserung der Prognose der Leukämien führen wird. Kooperative Forschung ist nicht nur erforderlich wegen der Seltenheit der Leukämien. Sie bietet auch einen Wettbewerbsvorteil für alle Teilnehmer. Insbesondere junge Wissenschaftler, die noch am Anfang ihrer Karriere stehen, werden merken, dass sie durch Kooperation und die damit einhergehende Kommunikation rascher zum Ziel kommen als außerhalb von Kooperationsgruppen. Die Mitarbeit in Studiengruppen ist ein gutes Training für spätere eigenständige Forschungsk Kooperationen. Wichtig sind gegenseitiges Kennenlernen und eine Atmosphäre des Vertrauens. Die Netzwerkzentrale, Anfang des Jahres an den Sitz der Stiftung Leukämie in Weinheim umgezogen, hilft gern bei Kontakten und Kooperationen.

Im vorliegenden Heft befassen sich vier Artikel mit Studien zu akuten Leukämien, zwei Artikel mit Studien zur CML und je ein Artikel mit Ph-negativen MPN und mit MDS. Zwei weitere Artikel stellen Projekte vor zur Verbesserung der durchflusszytometrischen MRD-Diagnostik bei AML und zur Ergänzung der zytogenetischen Diagnostik durch Telomerlängenmessung. Der Inhalt des Hefts wird ergänzt durch Mitteilungen zu Onkopedia-Leitlinienänderungen, Kommentaren zu Publikationen aus dem Netzwerk und Informationen über laufende Studien, Registerprojekte und Sponsorenbeiträge. Ich wünsche allen Lesern eine spannende Lektüre.



Rüdiger Hehlmann

Netzkoordinator

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns sehr, Ihnen den 22. Rundbrief des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ präsentieren zu dürfen!

Wir bedauern, dass diese Ausgabe aufgrund von personellen Umstellungen innerhalb des Informationszentrums leider erst mit gewisser Verzögerung erschienen ist.

Der Schwerpunkt des Rundbriefes liegt wie immer in der Vermittlung eines Überblicks über die aktuellen Studienaktivitäten der beteiligten Leukämiestudiengruppen:

Lesen Sie sowohl Übersichtsartikel mit Kurzbeschreibungen der Studien als auch detailliertere Berichte mit ausführlicher Erläuterung einzelner Studien. Auch einige in Planung befindliche Studien finden ihre Erwähnung.

Mit der Erstellung der Studienliste im Rundbrief wird sowohl das Deutsche Leukämie-Studienregister ergänzt als auch die dazugehörigen Flowsheets aktualisiert, die Ihnen einen illustrativen Überblick über die Studienlandschaft der verschiedenen Leukämie-Entitäten vermitteln sollen.

Ganz herzlich möchten wir uns daher bei allen Studiengruppen für ihre Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

In eigener Sache möchten wir Ihnen noch unsere neue Mitarbeiterin Frau Martina Wolkenfeld vorstellen. Sie ist seit Januar 2018 für das Informationszentrum tätig und hat die Redaktion und Gestaltung der Kompetenznetzwebseiten, des Rundbriefes und der Newsletter übernommen.

Des Weiteren danken wir unseren Sponsoren, ohne deren Unterstützung eine Weiterführung und Weiterentwicklung der Kompetenznetzseiten und Deutschen Leukämie-Studienregister nicht möglich wäre. Wir freuen uns sehr, zusätzlich zu unseren Sponsoren Bristol-Myers Squibb, Novartis, Celgene und Medac, nun auch Daiichi Sankyo Onkology Europe als Goldsponsor begrüßen zu dürfen.

Ganz besonders möchten wir uns auch bei allen mitwirkenden Autoren für die zahlreichen, interessanten Beiträge bedanken und wünschen allen Lesern viel Freude bei der Lektüre des Rundbriefs!

Mit besten Grüßen
Ihr Informationszentrum

Dr. Nicola Gökbuget | Martina Wolkenfeld

Übersicht über die aktuellen GMALL-Studien

Wiba Keke Wermann¹, Monika Brüggemann², Matthias Stelljes³, Max Topp⁴, Nicola Gökbüget¹

¹ Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

² Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

³ Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster

⁴ Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Einleitung

Da die ALL im Erwachsenenalter eine seltene Erkrankung ist, strebt die GMALL-Studiengruppe zur stetigen Verbesserung der Therapieoptionen die Erfassung aller Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), lymphoblastischem Lymphom (LBL) und anderen verwandten Erkrankungen an. Deshalb sollte grundsätzlich jeder Patient in das GMALL-Register eingeschlossen werden. Die Dokumentation im Register ist zudem die Voraussetzung für die Teilnahme an den prospektiven Studien, um eine nachhaltige Dokumentation des Therapieverlaufs zu gewährleisten. Biomaterial wird zentral in der Biomaterialbank gesammelt. Die Teilnahme am Register ist grundsätzlich für jede Klinik möglich.

Kliniken, die sich aktiv am Register beteiligen und auch zu einer Dokumentation verpflichtet, erhalten Zugriff auf die Expertenempfehlungen der Studiengruppe. Diese stehen für Patienten zur Verfügung, die nicht an Studien teilnehmen können oder möchten oder in Zentren behandelt werden, die an den klinischen Studien nicht teilnehmen. Im Jahr 2017 wurden die wichtigsten Empfehlungen aktualisiert. Dazu gehören die GMALL-Empfehlungen für 18-55-Jährige, für 56-75-Jährige sowie die Empfehlung für die Stammzelltransplantation. Wesentliche Elemente der Empfehlungen sind neue Ansätze in der Induktionstherapie für Ph/BCR-ABL positive ALL sowie der starke Fokus auf dem Einsatz zielgerichteter Substanzen bei Patienten mit persistierender oder rekurrierter MRD. In Überarbeitung befinden sich derzeit die Empfehlungen für über 75-jährige Patienten, für die Rezidivtherapie und die Supportivtherapie. Hier steht die Studiengruppe im Einzelfall für Rückfragen zur Verfügung. Im Jahr 2018 soll auch das derzeit noch gültige Therapieprotokoll für reife B-ALL, Burkitt-Lymphome und andere B-NHL überarbeitet und in eine Expertenempfehlung überführt werden.

Im Folgenden wird auf die aktuell laufenden Studien in der Erstlinientherapie eingegangen. Neben der GMALL-Studie 08 ist die Entwicklung neuer Therapien für ältere Patienten ein besonderer Fokus der GMALL. Hier sollen Immuntherapien in Kombination mit dosisreduzierter Chemotherapie eingesetzt werden.

GMALL 08/2013-Studie

Risikoadaptierte und an den MRD-Verlauf angepasste Therapieoptimierungsstudie für de novo ALL/LBL, Ph(Philadelphia Chromosom)-neg/Ph+, 18-55 Jahre.

Derzeit führt die GMALL-Studiengruppe eine große Therapieoptimierungsstudie für Patienten im Alter von 18-55 Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder LBL durch. In diese Studie, an der circa 80 Zentren teilnehmen, konnten seit August 2016 bereits über 250 Patienten eingeschlossen werden. Ziel ist die Evaluation verschiedener Vorgehensweisen nach standardisierter Stratifikation und Randomisation und MRD-gesteuerter Therapie. Die GMALL-Studiengruppe unterscheidet beim therapeutischen Vorgehen die jüngeren Patienten im Alter von 18-55 Jahren von den älteren Patienten über 55 Jahre und auch anhand des Ph/BCR-ABL-Status. In der aktuell rekrutierenden Studie können sowohl Ph/BCR-ABL-negative sowie -positive (Ph+) Patienten eingeschlossen werden. Die Therapie zwischen ALL- und LBL-Patienten (B-LBL sowie T-LBL) unterscheidet sich dabei nur geringfügig voneinander.

Die Studie prüft unter anderem die Wirksamkeit der pädiatrisch basierten Standardinduktionstherapie mit intensivierter PEG-Asparaginasetherapie in der Induktion bei allen Patienten und intensiverer Rituximabgabe sowohl bei CD20-negativen sowie CD20-positiven Patienten bei Ph-neg ALL/LBL. Bezüglich der ZNS-Prophylaxe wird der Stellenwert der ZNS-Bestrahlung parallel zum zweiten Teil der Induktionstherapie bei der Ph-neg B-Vorläufer ALL/LBL randomisiert geprüft.

Nach der Induktion erhalten alle Patienten standardmäßig die Konsolidation I. Im Anschluss findet eine zweite Risikostratifikation anhand der konventionellen Risikofaktoren sowie des MRD-Verlaufs statt. Bei Patienten mit molekularem Therapieversagen besteht die Indikation zur Stammzelltransplantation, und nach Möglichkeit sollte zuvor die MRD-Last mittels einer subgruppen-spezifischen Therapie gesenkt werden. Hierbei sind experimentelle Möglichkeiten wie beispielsweise Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamizin (B-Vorläufer-ALL) oder Nelarabin (T-Zell-ALL/LBL) zu prüfen.

In der zweiten Randomisation wird geprüft, ob bei Patienten, die zwar initial der Hochrisikogruppe zugeordnet worden sind, sich aber bereits nach der Induktion in molekularer Remission befinden, aufgrund

des guten Ansprechens die SZT vermieden werden kann. Standardrisikopatienten erhalten eine intensiviertere Konsolidationstherapie mit zusätzlichen Asparaginase-Gaben. Patienten mit T-ALL/LBL erhalten in der Konsolidation zwei Zyklen mit Nelarabin/Cyclophosphamid. Nach einer Reinduktionstherapie und insgesamt sechs Konsolidationszyklen folgt die konventionelle Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren. Bei ALL-Patienten werden die Machbarkeit und Wirksamkeit einer neuen Asparaginase-Erhaltungstherapie evaluiert. Auch in der Erhaltung werden die MRD-Untersuchungen fortgesetzt, um ein molekulares Rezidiv gegebenenfalls frühzeitig zu identifizieren, das ähnlich wie das molekulare Therapieversagen behandelt wird.

Ph/BCR-ABL positive Patienten werden mit einer neuen dosisreduzierten Induktionstherapie in Kombination mit Imatinib behandelt. Im Anschluss erhalten sie ebenfalls die Konsolidation I. Bei allen Ph+ Patienten ist die SZT indiziert.

Die Studie ist an 80 Kliniken in Deutschland aktiv und rekrutiert. Link zum Kurzprotokoll:

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl_de/kurzprotokoll_LN_GM_ALL_2016_592.pdf?id=592

GMALL MolAct1, Initial-1 und BOLD: Immuntherapien für Patienten mit Ph-neg ALL

MolAct1

Immuntherapie für Patienten mit MRD-positiver ALL, Ph-neg, ≥ 18 Jahre (N. Gökbuget, M. Brüggemann, M. Topp).

In diese Studie können Patienten eingeschlossen werden, die sich in der Situation des molekularen Therapieversagens oder des molekularen Rezidivs befinden. Sie müssen zumindest die Therapie mit Induktion und Konsolidation I erhalten haben. Eine MRD-Positivität liegt vor, wenn die MRD quantifizierbar positiv ist über 10^{-4} mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4} . Auch Patienten mit MRD-Nachweis nach Rezidiv/SZT können eingeschlossen werden. Die Patienten erhalten mindestens einen Zyklus Blinatumomab in der Standarddosierung. Eine ZNS-Prophylaxe mit intrathekaler Therapie ist Bestandteil des Protokolls. Primärer Endpunkt der Studie ist das molekulare Ansprechen nach einem Zyklus. Insgesamt können bis zu vier Zyklen Blinatumomab gegeben werden. Bei Patienten, die im Anschluss keine SZT erhalten, folgt eine Erhaltungstherapie. Die Studie ist an 21 Zentren aktiv und rekrutiert.

Link zum Kurzprotokoll:

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl_de/kurzprotokoll_LN_GM_ALL_2017_612.pdf?id=612

Initial-1

Immuntherapie für ältere Patienten mit de novo ALL, Ph-neg, 56-75 Jahre (M. Stelljes).

Diese Studie richtet sich an ältere Patienten mit CD22-positiver ALL. Sie erhalten drei Zyklen des CD22-Antikörpers Inotuzumab Ozogamicin als Induktionstherapie. Die Dosierung im ersten Zyklus beträgt $0,8 \text{ mg/m}^2$ an Tag 1, gefolgt von $0,5 \text{ mg/m}^2$ an Tag 15, zusätzlich enthält dieser Zyklus die Gabe von zwei Blöcken Dexamethason. Im nachfolgenden Zyklus beträgt die Dosis des Inotuzumabs jeweils $0,5 \text{ mg/m}^2$. Danach erfolgt die konventionelle Chemotherapie mit der Konsolidations- und Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr. Zu den sekundären Endpunkten zählen unter anderem die hämatologische CR-Rate sowie das Erreichen der molekularen Remission. Die Studie soll an 15 Zentren in Deutschland durchgeführt werden. Die Initiierung ist für April 2018 geplant.

BOLD

Immuntherapie für ältere Patienten mit de novo ALL, Ph-neg, 56-75 Jahre (N. Gökbuget, M. Brüggemann, M. Topp).

In die BOLD-Studie können CD19-positive ältere ALL-Patienten eingeschlossen werden. Sie erhalten eine dosisreduzierte und zeitlich verkürzte Induktionsphase I, gefolgt von einer Induktionstherapie mit Blinatumomab. Im weiteren Verlauf erhalten die Patienten neben wechselnden Konsolidationszyklen mit HDMTX/ASP, HDARAC und Reinduktion drei weitere Zyklen mit Blinatumomab in Standarddosierung. Es folgt die Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt der Studie ist die hämatologische komplette Remission nach der Induktion. Zu den sekundären Endpunkten zählen unter anderem das Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben, die Remissionsdauer und das molekulare Ansprechen zu verschiedenen Zeitpunkten. An der Studie werden auch französische Zentren teilnehmen. In Deutschland soll die Studie an 20 Zentren durchgeführt werden. Die Initiierung ist für April/Mai 2018 geplant.

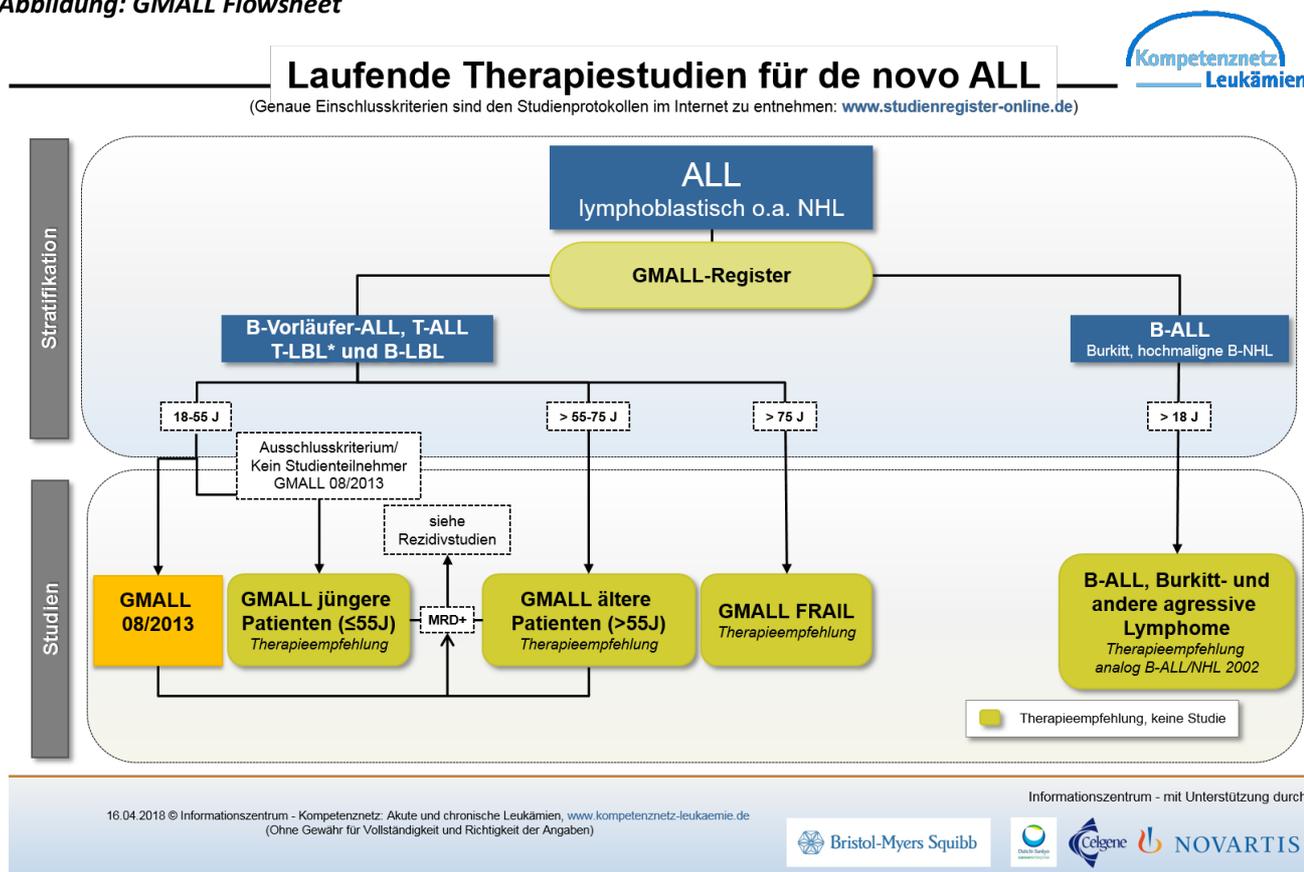
In allen GMALL-Studien wird die MRD mithilfe der PCR klonaler IG/TR Rearrangements in einem zentralen Referenzlabor (Universitätsklinikum Kiel, Deutschland) bestimmt.

Ausblick

Die GMALL plant zudem, an der EWALL-PH-03-Studie für Ph+ Patienten teilzunehmen. Weitere MolAct-Studien mit neuen Substanzen in der MRD-positiven

Situation und auch Rezidivstudien sind geplant. Des Weiteren ist eine Studie für Frail-Patienten geplant, bei der Ponatinib in der Erstlinientherapie eingesetzt wird.

Abbildung: GMALL Flowsheet



Quelle: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL_09.2017.pdf?id=7
(abgerufen am 16.04.2018)

Studienangebot und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie (SAL) zur Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie

Christoph Röllig¹, Martin Bornhäuser¹, Johannes Schetelig¹, Christian Thiede¹, Uwe Platzbecker¹, Andreas Neubauer², Andreas Burchert², Claudia D. Baldus³, Christoph Schmid⁴, Carsten Müller-Tidow⁵, Richard F. Schlenk⁵, Alwin Krämer⁵, Matthias Stelljes⁶, Christoph Schliemann⁶, Kerstin Schäfer-Eckart⁷, Hermann Einsele⁸, Götz Ulrich Grigoleit⁸, Andreas Mackensen⁹, Stefan W. Krause⁹, Walter Aulitzky¹⁰, Mathias Hänel¹¹, Tim Brümmendorf¹², Utz Krug¹⁵, Christian Brandts¹³, Andreas Hochhaus¹⁴, Hubert Serve¹³ und Gerhard Ehninger¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden;

² Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Marburg,

³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin,

⁴ II. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg; ⁵ Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg,

⁶ Medizinische Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster;

⁷ Medizinische Klinik 5, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Nürnberg,

⁸ Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, ⁹ Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Erlangen

¹⁰ Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, ¹¹ Klinik für Innere Medizin III, Klinikum Chemnitz,

¹² Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Aachen; ¹³ Medizinische Klinik II, Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt

¹⁴ Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena; ¹⁵ Medizinische Klinik 3, Klinikum Leverkusen

Zusammenfassung

In der Studienallianz Leukämie (SAL) haben sich mehr als 50 Therapiezentren aus Deutschland und Tschechien zusammengeschlossen; das Hauptaugenmerk der klinischen Studienaktivitäten gilt der AML. Die Sponsor-Verantwortung der Studien wird von verschiedenen SAL-Zentren übernommen, derzeit sind dies neben der Uniklinik Dresden die Standorte Heidelberg, Münster, Frankfurt/M. und Halle. Die Studienallianz Leukämie (SAL) setzt auf eine duale Studienstrategie zur Therapie der AML, die einen Schwerpunkt weiterhin auf einer Optimierung der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen (Therapieoptimierungsstudien) legt und zusätzlich in ausgewählten Krankheitsentitäten mit erfolgversprechenden neuen Substanzen deren Stellenwert untersucht. Neben vierzehn aktuell rekrutierenden Studien werden alle übrigen Patienten der SAL-Zentren zusätzlich im überregionalen AML-Register erfasst, das die SAL gemeinsam mit der AMLCG betreibt (siehe auch Artikel HARMONIZE-Projekt, Seite 9). Die einzelnen Studienkonzepte sollen nachfolgend kurz erläutert werden.

Therapie der Akuten Promyelozytenleukämie (APL, AML M3)

Die dem NAPOLEON-Register zugehörigen Therapieempfehlungen basieren auf einem deutschen Therapiekonsens, der sich sowohl auf Ergebnisse der italienischen und spanischen Studien als auch der italienisch-deutschen APL0406-Studie stützt. Letztere führte den Nachweis einer Nichtunterlegenheit der ATO-ATRA-basierten Therapie gegenüber dem Standard-AIDA-Protokoll bei Nicht-Hochrisiko-Patienten und wurde mehrfach hochrangig publiziert. Das NAPOLEON-Register ist ein Kooperationsprojekt der deutschen AML-Studiengruppen, begleitet von Konsensus-Empfehlungen zur Therapie.

Die APOLLO-Studie ist eine BMBF-geförderte internationale Studie, die den Stellenwert von ATO in der Therapie der Hochrisiko-APL untersucht. Federführend sind die SAL als Sponsor sowie die GIMEMA. Weiterhin beteiligen sich folgende deutsche und internationale Studiengruppen: AML-SG, AML-CG, OSHO, PETHEMA, French-Belgian-Swiss APL group und HOVON. Ähnlich der bei Standard-Risiko-APL durchgeführten APL0406-Studie wird bei APOLLO ein Therapiearm mit Arsenitrioxid ohne Erhaltungstherapie mit einer Cytarabin-Mitoxantron-Idarubin-Therapie und nachfolgender Erhaltungstherapie verglichen. Beide Therapiearme setzen ATRA und Idarubicin ein (Abb.1).

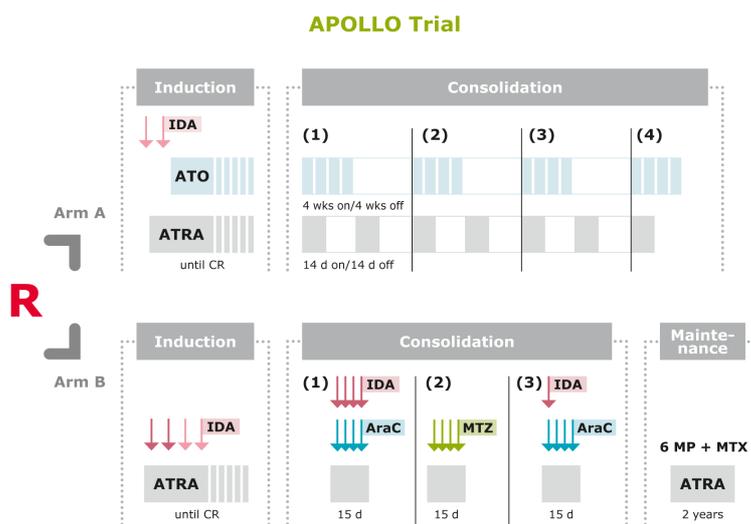


Abbildung 1: Apollo-Studie

AML-Therapie der jüngeren Altersgruppen

Während in den letzten Jahren zwei randomisierte Studien einen Vorteil höherdosierten Daunorubicins gegenüber niedrigdosiertem Daunorubicin (90 mg/m² versus 45 mg/m²) demonstrieren konnten, steht ein Vergleich mit mittelhochdosiertem Daunorubicin aus (90 mg/m² versus 60 mg/m²). Der Stellenwert der

Doppelinduktion bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die erste Induktionstherapie ist eine weitere klinisch bedeutsame Fragestellung. Als klassischer Therapieoptimierungsansatz untersucht die seit Mitte 2014 rekrutierende **DaunoDouble**-Studie beide essentiellen Fragen in der Induktionstherapie unabhängig von der molekular-genetischen Risikostratifikation. Dazu werden alle AML-Neudiagnosen zwischen DA90 und DA60 randomisiert und das Ansprechen am Tag 15 mittels Frühpunktion evaluiert. Gutes Frühansprechen ist über einen Blastenanteil <5% definiert und ermöglicht den Patienten eine zweite Randomisation, bei der über eine wiederholte Induktion mit DA45/60 oder keine zweite Induktion entschieden wird. Zur Beurteilung der CR-Rate werden alle Patienten des zweiten Randomisationsschrittes am Tag 35 ihres letzten Induktionszyklus punktiert. Danach endet die Studie, sodass die Konsolidierung leitliniengemäß bzw. im Rahmen klinischer Studien gemäß der Entscheidung des teilnehmenden Zentrums stattfinden kann. Als sekundäre Endpunkte werden die molekulare und ggf. zytogenetische Remissionstiefe sowie Überlebensendpunkte evaluiert (Abb. 2).

DaunoDouble Trail

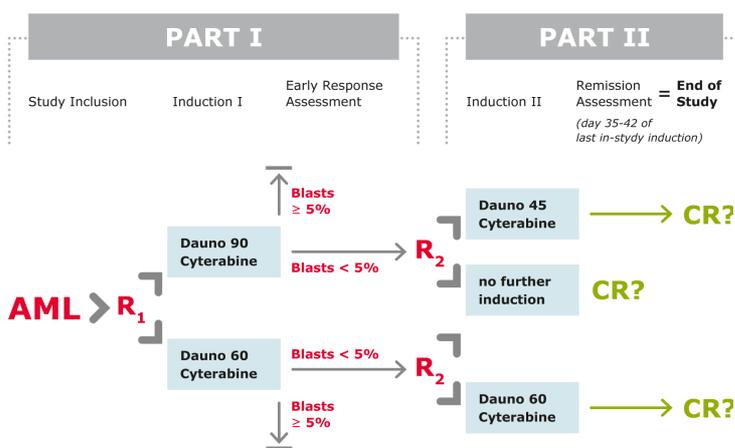


Abbildung 2: DaunoDouble-Studie

Patienten mit ungünstigem Karyotyp und ungenügendem Ansprechen auf Induktion I können in die ASAP-ETAL3-Studie eingeschlossen werden (s.u.). Je nach genetischer Risikokonstellation stehen mehrere Konsolidierungsstudien für jüngere Patienten zur Verfügung.

Die DFG-geförderte **ETAL1**-Studie bearbeitet eine wichtige Fragestellung zur Therapieoptimierung aller Patienten mit klassisch-intermediärem zytogenetischem Risiko: die Rolle der allogenen Blutstammzelltransplantation (SZT). In diesem Kooperationsprojekt der Unikliniken Münster und Dresden zusammen mit den Studiengruppen AMLCG und OSHO wird in dieser Patientengruppe zum

Zeitpunkt der ersten kompletten Remission (CR) die primäre SZT mit einer alleinigen Cytarabin-basierten Chemo-Konsolidierung plus SZT im eventuellen Rezidiv randomisiert verglichen. Um unterschiedlich hohe therapie- und rezidivbedingte Mortalitäten in den Therapiearmen zu berücksichtigen, wurde das Gesamtüberleben vier Jahre nach Randomisation als primärer Studienendpunkt gewählt (Abb.3).

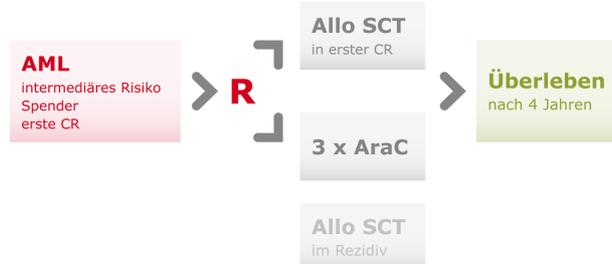


Abbildung 3: ETAL1-Studie

Um die antileukämische Wirksamkeit der Chemokonsolidierung mit höherdosiertem Cytarabin zu erhöhen, wird im Rahmen der **BLAST**-Studie ein neuartiger CXCR4-Inhibitor (BL-8040) randomisiert Plazebo-kontrolliert evaluiert. Geeignet sind fitte Patienten aller Altersgruppen, die nach Erreichen einer ersten kompletten Remission nach Standard-Induktionstherapie mit einer Cytarabin-basierten Konsolidierung behandelt werden sollen und im Alter unter 60 nicht der Gruppe der CBF-AMLs angehören (Abb.4).

BLAST Trial

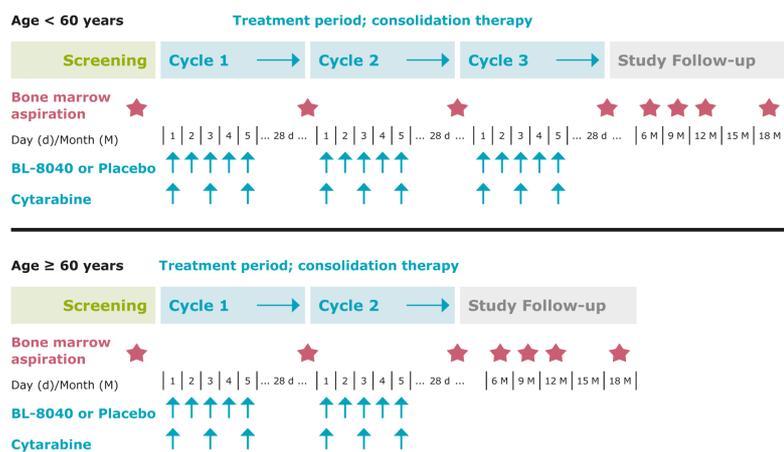


Abbildung 4: BLAST-Studie

Patienten mit t(8;21)-AML werden der Günstigrisiko-Gruppe zugeteilt, haben jedoch bei gleichzeitiger Anwesenheit einer c-KIT- oder FLT3-ITD-Mutation eine schlechte Prognose durch hohe Rezidivneigung oder primär schlechtes Therapieansprechen – ein Effekt, der sich für die inv16-AML nicht sicher nachweisen lässt. Um die negative Wirkung der mutationsassoziierten Genprodukte auszu-

schalten, wird in der **MIDOKIT**-Studie der Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin in Kombination mit Standard-Chemotherapie und als Erhaltungstherapie über ein Jahr eingesetzt um die Prognose dieser Patientengruppe auf den Stand der übrigen CBF-Leukämien anzuheben. Die Studie hat die Rekrutierung kürzlich beendet; die finale Auswertung wird in diesem oder Anfang nächsten Jahres erwartet.

Intensive AML-Therapie der höheren Altersgruppen

Für ältere fitte Patienten, die mit kurativer Intention behandelt werden können, wird die **G&G**-Studie den Einsatz von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) und Glasdegib in Kombination mit Standard-Chemotherapie randomisiert in einem 2 x 2 faktoriellen Design prüfen. Initial erfolgt upfront die Randomisation für die Induktions- und die Konsolidierungs-fragestellung. In der Induktion erhalten Patienten über 60 Jahre zusätzlich zu DA (7+3) entweder eine (GO-1 wie in den MRC Studien) oder drei Gaben GO (GO-147 wie in der ALFA Studie). In der Konsolidierung wird die Gabe des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib oder Placebo in Kombination mit höher dosiertem Cytarabin und als sechsmonatige Erhaltungstherapie geprüft (Abb. 5).

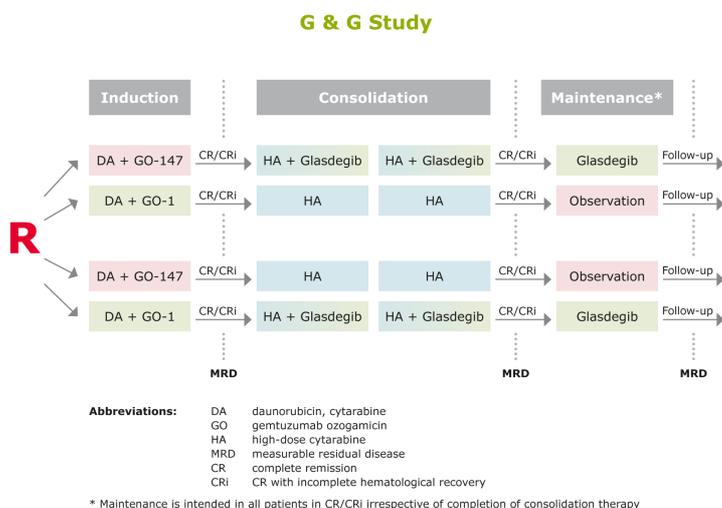


Abbildung 5: G&G-Studie

Hochrisiko-MDS/Oligoproliferative AML

Am Übergang zwischen MDS mit Blastenzahl und AML mit geringer Blastenzahl ist die **PALOMA**-Studie angesiedelt, die den Stellenwert der liposomalen Cytarabin-Daunorubicin-Formulierung CPX-351 im Vergleich zum individuellen Therapiestandard (Standard of Care) untersucht (siehe separater Artikel, Seite 11).

Dosisreduzierte AML-Therapie bei älteren Patienten

Für neudiagnostizierte AML-Patienten ohne intensive Therapie-Option („frail“) existieren mittlerweile mehrere Behandlungsmöglichkeiten, darunter die

Gabe von subkutanem niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) und die intravenöse Gabe von Decitabin oder Azacitidin. Je nach Patienteneignung bietet die SAL für jede Therapieoption eine medikamentöse Ergänzung im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie an: Die **BIBF**-Studie untersucht die Hinzunahme des dreifachen Kinase-Inhibitors Nintedanib (BIBF1120) zu LDAC, während die **DELTA**-Studie bei thrombopenen Patienten Elthrombopag zu einer hypomethylierenden Substanz (Decitabin oder Azacitidin) hinzufügt und damit sowohl den Transfusionsbedarf reduzieren als auch eine antineoplastische Wirksamkeit erreichen soll. Während die DELTA-Studie ausschließlich für die Primärtherapie neudiagnostizierter Patienten konzipiert ist, steht die BIBF-Studie auch für die Rezidivtherapie zur Verfügung (Abb. 6&7)



Abbildung 6: BIBF-Studie

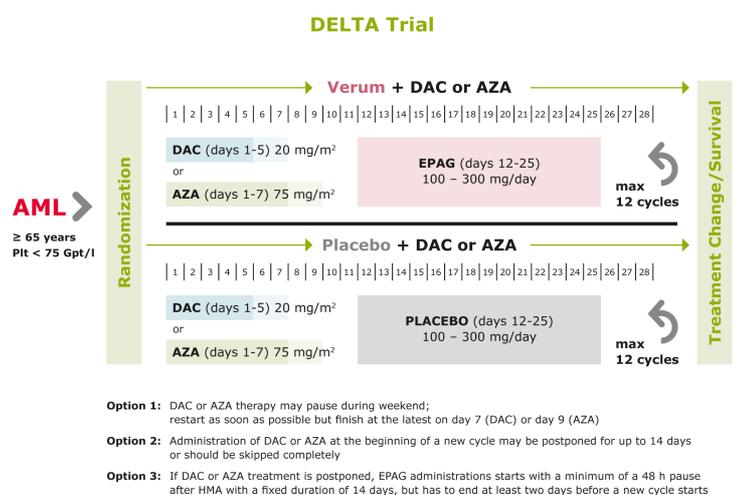


Abbildung 7: DELTA-Studie

AML-Rezidiv

Für Patienten mit einem hämatologischen AML-Rezidiv stehen je nach individueller Situation mehrere Studien zur Verfügung. Da für alle geeigneten Patienten im AML-Rezidiv die allogene Transplantation die Therapie der Wahl darstellt, werden dafür geeignete Patienten in der **ASAP-ETAL3**-Studie untersucht. Gegenstand der Studie ist die Therapie-Strategie vor allogener Transplantation bzw. genauer die Frage, ob einer erfolgreichen Transplantation eine remissions-induzierende intensive Chemotherapie vorausgehen muss oder ob eine alternative Überbrückung in Form von LDAC, Mitoxantron oder sogar watch and wait zu

gleich guten (Langzeit-)Ergebnissen nach der Transplantation führt. Patienten im Rezidiv oder Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Induktionstherapie, mit gleichzeitiger Hochrisiko-Zytogenetik und einem verfügbaren allogenen Spender werden daher randomisiert, wobei eine Hälfte eine intensive Re-Induktion (RIST), die andere eine dosisreduzierte Überbrückungsstrategie (DISC) vor Transplantation erhält. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben 56 Tage nach erfolgter allogener Transplantation (Abb.8).



Abbildung 8: ASAP-ETAL3-Studie

Für Patienten mit und ohne Transplantationsoption untersuchen zwei nichtrandomisierte Studien die Machbarkeit und Wirksamkeit von Kombinationstherapien neuer Substanzen. In der **TEAM**-Studie werden Cytarabin, der CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin (GO) und der Proteasominhibitor Bortezomib bei fitten refraktären oder rezidivierten Patienten kombiniert. Eine mögliche verbesserte Wirksamkeit der Rezidivtherapie mit

intermediär-dosiertem Cytarabin und Mitoxantron (HAM) durch die Hinzunahme des bcl-2-Inhibitors Venetoclax wird im Rahmen der **RELAX**-Studie untersucht nachdem Venetoclax in frühen Studien zusammen mit hypomethylierenden Substanzen und niedrigdosiertem Cytarabin ermutigende Ansprechraten und Überlebenszeiten gezeigt hat.

Nachdem die RELAZA-Studie als eine der ersten interventionellen Studien die Wirksamkeit einer präemptiven MRD-gesteuerten Therapie mit Azacitidin zeigen konnte, wird dieses Studienkonzept nun mit einer Erweiterung um den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab weitergeführt. In der **PEMAZA**-Studie werden Patienten mit MRD-Anstieg und drohendem hämatologischen AML-Rezidiv nach Chemotherapie mit Pembrolizumab und Azacitidin behandelt und bezüglich ihres MRD-Verlaufs und ihrer Rezidivneigung beobachtet. Gleichzeitig wird durch frühzeitige Spendersuche die Voraussetzung für ein tragfähiges Anschlusstherapiekonzept geschaffen.

Alle teilnehmenden Studienzentren und das Angebot der SAL-Studiengruppe sind im Internet unter www.sal-aml.org verfügbar.

Die Autoren des Artikels gehören der SAL-Steuergruppe an und möchten allen Mitgliedern der Studiengruppe für ihr großes und beständiges Engagement danken.

Das HARMONIZE-Projekt: Definition eines einheitlichen Standards für die Durchflusszytometrie-basierte Minimale Resterkrankung (MRD) zur Therapiesteuerung der Akuten Myeloischen Leukämie

Ein Projekt der AML Cooperative Group (AML-CG) und Studienallianz Leukämie (SAL)

Christoph Röllig¹, Malte von Bonin¹, Tobias Berg², Cornelia Brendel³, Wolfgang Hiddemann⁴, Jörg Hoffmann³, Thomas Köhnke⁴, Stefan Krause⁵, Uta Oelschlägel¹, Michael A. Rieger², Frauke Schnorfeil⁴, Simon Völkl⁵, Veit Bücklein⁴ und Marion Subklewe⁴

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum TU Dresden

² Medizinische Klinik II, Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt

³ Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Marburg

⁴ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München

⁵ Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Erlangen

Harmonize
MRD FLOW HARMONIZATION

Einleitung

Die rasante Verbesserung diagnostischer Methoden in der Hämatologie hat es ermöglicht, maligne Zellen auch auf submikroskopischer Ebene zu identifizieren und zu quantifizieren. Neben einem Studium der

Biologie der akuten Leukämien können diese Methoden – Durchflusszytometrie und PCR-basierte Molekulargenetik – auch diagnostisch eingesetzt werden, um die Krankheitsaktivität im Therapieverlauf mittels messbarer (minimaler) Resterkrankung (MRD)

zu bestimmen. Eine MRD-basierte Therapiesteuerung würde es erlauben, die Intensität einer Behandlung der individuellen Krankheitskinetik anzupassen.

Die durchflusszytometrische MRD-Messung

Bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) stellt das Fehlen geeigneter molekularer Marker in einer größeren Zahl von AML-Entitäten ein Haupthindernis für eine breite Anwendung der PCR-Methodik dar, sodass jenseits von PML-RARA bei der Akuten Promyelozytenleukämie derzeit lediglich die NPM1-basierte molekulare MRD-Messung ein verlässliches Instrument in der klinischen Verlaufsdagnostik darstellt. Demgegenüber ist die durchflusszytometrische (*flow cytometry*, FCM) MRD in der Lage, in prinzipiell allen AML-Subgruppen bei nahezu allen Patienten MRD-geeignete Veränderungen zu definieren. Sowohl bei der Messung als auch bei der Auswertung der Proben fehlen aber bislang national und international einheitliche Standards, die für eine klinische Anwendung des Verfahrens essentiell sind. Dies betrifft so wichtige Punkte wie

- Probenaufbereitung und –qualität vor Messung
- Menge und Zusammensetzung der verwendeten Antikörper
- Gating-Strategien
- Auswertemethoden

Das HARMONIZE-Projekt

In einer studiengruppenübergreifenden Initiative haben sich die erfahrenen FCM Arbeitsgruppen der AML-CG und SAL im HARMONIZE-Konsortium zusammengeschlossen, um eine einheitliche Methodik für die genannten Kernpunkte der FCM-MRD-Diagnostik zu erarbeiten – sowohl bei der Vorbereitung und Messung selbst (wet lab) als auch bei deren computergestützter Auswertung (dry lab).

Das HARMONIZE-Konsortium wird derzeit von den Universitätskliniken aus den 5 Standorten Dresden, Erlangen, Frankfurt/M., Marburg (SAL) und München-Großhadern (AML-CG) gebildet. Perspektivisch werden die Standorte Heidelberg und Berlin-Buch die

Arbeitsgruppe erweitern. Das Konsortium arbeitet im Rahmen von geplanten Validierungsexperimenten mit dem Münchner Leukämielabor (MLL) zusammen und ist in der MRD-Arbeitsgruppe des European LeukemiaNet (ELN) vertreten.

Im derzeitigen Arbeitsfokus von HARMONIZE stehen die Etablierung und Validierung zweier Antikörper-Mischansätze (Tubes), die das Antigenprofil der AML-Zellen so charakterisieren, dass für den Großteil der Patienten Leukämie-spezifische Abweichungen (im Vergleich zum Antigenprofil von Vorläuferzellen im Knochenmark) identifiziert werden können. Hierauf aufbauend stellt der prospektive Vergleich zweier Auswertestrategien eine der spannendsten Fragestellungen der HARMONIZE-Kooperation dar: Während bei der LAIP-basierten Herangehensweise eine individuelle krankheits-spezifische Antigenkonstellation (leukämieassoziiertes Immunphänotyp, LAIP) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf quantifiziert wird, stützt sich der „Different-from-Normal“-Ansatz (DfN) auf die Identifikation und Quantifizierung von (im Verlauf ggf. auch neu auftretenden) Zellpopulationen mit aberranter Antigen-Expression im Knochenmark und ist damit nicht zwingend auf eine Messung bei Erstdiagnose angewiesen. Im HARMONIZE-Projekt werden in regelmäßigen Treffen Erfahrungen zur Etablierung vergleichbarer Messbedingungen (über Geräteherstellergrenzen hinweg) diskutiert, das Handling der Proben beim Versand und der Aufbereitung ausgewertet, die Antikörper-Tubes retrospektiv und prospektiv validiert und anhand von Studiendaten in einen klinisch-prognostischen Zusammenhang gesetzt. Die an den Standorten durchgeführten Messungen werden in einer zentralen Datenbank geteilt – auf diese Weise können an den gleichen Messungen LAIP- und DfN-Auswertung vorgenommen und verglichen werden. Geplant ist die prospektive Anwendung im Rahmen randomisierter Studien, um perspektivisch die FCM-MRD als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie und damit als frühen Endpunkt zu etablieren sowie eine patientenindividuelle Steuerung der Therapie zu ermöglichen.

CPX-351: des Kaisers neue Kleider?

Geplante PALOMA-Studie untersucht den Einsatz bei HR-MDS und oligoblastären AML-Patienten im Kontext einer geplanten allogenen SZT

Katja Sockel und Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

In den letzten Jahrzehnten hat es keine wesentlichen Änderungen in der Standardinduktionstherapie der AML gegeben. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand bis zum 70. Lebensjahr kommt in der Regel weiterhin das klassische „3+7 Schema“ (3 Tage Anthrazykline und 7 Tage kontinuierlich Ara-C) zum Einsatz – gefolgt von einer konsolidierenden Chemotherapie bzw. allogenen Stammzelltransplantation, abhängig von der ELN-basierten Risikostratifizierung¹. Für Patienten, die der ELN-Hochrisikogruppe angehören, bzw. zur Gruppe der sekundären AML nach MDS (sAML) oder therapieassoziierten AML (tAML) zählen, besteht dabei jedoch weiterhin eine sehr ungünstige Prognose²⁻³. Diese ist auch in der molekularen Architektur dieser Patientengruppe begründet – so wurde das Auftreten von Splicingmutationen oder TP53 Mutationen bei AML Patienten in der Literatur als „MDS-like AML“ mit sehr schlechter Prognose beschrieben⁴.

Mit CPX-351 (Vyxeos) könnte nun bald eine interessante therapeutische Alternative, speziell für diese Hochrisikogruppe, zur Verfügung stehen. Es handelt sich um einen liposomalen Komplex, welcher die Substanzen Ara-C und Daunorubicin in einem fixen molaren Verhältnis von 5:1 enthält. In dieser Konstellation konnten in-vitro⁵ und in-vivo maximal synergistische Effekte der beiden Medikamente beobachtet werden. Außerdem haben Studien gezeigt, dass die liposomale Formulierung zu einem verzögerten Abbau und somit zu einer längeren Expositionszeit im Vergleich zu dem bisherigen „3+7“ Schema führt⁶⁻⁷. CPX-351 wird zudem, im Vergleich zu normalen Blutzellen, bevorzugt von den Leukämiezellen im Knochenmark aufgenommen⁸.

In den zwei bisher gelaufenen randomisierten Phase 2- Studien, zum einen bei älteren AML Patienten in der Erstlinien- Therapie⁹ und zum anderen bei AML Patienten in der Rezidivsituation¹⁰, konnte zwar keine signifikante Überlegenheit im Überleben der Gesamtgruppe verglichen mit dem traditionellen „3+7“ Schema bzw. investigators choice (in der Rezidivstudie) konstatiert werden, die Subgruppenanalyse erbrachte jedoch ein signifikant besseres Ansprechen, sowie ein besseres Gesamt- und krankheitsfreies Überleben in der prognostisch ungünstigen Hochrisikogruppe (sekundäre AML nach

MDS, therapieassoziierte AML, AML mit ungünstiger Zytogenetik).

Diese Beobachtungen wurden nun auch in einer Phase 3-Studie¹¹ bestätigt. Eingeschlossen wurden hier ausschließlich ältere (60-75 Jahre) Hochrisiko AML Patienten (tAML, sAML aus MDS/CMML oder AML mit MDS assoziierten zytogenetischen Veränderungen, letztere z.T. auch nach Versagen auf HMA i.R. der zuvor gelaufenen MDS Therapie), welche geeignet waren für eine intensive Chemotherapie. Insgesamt konnten 309 Patienten ausgewertet werden, welche 1:1 in den CPX-351 Arm (100 Einheiten/m², Tag 1, 3, und 5) oder den konventionellen „7+3“ Arm (Ara-C 100 mg/m²/Tag × 7 Tage; Daunorubicin 60 mg/m² Tag 1, 2 und 3) randomisiert wurden. Neben einem signifikant besseren Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben: 9.56 vs. 5.95 Monate, HR = 0.69; P = 0.005), konnte auch ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben und eine bessere Remissionsrate im CPX351 Arm (CR u CRi: 47.7% vs. 33.3%; P = 0.016) dokumentiert werden. Die Rate an höhergradigen Nebenwirkungen Grad 3–5 war dabei in beiden Gruppen vergleichbar (92% vs. 91%), die Sterblichkeit am Tag 60 geringer im CPX-351 Arm.

Aufgrund dieser Daten wurde das Medikament im August 2017 durch die FDA bereits zur Erstlinien-Therapie der prognostisch ungünstigen sAML und der AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen in den USA zugelassen. Die Zulassung in Europa wurde ebenso beantragt.

Nicht eindeutig geklärt ist der Nutzen der neuen Formulierung in der Erstlinien-Therapie bei jüngeren AML-Patienten <60 Jahren mit o.g. Hochrisikomerkmalen – hier sind weitere Studien unbedingt notwendig. Außerdem stellt sich die Frage, ob CPX-351 auch bei MDS Patienten mit Hochrisikomarkern zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen kann. Für diese Patientengruppe stellt die allogene Stammzelltransplantation die einzige potenziell kurative Therapieoption dar. Zum Bridging bis zur Transplantation wurde bisher die hypomethylierende Substanz Azacitidin oder die konventionelle Chemotherapie nach dem klassischen „7+3“ Schema eingesetzt. Möglicherweise kann durch die Verwendung von CPX351 auch bei jungen AML Patienten und MDS Patienten mit prognostisch

ungünstigen Markern ein besseres Langzeitüberleben erreicht werden.

Diese Fragen sollen nun durch eine multizentrische, randomisierte Phase II Studie (PALOMA-Studie), welche in Kooperation der SAL Studiengruppe mit der Deutschen MDS Studiengruppe durchgeführt werden soll, untersucht werden. Eingeschlossen werden können alle Hochrisiko MDS (IPSS int-2/high risk) und nicht-proliferativen AML Patienten (mit bis zu 30% Blasten im KM) zwischen 18 und 70 Jahren, die bisher keine Therapie erhalten haben und für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Neben den klassischen Hochrisikomarkern wie ungünstige Zytogenetik, dürfen auch Patienten mit

prognostisch nachteiligen molekularen Markern wie Nachweis einer TP53-, ASXL1- oder SRSF2- Mutation teilnehmen. Ausgeschlossen sind Patienten mit CBF- bzw. NPM1- oder FLT3- Mutationen. Der Studienplan sieht die Randomisierung zwischen CPX-351 und „investigators choice“ vor, welche entweder die klassische Induktionsschema 3+7 oder Azacitidin sc oder eine direkte allogene Stammzelltransplantation sein kann. Geplant ist eine Rekrutierungszeit von 2 Jahren um 114 Patienten einzuschließen. Als primärer Endpunkt wird das 2 Jahres krankheitsfreie Überleben untersucht. Der Studienstart ist für 2018 geplant.

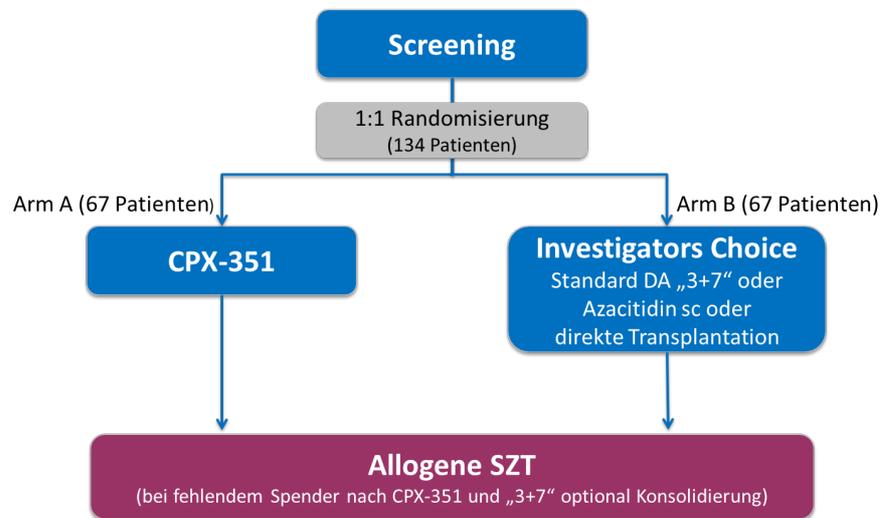


Abb. 1: Studiendesign der PALOMA- Studie

Referenzen

- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424-447
- Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4515–4523
- Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(31):3641-9
- Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015; 125(9):1367-76.
- Mayer LD, Harasym TO, Tardi PG, et al. Ratiometric dosing of anticancer drug combinations: controlling drug ratios after systemic administration regulates therapeutic activity in tumor-bearing mice. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:1854–1863.
- Harasym TO, Bally M, Janoff A et al: Fixed Drug Ratio Liposome Formulations of Combination Cancer Therapeutics. In: Gregoriadis G, editor. *Liposome Technology*. Third ed. New York, Informa Healthcare USA, Inc., New York: informa healthcare; 2006. p. 25-48
- Harasym TO et al: Increased preclinical efficacy of irinotecan and floxuridine coencapsulated inside liposomes is associated with tumor delivery of synergistic drug ratios. *Oncol Res* 2007; 16:361-74.
- Lim WS et al: Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res* 2010; 34:1214-23
- Jeffrey E. Lancet, Jorge E. Cortes, Donna E. Hogge et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* 2014; 123:3239-3246
- Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015; 121(2):234-42.
- Jeffrey E. Lancet, Geoffrey L. Uy, Jorge E. Cortes et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 no. 15_suppl:7000-7000.

AMLSG 24-15

Verena Gaidzik, Peter Paschka

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Ziel der Phase II Studie mit einem Dosisfindungsteil zu Vosaroxin mit Azacitidin in älteren Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und intermediärer bzw. ungünstiger Genetik oder Myelodysplastischem Syndrom mit Exzess von Blasten (MDS-EB-2).

Einleitung

Die akute myeloische Leukämie (AML) und das myelodysplastische Syndrom mit Exzess von Blasten (MDS-EB-2) sind genetisch und klinisch sehr heterogene Erkrankungen.¹⁻³ Das Überleben der Patienten wird von verschiedenen Faktoren, wie patientenbezogene Variablen (z.B. Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand) und Krankheitscharakteristika (z.B. Genetik der Leukämiezellen) beeinflusst. Die Kombination eines Anthrazyklins mit Cytarabin („3+7“) stellt nach wie vor den Standard der intensiven Induktionstherapie für AML Patienten dar. Nach intensiver Induktion können Raten von kompletten Remissionen (CR) von 65 % bis 75 % bei den jüngeren Patienten (≤ 60 Jahren) und von 40 % bis 60 % bei den älteren Patienten erreicht werden. Für AML Patienten, die nicht eligibel für eine intensive Chemotherapie sind, stehen nur begrenzte therapeutische Optionen zur Verfügung, wie niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) und die hypomethylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabine; mit diesen Substanzen können CR-Raten von 10 % bis 30 % erreicht werden.

Für Patienten, welche eine CR nach einer Induktionstherapie erreichen, ist eine Postremissionstherapie notwendig, um ein Rezidiv zu verhindern. Während der Stellenwert der Postremissionstherapie bei älteren Patienten nach wie vor diskutiert wird, wird die Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten auf zyto- und molekular-genetischen Merkmalen basierend ausgewählt und reicht von höher dosiertem Cytarabin bis zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) mit 5-Jahres-Überlebensraten (OS) zwischen 40 % und 45 %; die OS Raten bei älteren Patienten sind weiterhin schlecht: weniger als 10 % der Patienten sind nach 5 Jahren noch am Leben.⁴ Interessanterweise haben Patienten mit MDS-EB-2 sehr ähnliche Überlebensraten wie Patienten mit AML,⁵ daher werden auch diese Patienten in der AMLSG 24-15 Studie berücksichtigt.

In der AMLSG 24-15 Studie werden die beiden Substanzen Vosaroxin und Azacitidin eingesetzt werden.

Bei Vosaroxin handelt es sich um ein first-in-class anticancer Quinolonderivat, welches die Enzyme der Topoisomerase II inhibiert und die DNA interkaliert. Die Folge sind DNA Doppelstrangbrüche, die in einem G2/M Phase Arrest sowie in Apoptose resultieren. Die Induktion der Apoptose kann auch unabhängig von p53 erfolgen; Vosaroxin ist kein Substrat des P-Glykoproteins. Durch die geringere Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, Sauerstoffradikalen) ist eine mögliche Kardiotoxizität reduziert.⁶⁻¹¹ Die zytotoxische Aktivität von Vosaroxin konnte in verschiedenen Zelllinienmodellen, Patientenbiopsien und Mausmodellen demonstriert werden. In Kombination mit verschiedenen Zytostatika hatte Vosaroxin einen additiven oder synergistischen Effekt.^{6,11}

Die Wirksamkeit von Vosaroxin konnte bereits in früheren Studien für hämatologische Malignome inklusive der rezidivierten und refraktären AML, aber auch bei bisher unbehandelten AML Patienten ≥ 60 Jahren mit ungünstigen Risikofaktoren gezeigt werden.¹²⁻¹⁹ Bei einer dieser Studien handelt es sich um die VALOR-Studie, eine randomisierte, doppelt-blinde kontrollierte Phase III Studie, welche Vosaroxin mit intermediär-dosiertem Cytarabin *versus* Placebo und Cytarabin bei AML Patienten, entweder im 1. Rezidiv oder primär refraktär, prüfte.¹⁵ In dieser Studie wurden insgesamt 711 Patienten eingeschlossen. 451/711 Patienten waren ≥ 60 Jahre alt. Das mittlere Patientenalter betrug 68 Jahre. Unter den Patienten ≥ 60 Jahre waren 47 % mit refraktärer Erkrankung, 34 % mit frühem Rezidiv und 19 % mit spätem Rezidiv. Primärer Endpunkt der Studie war das OS und sekundärer Endpunkt die CR-Rate. Die Mehrheit der Patienten in beiden Therapiearmen (soweit Daten verfügbar) hatten eine intermediäre oder ungünstige Zytogenetik. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für die primäre Analyse waren 42 (18.6 %) der Patienten ≥ 60 Jahre im Prüfarm (Vosaroxin/Cytarabin) und 21 (9.3 %) der Patienten im Kontrollarm am Leben und in der Studie. In der Gesamtstudie über 711 Patienten war das OS im Prüfarm 1.4 Monate länger im Vergleich zum Kontrollarm [medianes OS, 7.5 Monate

versus 6.1 Monate; Hazard Ratio (HR)=0.87; 95 %-Konfidenzintervall (CI), 0.73-1.02]. Da die Randomisierung nach Alter, Krankheitsstatus und geographischer Lokalisation stratifiziert wurde, wurde ein stratifizierter *log-rank* Test, der diese Faktoren berücksichtigte, angewendet, um die Wirksamkeitsanalyse zu unterstützen. In der stratifizierten *log-rank* Analyse des OS war die HR bei 0.83 (95 % CI, 0.70-0.98; $p=0.0241$). Die Verbesserung des OS in der Gesamtpopulation der Studie wurde hauptsächlich durch den Vorteil im OS bei den Patienten ≥ 60 Jahre erreicht. In dieser Patientengruppe konnte eine Verbesserung des medianen OS um 2.1 Monate im Prüfarm erreicht werden (medianes OS, 7.1 Monate versus 5.0 Monate; HR=0.75; $p=0.003$). Mit einem längeren follow-up konnte das verbesserte OS im Prüfarm über 48 Monate hinweg gehalten werden.¹⁵ In Bezug auf den sekundären Endpunkt konnte bei den Patienten ≥ 60 Jahre eine doppelt so hohe CR-Rate im Prüfarm erreicht werden im Vergleich zu der Kontrollgruppe (32 % versus 14 %, $p<0.0001$). Eine signifikant höhere CR-Rate wurde konsistent in allen Subgruppen hinsichtlich des Krankheitsstatus beobachtet. Bei Patienten ≥ 60 Jahre wurde der tertiäre Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) im Prüfarm ebenfalls signifikant verbessert (medianes EFS, 2.1 Monate versus 1.3 Monate; HR=0.61; $p<0.0001$). In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt, die 30- und 60-Tage Mortalität, gab es zwischen dem Prüfarm und dem Kontrollarm keinen Unterschied (30 Tage: 10.2 % versus 9.0 %; 60 Tage: 20.4 % versus 22.6 %). Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (AEs) Grad 3 oder höher wurden vor allem durch Myelosuppression, Infektion und gastrointestinale Ereignisse verursacht.¹⁵

Darüber hinaus konnte die Wirksamkeit von Vosaroxin in Kombination mit Decitabine in einer einarmigen Phase II Studie bei älteren Patienten mit AML und Hochrisiko-MDS gezeigt werden.¹⁷

Das mittlere Erkrankungsalter in dieser Studie betrug 69 Jahre (60-78 Jahre). Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 77 % mit einer CR-Rate von 54 %. Mittels Immunophänotypisierung wurde die minimale Resterkrankung (MRD) in 35 von den 43 ansprechenden Patienten gemessen; in 66 % (24/35) war keine MRD mehr nachweisbar. Insbesondere waren auch in dieser Studie die Ansprechraten vor allem bei Patienten mit *TP53* Mutation oder ungünstiger Genetik ermutigend.¹⁷ Das Sicherheitsprofil von Vosaroxin, basierend auf den bisherigen Studien, entspricht im Wesentlichen den bekannten pharmakologischen Effekten anderer zytostatischer Substanzen. Myelosuppression und damit assoziierte Infektionen sowie gastrointestinale Toxizität, wie z.B.

Mukositis, Übelkeit und Erbrechen stellen die häufigsten berichteten AEs dar.

Im Gegensatz hierzu beruht die Zytotoxizität von Azacitidin, die 2. Substanz der AMLSG 24-15 Studie, auf seiner Inkorporation in die RNA und DNA. Die Inkorporation in die RNA führt zur Störung der Synthese von Nukleinsäuren und Proteinen; die Inkorporation in die DNA verursacht die Depletion von DNA Methyltransferasen, welche zur einer reduzierten DNA-Methylierung führt, Induktion von DNA Schäden und Zelltod in den G1 und S Phasen des Zellzyklus.

Die Wirksamkeit von Azacitidin bei Patienten mit AML und geringer Leukämieast sowie Patienten mit Hochrisiko-MDS konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.²¹⁻²⁴

Azacitidin ist mittlerweile sowohl von der amerikanischen *US Food and Drug Administration* (FDA) als auch der europäischen Arzneimittelbehörde *European Medicines Agency* (EMA) für erwachsene Patienten mit AML und Knochenmarkblasten zwischen 20 % und 30 % und Multiliniendysplasie, welche nicht für eine allogene SZT eligibel sind, zugelassen worden. In Europa ist es zudem auch für AML Patienten mit > 30 % Knochenmarkblasten zugelassen, die nicht allogent transplantiert werden können.

In einer randomisierten Phase III Studie (AZA-AML-001) für ältere Patienten (mittleres Alter: 75 Jahre) mit neu diagnostizierter AML und > 30 % Blasten im Knochenmark wurde Azacitidin versus konventionellen Therapieregimen (CCR) untersucht; CCR enthielten LDAC, intensive Chemotherapie oder best supportive care (BSC).²¹ Insgesamt wurden in diese Studie 488 Patienten eingeschlossen. 241 dieser Patienten wurden für Azacitidin randomisiert; 246 Patienten erhielten CCR.

In dieser Studie war die Therapie mit Azacitidin versus CCR mit einer Verbesserung des medianen OS (10.4 versus 6.5 Monate) sowie des 1-Jahres-Überlebens (46.5 % versus 34.2 %) assoziiert, auch wenn der primäre Endpunkt der Studie, OS, nicht erreicht wurde.²¹ Darüber hinaus ist Azacitidin insbesondere bei den Hoch-Risiko-Subgruppen der AML (z.B. komplexer Karyotyp oder ungünstige Zytogenetik) aktiv.²⁴ Die häufigsten AEs, welche unter der Therapie mit Azacitidin berichtet wurden, sind Hämatotoxizität (Thrombopenie, Leukopenie und Neutropenie), GI-Toxizität (Übelkeit und Erbrechen) sowie lokale Reaktionen an der Einstichstelle.

Die sich nicht-überlappenden Toxizitätsprofile von Vosaroxin und Azacitidin, ihre distinkten Mechanismen sowie die besondere Wirksamkeit bei der AML des älteren Patienten und bei der AML mit ungünstigem genetischen Risikoprofil stellen die Rationale für die Kombination beider Substanzen in der Erstlinientherapie älterer Patienten mit AML oder MDS-EB-2 in

der AMLSG 24-15 Studie dar. Der Hauptteil der AMLSG 24-15 Studie besteht aus einer Phase II Studie von Vosaroxin mit Azacitidin bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML und intermediärer oder ungünstiger Risikogenetik oder MDS-EB-2. Ein initialer Dosisfindungsteil prüft die Kombination von Vosaroxin mit Azacitidin bei bis zu 18 älteren Patienten. Insgesamt ist es geplant, 150 Patienten in die Studie einzuschließen. Die Studie wird an ca. 20-25 Zentren der AMLSG in Deutschland verfügbar sein.

Die Ziele und Endpunkte der AMLSG 24-15 Studie sind wie folgt definiert:

1) Das primäre Ziel für die Wirksamkeit ist die Evaluation der Aktivität von Vosaroxin in Kombination mit Azacitidin im Hinblick auf die CR-Rate und CR-Rate mit inkompletter Regeneration des Blutbilds (CRi). Des Weiteren wird eine vordefinierte Subgruppenanalyse bei Patienten mit komplexem Karyotyp zur Evaluation des Einflusses der Kombinationstherapie von Vosaroxin und Azacitidin auf die CR und CRi durchgeführt werden.

2) Sekundäre Ziele für die Wirksamkeit sind die Evaluation der CR-Rate sowie der kombinierten Rate von CR/CRi und CR mit Negativität für minimale Resterkrankung (CR_{MRD}-), die Analyse der Remissionsdauer (DOR) sowie die Evaluation des EFS und des OS. Im Rahmen der Endpunkte für die Sicherheit werden die Sicherheit und Durchführbarkeit der Kombination von Vosaroxin und Azacitidin bestimmt werden, die 30-Tages und 60-Tages Mortalität sowie Inzidenz und Intensität der Nebenwirkungen entsprechend den „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ Version v4.0. Darüber hinaus wird die Lebensqualität mittels des „EORTC Quality of Life Core Questionnaire“ (QLQ-C30) untersucht werden, ergänzt durch Informationen im Hinblick auf Begleiterkrankungen, verzögerte Therapienebenwirkungen und Demographie zum Zeitpunkt des Screenings, nach jedem Therapiezyklus, am Ende der Therapie sowie bei der letzten Follow-up Visite.

Die AMLSG 24-15 Studie ist eine Phase II- Studie, der ein Dosisfindungsteil vorangeht.

Während des initialen Dosisfindungsteils wird die Vosaroxindosis zunächst mit 70 mg/m² an den Tagen 1 und 4 verabreicht werden. In Abhängigkeit der Toxizität ist eine Dosisreduktion von Vosaroxin vorgesehen. Azacitidin wird gemäß Zulassung in der

Dosierung von 75 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 7 verabreicht werden. Ein Standard 3+3 Design wird eingesetzt.

Dosierung und Therapie im Phase II Teil der Studie

Während Patienten werden bis zu 8 Zyklen Azacitidin und Vosaroxin erhalten. Innerhalb jedes Therapiezyklus werden die Patienten Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg/m²/Tag an den Tagen 1-7 und Vosaroxin an den Tagen 1 und 4 erhalten. Die Vosaroxindosis wird während des vorangegangenen Dosisfindungsteils bestimmt werden, jedoch wird die Dosis von 70 mg/m²/Tag an den Tagen 1 und 4 jedes Therapiezyklus nicht überschritten werden. Die Zyklen werden alle 4 bis 6 Wochen wiederholt.

Nach dem 1. Zyklus kann Azacitidin, welches an den Tagen 1-7 verabreicht wird, aufgrund von logistischen Schwierigkeiten während des Wochenendes, auch an den Tagen 1-5 sowie 8-9 appliziert werden. Im Falle noch bestehender Toxizitäten nach dem 1. oder 2. Zyklus können Patienten auch direkt die Erhaltungstherapie erhalten, sobald die Toxizität ≤ 1° nach CTC ist. Die Evaluation des Therapieansprechens inklusive Knochenmark wird nach den Zyklen 1, 2, 4, 6 und 8 durchgeführt; Patienten mit CR, CRi, PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) sind für nachfolgende Zyklen eligibel.

Nur Patienten mit klarem Hinweis auf Progress der Erkrankung werden nicht mehr innerhalb des Protokolls behandelt und von dem Protokoll ausgeschlossen. Nach maximal 8 Therapiezyklen von Vosaroxin mit Azacitidin werden Patienten eine Erhaltungstherapie mit Azacitidin als Einzelsubstanz erhalten. Azacitidin wird alle 4 bis 6 Wochen an den Tagen 1-7 verabreicht; im Falle von logistischen Schwierigkeiten während des Wochenendes ist auch eine Gabe an den Tagen 1-5 und 8-9 möglich.

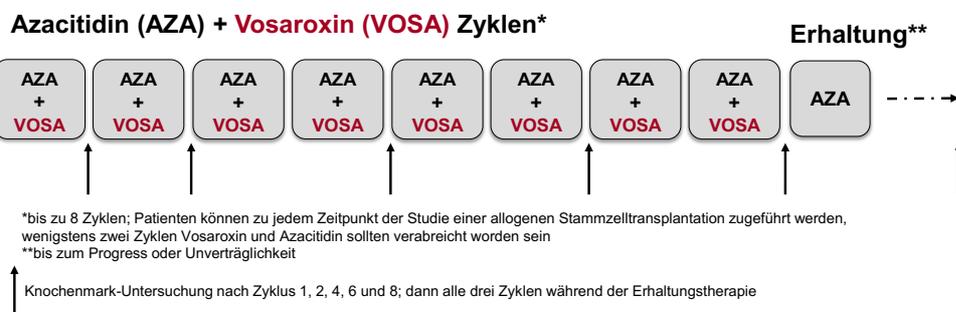
Die Erhaltungstherapie kann auch nach Rücksprache vor Abschluss der 8 Zyklen der Kombinationstherapie begonnen werden. Patienten können jederzeit während der Therapie, aber erst nach zwei Zyklen Azacitidin mit Vosaroxin, für eine allogene SZT, ausgewählt werden. Die Entscheidung für eine SZT wird anhand von etablierten Risikoscores getroffen. Die Erkrankung sollte vorzugsweise in Remission sein. Die Konditionierungsregime können entsprechen den Empfehlungen des jeweiligen Studienzentrums ausgewählt werden.

Haupt-Einschlusskriterien:

1. Patienten mit bestätigter Diagnose einer AML (WHO 2016) und intermediärem oder ungünstigem genetischem Risiko (entsprechend den ELN Empfehlungen 2017); oder Patienten mit MDS-EB-2
2. Patienten \geq 60 Jahre
3. Keine vorangegangene Chemotherapie für die Leukämie außer Hydroxyurea zur Kontrolle der Hyperleukozytose für 10 Tage während der diagnostischen Screening Phase; Patienten dürfen eine frühere Therapie für das MDS erhalten haben, jedoch keine hypomethylierenden Substanzen
4. ECOG Status \leq 2
5. Fähigkeit, die protokollspezifischen Anforderungen zu erfüllen
6. Unterschriebene Einverständniserklärung

Haupt-Ausschlusskriterien:

1. Bekannte oder beobachtete Überempfindlichkeit gegenüber den in dieser Studie verwendeten Medikamenten
2. Günstige Genetik: t(15;17)(q22;q12), *PML-RARA*; t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1*; inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), *CBFB-MYH11*; mutiertes *NPM1* ohne *FLT3-ITD* oder mit *FLT3-ITD*^{low}
3. Vorangegangene Therapie der AML außer Hydroxyurea
4. Vorangegangene Therapie des MDS mit hypomethylierenden Substanzen
5. ECOG Status $>$ 2
6. Patienten, welche sich nicht für eine intensive Chemotherapie eignen

Therapieschema der AMLSG 24-15 Studie

Bei Fragen zu der AMLSG 24-15 Studie können Sie sich gerne an die Leiterin der klinischen Prüfung, Frau Dr. Verena I. Gaidzik, oder den Trial Coordinator PD Dr. Peter Paschka wenden.

Referenzen

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
2. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-27.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-74.
4. Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:324-30.
5. Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(11):1663-70.
6. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1908-15.
7. Investigator Brochure of Vosaroxin.
8. Evanchnik MJ, Allen D, Yoburn JC, Silverman JA, Hoch U. Metabolism of (+)-1,4-dihydro-7-(trans-3-methoxy-4-methylamino-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid (voreloxin; formerly SNS-595), a novel replication-dependent DNA-damaging agent. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(3):594-601.
9. Advani RH, Hurwitz HI, Gordon MS, et al. Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, in relapsed/refractory solid tumors: a report on two dosing schedules. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2167-75.
10. Hawtin RE, Stockett DE, Byl JA, et al. Voreloxin is an anticancer quinolone derivative that intercalates DNA and poisons topoisomerase II. *PLoS One*. 2010;5(4):e10186.
11. Hawtin RE, Stockett DE, Wong OK, Lundin C, Helleday T, Fox JA. Homologous recombination repair is essential for repair of vosaroxin-induced DNA double-strand breaks. *Oncotarget*. 2010;1(7):606-19.
12. Scatena CD, Kumer JL, Arbitrario JP, et al. Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, acts synergistically with cytarabine in vitro and induces bone marrow aplasia in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(5):881-8.
13. Lancet JE, Ravandi F, Ricklis RM, et al. A phase Ib study of vosaroxin, an anticancer quinolone derivative, in patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia*. 2011;25(12):1808-14.
14. Lancet JE, Roboz GJ, Cripe LD, et al. A phase 1b/2 study of combination vosaroxin and cytarabine in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015;100(2):231-7.
15. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1025-36.
16. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-32.
17. Daver N, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, et al. Phase I/II Study of vosaroxin and decitabine in newly diagnosed older patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) and high risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2015;126:561 (abstract).
18. Jacoby MA, Abboud CN, Dipersio JF, et al. A phase I study of vosaroxin plus azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2015;126:1686 (abstract).
19. Lancet JE, Ravandi F, Ritchie EK, et al. Baseline predictors of mortality in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia treated with vosaroxin plus cytarabine or placebo plus cytarabine in the phase 3 VALOR study. *Blood*. 2015;126:2560 (abstract).
20. Fachinformation von Azacitidin
21. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $>$ 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
22. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-9.
23. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
24. Döhner H, Dolnik A, Tang L, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older AML patients treated with azacitidine or conventional care. Submitted.

Deutsche Intergroup Studie bei Patienten mit AML > 60 Jahre

Dietger Niederwieser

Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

Die akute myeloische Leukämie ist eine Erkrankung, die vorwiegend im höheren Alter auftritt und zudem im Alter deutliche schlechtere Ergebnisse als bei jüngeren Patienten aufweist. Die verfügbaren Medikamente haben sich in den letzten Jahrzehnten nicht geändert, so dass man vorwiegend mit Kombinationen und Dosierungen versucht hat, die Ergebnisse zu verbessern. Hier stellen wir eine große randomisierte Studie vor, die den Einfluss verschiedener Behandlungsstrategien im Vergleich zum bisherigen goldenen Standard untersucht hat.

Die Intergroup Studie der OSHO und AMLCG wurde für die Rekrutierung beendet und ausgewertet. Insgesamt wurden 1286 Patienten mit neu-diagnostizierter AML in diese randomisierte Studie eingeschlossen. Upfront wurden die Patienten entweder in einem studienspezifischen (n=1154) oder in einem gemeinsamen (n=132) Arm (Verhältnis 9:1) randomisiert. Während die studienspezifische Arme unterschiedliche Dosisintensitäten und Kombinationen testeten, einigte man sich bei dem gemeinsamen Arm auf den von Mayer et al. in NEJM 1994 publizierten Arm. Als primärer Endpunkt wurde leukämiefreies Überleben (LFS) gewählt, als sekundäre Endpunkte

komplette Remission (CR) an Tag 90, Gesamtüberleben, *relapse free survival* (RFS), persistierende Leukämie, Früh Tod und Tod in Aplasie. Für die CR standen die Ergebnisse von 1079 Patienten, für die Überlebenskurven Informationen von 1120 Patienten zur Verfügung. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug je nach Studiengruppe 43 bis 66 Monate. Die Patientencharakteristika unterschieden sich bis auf das Alter, der Anzahl der sekundären AML und dem Vorhandensein von *npm1*-Wildtyp nicht wesentlich zwischen den Studiengruppen und dem gemeinsamen Arm. Die CR Raten an Tag 90 sowie die LFS Kurven zeigten keine Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen. In den Multivarianzanalysen war das Alter, de novo und sekundäre AML, Zytogenetik und die Zahl der Leukozyten für das LFS bestimmend, jedoch nicht die Behandlungsprotokolle. Wir folgern daher, dass die drei Behandlungsstrategien und somit die Dosisintensität keinen Einfluss auf CR-Rate und LFS ausüben. Leider ist in den letzten Jahren keine Verbesserung der Ergebnisse durch die Induktionstherapie zu beobachten. Neue Konzepte erscheinen dringend notwendig.

Zielgerichtete Langzeittherapie von CML-Patienten: wirksam und nebenwirkungsarm (Ergebnisse der IRIS-Studie)

Christian Fabisch, Christiane Clauß, Andreas Hochhaus

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

Die Therapie mit dem Erstlinien-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Imatinib ist auch über viele Jahre effektiv und nebenwirkungsarm. Das Gesamtüberleben der CML-Patienten unter Imatinib-Therapie entspricht 10 Jahre nach Diagnose 83%, was nahezu den Überlebensdaten der Normalbevölkerung entspricht. Das therapeutische Ansprechen und die Verträglichkeit von Imatinib waren so gut, dass die Mehrheit der Patienten der Vergleichsgruppe (Interferon alpha plus Cytarabin) zu dieser Therapie wechselte und Imatinib während des Studienverlaufes der Standardwirkstoff zur Behandlung der CML wurde.

Je nachdem, ob die Patienten zum Zeitpunkt 12 bzw. 18 Monate nach Beginn der Imatinib-Therapie

mindestens das Ansprechen MMR (Major Molecular Response) erreicht hatten, fielen die CML-abhängigen 10-Jahres-Überlebensraten signifikant höher bei den Patienten mit erreichter MMR aus gegenüber Patienten, die zu den jeweiligen Zeitpunkten keine MMR erreicht hatten. Hinsichtlich der Nebenwirkungen konnte die IRIS-Studie zeigen, dass keine kritischen Probleme aufsummiert oder verstärkt wurden. So traten unter der Imatinib-Therapie bei 9% der Patienten SAEs auf, wobei Bauchschmerzen am häufigsten vorkamen (0,7% der Patienten im Zusammenhang mit Imatinib). Generell waren Nebenwirkungen im ersten Jahr der Behandlung am häufigsten und gingen im Studienverlauf zurück.

Referenz

Hochhaus A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J M.* 2017; 376:917-27.

FASCINATION

Geplante CML-Studie mit alternativem Wirkmechanismus

Christian Fabisch, Christiane Clauß, Andreas Hochhaus

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

Ein neuer Ansatz soll in der geplanten Phase II-Studie der Deutschen CML-Studiengruppe FASCINATION geprüft werden. Asciminib hemmt das CML-auslösende Fusionsprotein BCR-ABL im Gegensatz zu den ATP-kompetitiven TKIs allosterisch an dem Myristoyl - Ende von ABL1. Wie bei allen TKIs führt die Hemmung des Proteins im Idealfall dazu, dass die Proliferation von BCR-ABL-positiven Zellen geblockt und damit die CML-Ursache eliminiert wird. Asciminib hemmt BCR-ABL-spezifisch und potent, durch den alternativen Wirkmechanismus kann es ebenfalls bei vorhandenen Mutationen gegenüber ATP-kompetitiven TKIs eingesetzt werden.

Um eine optimale CML-Therapie für Erstlinienpatienten zu finden, werden in der Pilot-Studie 4 Kombinationstherapien durchgeführt. Dabei erhalten die Patienten Asciminib in Kombinationen mit

anderen TKIs (Nilotinib-mit zwei verschiedenen Verabreichungsarten von Asciminib, Imatinib und Dasatinib).

In etwa 20 Prüfzentren sollen deutschlandweit 120 Patienten eingeschlossen werden. Das Hauptziel von FASCINATION ist die Ermittlung der Ansprechrate von MR4 (Deep Molecular Response) nach 12 Monaten. Um detaillierte Aussagen treffen zu können, wird darüber hinaus das Ansprechen verschiedener Tiefen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten ermittelt (MMR; MR4; MR 4.5 nach 6 und 12 Monaten). Im Fokus stehen ebenfalls die Verträglichkeit der Therapien mittels Erfassung von Nebenwirkungen (Rate von Adverse Events) sowie das subjektive Bild der Kombinationstherapien auf die Lebensqualität der Patienten unter der optimierten Therapie. Die Studie wird voraussichtlich Ende 2018 beginnen.

DasaHIT – Dasatinib Holiday for Improved Tolerability

Andreas Hochhaus¹, Christiane Clauß¹, Paul La Roseé²

¹Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena; ²Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen

Um die Verträglichkeit von Dasatinib und damit die Lebensqualität für Patienten mit CML noch weiter zu untersuchen, sind individuelle Therapiekonzepte gefragt. So wird in der Studie DasaHIT (Dasatinib Holiday for Improved Tolerability; NCT02890784) der deutschen CML-Studiengruppe untersucht, ob sich potenzielle unerwünschte Wirkungen durch ein therapiefreies Wochenende reduzieren lassen. In der Phase-III-Studie werden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter oder TKI-intoleranter bzw. -resistenter (Ausnahme Dasatinib) CP-CML auf zwei Studienarme randomisiert und erhalten im Standardarm 100 mg Dasatinib täglich (7× 100 mg pro Woche) und im Studienarm 100 mg Dasatinib nur wochentags (5× 100 mg + 2× 0 mg pro Woche; „Wochenendpause“). Co-primäre Endpunkte sind der kumulative Toxizitätsscore (CTCAE v.4) sowie das molekulare Ansprechens (MMR) anhand der BCR-ABL-Kontrolle nach 2 Jahren. Eine

retrospektive Pilotstudie zeigte bereits erste Ergebnisse für ein „5+2“- Dosisschema mit Wochenendpausen [1] und dient als Rationale für die Studie DasaHIT. Dasatinib ist für ein intermittierendes Einnahmeschema geeignet, da es das Fusionsprotein BCR-ABL bereits im subnanomolaren Bereich inhibiert. Dies verhindert auch die Entwicklung von Resistenzen, die man bei einer intermittierenden Einnahme erwarten könnte [2]. Zudem weist Dasatinib eine in vitro und in vivo beobachtete transiente BCR-ABL-Inhibition auf, die mit einer irreversiblen Apoptose-Induktion verbunden ist [3]. Durch das individuelle Therapiekonzept könnte so in Zukunft auch für Patienten, die die Kriterien zum Absetzen der TKI-Therapie nicht erfüllen, eine möglichst nebenwirkungsarme und wenig beeinträchtigende Therapie zur Verfügung stehen.

Referenzen

1. La Rosée P et al.: Ann Hematol 2013, 92: 1345–50
2. Fachinformation Sprycel®, Stand: Juni 2017
3. Shah NP et al.: Cancer Cell 2008, 14: 485–93

CML-Studie IV abgeschlossen

Rüdiger Hehlmann für die Deutsche CML-Studiengruppe
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

Nach einer Studiendauer von 14 Jahren mit 1551 randomisierten Patienten und einer medianen Beobachtungsdauer von 9.5 Jahren wurde die Endauswertung der CML-Studie IV im November veröffentlicht¹.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1. Das 10-Jahresüberleben beträgt 82%.
2. Das 10-Jahres Relative Überleben beträgt 92%.
3. 5.8% der Patienten erlitten eine Blastenkrise, bei 4.5% wurden Resistenzmutationen nachgewiesen, 26.5% wurden auf einen Zweitgenerations-TKI umgesetzt und 9% wurden transplantiert. Bei Studienende erhielten noch mindestens 62% Imatinib.
4. Die Wahl der initialen Therapie (Imatinib(IM) 400mg, IM+IFN, IM +Ara C, IM800mg, IM nach IFN-Versagen) hatte keinen Einfluss auf das Überleben. Die Macht der Studie hätte die Sicherung eines Unterschieds von 5% ermöglicht.
5. Rascheres Ansprechen (zytogenetisch, molekular) z.B. unter IM800mg war kein Surrogatmarker für längeres Überleben.
6. Ansprechen und Überleben hängen wahrscheinlich von unterschiedlichen Effektoren ab.
7. Mehr Patienten verstarben an anderen Ursachen als an CML.
8. 70%-80% der Patienten erreichten nach 10 Jahren unter IM ein tiefes molekulares Ansprechen (MR4,MR4.5), 50%-65% bereits nach 5 Jahren.
9. Das Überleben mit CML wurde mehr bestimmt durch Patienten- und Krankheitsfaktoren und durch Zentrumseffekte als durch initiale Therapiewahl.
10. Know-how und Expertise könnten bei komplexem Management (Wahl der Therapie, Monitoring, Mutationen, zusätzliche zytogenetische Aberrationen oder ACAs) Grund für den Zentrumseffekt sein.

Der Einfluss der verschiedenen ACAs im Verlauf auf das Überleben wird noch ausgewertet.
Die Studienresultate erlauben ein kontrolliertes Therapieabsetzen bei der Mehrzahl der Patienten.

Referenz

1. Hehlmann et al.; Leukemia 2017 Nov;31(11):2398-2406. doi: 10.1038/leu.2017.253. Epub 2017 Aug 14.

Die Deutsche CML-Allianz

Melinda Kolb¹, Andreas Hochhaus¹, Hans Tesch²

¹Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

²Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main



Die Deutsche CML-Allianz arbeitet für die Verbesserung des Managements von chronischer myeloischer Leukämie in Deutschland. Engagierte CML-Behandler aus allen Bereichen der medizinischen Versorgung, Labordiagnostiker und Patientenvertreter kooperieren, um innovative CML-Therapien unabhängig von Zentrum und Ort zu gewährleisten.

Die Deutsche CML-Allianz bietet eine Plattform, um gemeinsam ein Netzwerk mit niedergelassenen Ärzten, Kliniken, Laboren und Patienten zu schaffen und die regionale Zusammenarbeit in der klinischen Forschung voranzutreiben. Wir wollen den Zugang zu klinischen Studien erleichtern und uns gegenseitig bei der Durchführung klinischer Studien unterstützen, um die Therapie von CML-Patienten zu optimieren. Unser

Ziel ist es, jedem Patienten unabhängig vom Standort Zugang zur bestmöglichen Therapie zu ermöglichen.

Mit dem Fokus auf der Praxis der klinischen Forschung steht die CML-Allianz gezielt allen Mitgliedern mit Rat und Tat zur Seite – sei es durch regionale Netzwerke, Veranstaltungen auf nationaler und regionaler Ebene, Erstellung von Information zu CML-Studien und anderen Projekten.

Die CML-Allianz ist dabei auf allen größeren hämatologischen und onkologischen Fachveranstaltungen vertreten (DKK, DGHO, Patiententage etc.). Hierbei haben alle Mitglieder sowie Interessierte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und mit uns ins Gespräch zu kommen.



Abb: Welt-CML-Tag 2017 mit Patienten und ihren Angehörigen bei einer Öffentlichkeitsaktion in Berlin am 22.09.2017

Update zu den aktuellen Studienaktivitäten der German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN) sowie aktuelle Daten zu den *BCR/ABL1*-negativen MPN

Konstanze Döhner und Frank Stegelmann für die GSG-MPN
 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Aktuelle Studienaktivitäten der GSG-MPN

Die GSG-MPN bietet aktuell vier Studien für *BCR/ABL1*-negative myeloproliferative Neoplasien (MPN) an. Hierbei handelt es sich um die GSG-MPN-Bioregisterstudie (NCT03125707), die RuxoBeat Studie (NCT02577926), die POMINC-Studie (MPNSG-0212; NCT 01644110) und die RuxoAllo Studie (NCT03333187). Im Folgenden möchten wir Sie über den aktuellen Stand dieser Studien informieren.

Die GSG-MPN Bioregister Studie

Ziel der Bioregister Studie ist es, Krankheitsverläufe von *BCR/ABL1*-negativen MPN-Patienten zu dokumentieren, um diese für relevante Fragestellungen und für zukünftige Behandlungen nutzbar zu machen. Ein wichtiger Bestandteil der MPN Registerstudie ist die gleichzeitige Asservierung von Biomaterial (periphere Blut- und/oder Knochenmarkproben etc.). Neben den klinischen Daten wird auch die Lebensqualität der Patienten in Form eines Fragebogens erhoben. Die Registrierung der Patienten erfolgt durch die teilnehmenden Zentren über die Homepage der GSG-MPN (<https://www.cto-im3.de/gsgmpn>). In der GSG-MPN Bioregisterstudie sind aktuell 2504 *BCR/ABL1*-negative MPN Patienten eingeschlossen (Abbildung 1). Die Dokumentation der klinischen Daten erfolgt bei Studieneinschluss sowie einmal pro Jahr oder bei Progress der Erkrankung. Aktuell liegen Daten zum Zeitpunkt der Ersterfassung von 2125 Patienten vor. Die Verteilung der Diagnosen aller Registerpatienten mit Ersterfassung beträgt 35%

für Patienten mit Essentieller Thrombozythämie (ET), 30% für Patienten mit Polycythämia vera (PV), 22% für Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), 6% für Patienten mit sekundärer Myelofibrose und 7% für alle anderen seltenen *BCR/ABL1*-negativen MPN (Abbildung 2). In über 90% der registrierten Patienten liegen Blut und/oder Knochenmarkproben zum Zeitpunkt der Erstregistrierung vor. Erste Fragestellungen, die mit Hilfe des Registers adressiert werden sollen sind a) der Einsatz und die Rolle unterschiedlicher Antikoagulantien bei Patienten mit thrombotischen Ereignissen und/oder Blutung, b) die Häufigkeit und prognostische Bedeutung molekularer Hochrisikomarker, insbesondere bei Patienten mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko Myelofibrose, c) die Erfassung der Häufigkeit von Infektionen unter Ruxolitinib Therapie sowie d) die Erfassung von Zweitmalignomen, insbesondere unter zyto-reduktiver Therapie.

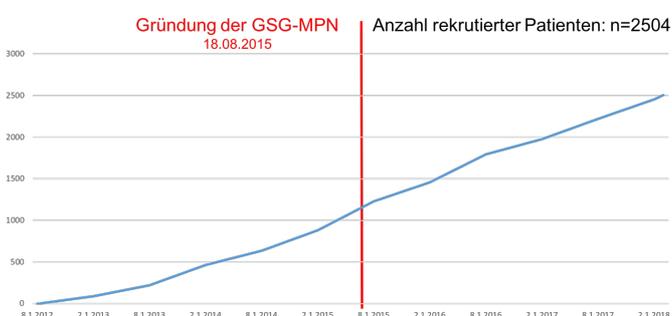


Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf der GSG-MPN Bioregisterstudie. Der rote Balken markiert den Zeitpunkt der Gründung der GSG-MPN.

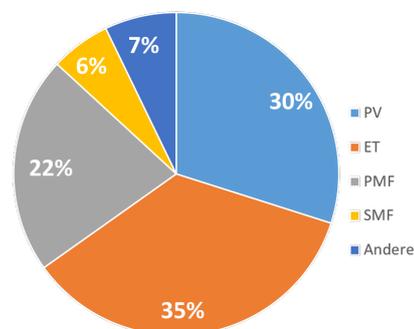


Abbildung 2: Verteilung der Diagnosen aller Patienten aus dem GSG-MPN Bioregister (Stand 1.März 2018).

RuxoBeat Studie

Die RuxoBeat Studie ist eine Phase 2B Studie für Hochrisiko Patienten mit ET (vorbehandelt und unbehandelt) oder PV (unbehandelt). Ziel der Studie ist es, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer Ruxolitinib Therapie gegenüber der aktuell bestverfügbaren Therapie (BAT) zu prüfen. Primärer Endpunkt ist die Rate der kompletten klinisch-hämatologischen Remissionen nach 6 Monaten. Die RuxoBeat Studie ist eine multizentrische Studie, die derzeit an 13 Zentren in Deutschland aktiv ist. Sowohl für Patienten mit PV als auch für Patienten mit ET (jeweils n=190) erfolgt eine 1:1 Randomisation in den Ruxolitinib oder BAT Arm; bei Vorliegen einer Intoleranz oder Resistenz können Patienten nach 6 Monaten vom BAT Arm in den Ruxolitinib Arm wechseln. Aktuell (Stand Februar 2016) sind 103 Patienten in die Studie eingeschlossen, eine erste Interimsanalyse ist für 2018 geplant. Weitere Informationen können über die Homepage der GSG-MPN (<https://www.cto-im3.de/gsgmpn>) eingesehen werden.

POMINC (MPNSG-0212) Studie

Bei der POMINC Studie handelt es sich um eine Phase IB/II Studie zur Kombinationstherapie mit Ruxolitinib und Pomalidomid für Patienten mit primärer/sekundärer Myelofibrose, mit Anämie und/oder Transfusionsabhängigkeit sowie Splenomegalie. Die POMINC Studie ist an 14 Zentren in Deutschland aktiv. Die POMINC Studie adressiert die Frage, inwieweit die Kombination von Pomalidomid und Ruxolitinib zu einer Verbesserung des Ansprechens führt. Als Ansprechkriterien gelten eine Verbesserung der Anämie, eine Reduktion der Milzgröße, das Erreichen einer Transfusionsfreiheit sowie die Verbesserung der klinischen Symptome. In die erste Studienkohorte wurden insgesamt 41 Patienten eingeschlossen. Eine erste Auswertung dieser Kohorte zeigte ein Ansprechen gemäß den IWG-MRT-Kriterien bei 34% der Patienten. Ein signifikanter Anteil der „Non-Responder“ zeigte eine deutliche Reduktion der Symptome sowie einer Verlängerung der Transfusionsintervalle (Erythrozyten). Aufgrund dieses klinischen Benefits erhielten 34% der Patienten die Therapie über die im Protokoll vorgesehenen 12 Zyklen hinaus. Der mittlere Hämoglobinwert der Patienten aus Kohorte 1 lag vor Therapiebeginn bei 8.9 g/dl und zeigte einen kontinuierlichen Anstieg auf 9.9 g/dl zum Zeitpunkt Zyklus 30 (Abbildung 3). Basierend auf den

günstigen Sicherheitsprofilaten, den ermutigenden Ansprechraten, dem hohen Anteil an Patienten mit stabiler Erkrankung und klinischem Benefit sowie den Daten der MPNSG01-09 Studie mit Pomalidomid 2mg/die führten wir ein Amendment der POMINC Studie durch. Dieses Amendment beinhaltet eine zweite Patientenkohorte mit insgesamt 53 Patienten. Wesentliche Änderungen betreffen die Pomalidomid Dosierung, die stufenweise gesteigert werden soll (Start 0,5 mg/die für 3 Monate, Steigerung auf 1 mg/die für weitere 3 Monate, Steigerung auf 2 mg/die für restliche Studiendauer); die Dosierung von Ruxolitinib beträgt 10 mg 2x tgl., wobei sowohl für Ruxolitinib als auch für Pomalidomid intraindividuelle Dosismodifikationen erlaubt sind. Zur Beurteilung des Ansprechens wurde neben den IWG-MRT-Ansprechkriterien zusätzlich das Kriterium „klinischer Benefit“ aufgenommen. Dieser ist definiert durch das Vorliegen einer stabilen Erkrankung plus eine Verbesserung der Myelofibrose-assoziierten Symptome (Definition s. Protokoll) und/oder einer Verlängerung der Gabe für Erythrozyten-Transfusionen, oder der Anstieg des Hämoglobins um ≥ 1 g/dl. Die primären Endpunkte sind die Ansprechrate nach 12 Zyklen (gemäß IWG-MRT Kriterien) einschließlich CR, PR, stabile Erkrankung und klinische Verbesserung sowie das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Zyklen. Zu den sekundären Endpunkten wurde neu das Kriterium „klinischer Benefit“ mit aufgenommen. Seit Wiederrekrutierung wurden insgesamt 13 Patienten (16. März 2018) in die zweite Kohorte 2 der POMINC Studie eingeschlossen.

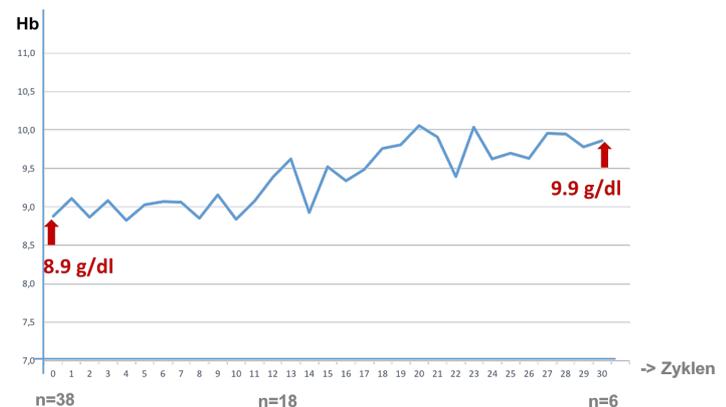


Abbildung 3: Verlauf des mittleren Hämoglobinwertes von Patienten (Kohorte 1) der POMINC Studie vor Beginn der Therapie bis Zyklus 30

Die RuxoAllo Studie

Die RuxoAllo Studie ist eine multizentrische Phase 2 Studie für Myelofibrose Patienten mit Intermediär-2 oder Hochrisikoerkrankung (nach IPSS oder DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)) oder Intermediär-1-Risiko Patienten mit Hochrisikozytogenetik oder Transfusionsabhängigkeit (Alter 18 bis 70 Jahre). Mit dieser Studie soll das Überleben der Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation mit dem Überleben von Patienten ohne passenden Spender und einer kontinuierlichen Ruxolitinib Therapie verglichen werden. Die Initiierung des ersten Prüfzentrums erfolgte am 21.12.2016, der erste Patient wurde im Januar 2017 eingeschlossen. Die Rekrutierungszeit der Studie ist für drei Jahre mit insgesamt 155 Patienten geplant. Aktuell konnten 24 Patienten (Stand 08.03.2018) in die Studie eingeschlossen werden. Weitere Informationen zur Studie finden Sie auf der Homepage der GSG-MPN.

Aktuelle Daten zu den BCR/ABL1-negativen MPN

Im Rahmen des 59. ASH Annual Meetings in Atlanta im Dezember 2017 wurden die 2-Jahres Daten zum Einsatz von Ropeginterferon- α 2b bei der unbehandelten und Hydroxyurea vorbehandelten PV aus der zweiarmigen CONTINUATION-PV Studie mit insgesamt 254 Patienten vorgestellt¹. Erste positive Daten zum primären Endpunkt der vorgeschalteten PROUD-PV-Studie, die die Nicht-Unterlegenheit des zweiwöchentlich subkutan verabreichten Interferonpräparats gegenüber Hydroxyurea hinsichtlich des Erreichens einer kompletten hämatologischen Remission (CR) nach 12 Monaten Therapie gezeigt hatte, waren bereits beim 58. ASH Meeting im Vorjahr präsentiert worden². Ganz aktuell wurden nun die Daten zur Wirksamkeit der Substanz nach insgesamt 24 Monaten Therapie vorgestellt (Abbildung 4).

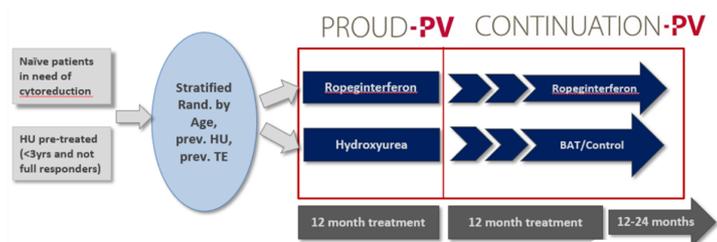


Abbildung 4: Design der zweiarmigen PROUD-PV und CONTINUATION-PV Studie bei un behandelter und mit Hydroxyurea (HU) vorbehandelter Polyzythämia vera (Gisslinger et al., ASH Annual Meeting 2017).

Ropeginterferon- α 2b war gegenüber dem Kontrollarm sowohl in Bezug auf die CR Rate, als auch in Bezug auf die molekulare Ansprechrate (Rückgang der *JAK2* V617F Allelast) signifikant überlegen: 70% vs. 49% ($p=0.01$) und 68% vs. 35% ($p=0.0002$). Im Hinblick auf die Verbesserung der krankheitsassoziierten Symptome zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse waren im Prüfarm nicht häufiger als im Kontrollarm. Darüber hinaus waren bekannte Interferon-assoziierte Nebenwirkungen wie z.B. depressive Verstimmung und Autoimmunerkrankungen mit 2-4% vergleichsweise selten, so dass die Autoren eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ropeginterferon- α 2b schlussfolgerten. Basierend auf diesen Daten wird die Zulassung der Substanz bei der PV im Laufe des Jahres 2018 erwartet.

Bei der Myelofibrose (MF) wurden Daten zu einem neuen prognostischen Score präsentiert, der neben den im DIPSS etablierten Blutbild- und Symptomparametern auch Genmutationen in die Prognoseabschätzung mit einbezieht, der sog. MIPSS-plus (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System)³. Folgende Parameter fließen in den MIPSS-plus als prognostisch ungünstige Faktoren ein: Hämoglobin-Konzentration (<10 g/dl), Blasten im peripheren Blut, das Vorhandensein konstitutioneller Symptome, bestimmte zytogenetische Veränderungen (komplexer Karyotyp, +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), oder 11q23 Rearrangements) und der Nachweis einer oder mehrerer Mutationen in den sogenannten „High Molecular Risk“- (HMR-) Genen *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* und/oder *SRSF2*. Das Fehlen einer *CALR*-Mutation wird im MIPSS-plus ebenfalls als ein prognostisch ungünstiger Faktor gewertet. Basierend auf den genannten Parametern wurden 336 MF-Patienten in vier verschiedene Risikogruppen eingeteilt und deren Gesamtüberleben retrospektiv analysiert: Niedrigrisiko (10-Jahres-Überleben 89%; medianes Überleben nicht erreicht), Intermediär-1-Risiko (medianes Überleben 16 Jahre), Intermediär-2-Risiko (medianes Überleben 6 Jahre) und Hochrisiko (medianes Überleben 3 Jahre). In wie weit die Risikostratifizierung nach MIPSS-plus eine präzisere Einschätzung der Prognose erlaubt, insbesondere im Kontext der Indikation zur allogenen Transplantation, muss prospektiv validiert werden.

In der Plenarsitzung wurden erste Phase-I Studiendaten zu dem neuen hochselektiven KIT D816V-Inhibitor Blu-285 (Avapritinib) bei der

fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (SM) vorgestellt⁴. 32 SM-Patienten (medianes Alter 63 Jahre) wurden mit steigender Dosierung mit einmal täglich oral verabreichtem Blu-285 über eine mediane Dauer von 9 Monaten behandelt. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die während der Dosisescalation auftraten, waren CTCAE Grad 1 oder Grad 2. Schwerere Ereignisse (Grad 3 oder Grad 4) waren vergleichsweise selten und betrafen vor allem die Hämatotoxizität (Neutropenie 13%, Anämie 9%, Thrombozytopenie 6%). Außerdem traten bei je 6% der Patienten Fatigue Grad 3 und periorbitale Ödeme Grad 3 auf. Insgesamt zeigte sich Blu-285 als gut verträgliche Substanz, da es keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen gab und 30 von 32 Patienten über die Dosisescalation hinaus behandelt wurden. Hinsichtlich der Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate mit 72% nach den IWG-Kriterien hoch (CR 11%, PR 44%, klinische Verbesserung 17%). Weiteren Aufschluss zu Blu-285 werden die Daten aus der Expansionsphase liefern.

Im Februar 2018 wurden die überarbeiteten Empfehlungen zum Management klassischer *BCR/ABL1*-negativer MPN publiziert⁵. Wesentliche neue Aspekte umfassen die Einführung der sog. IPSET-Kriterien (International Prognostic Score of thrombosis in ET) bei der ET, um Niedrig- (0-1 Punkte), Intermediär- (2 Punkte) und Hochrisiko-Patienten (>2 Punkte) zu differenzieren. Folgende Risikofaktoren fließen in den IPSET ein: Alter >60 Jahre (1 Punkt), Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (1 Punkt), stattgehabte Thrombose (2 Punkte) und Nachweis einer *JAK2* V617F-Mutation (2 Punkte). Bei Hochrisiko-Patienten besteht die Indikation zur zytoreduktiven Therapie und zur Einnahme von niedrigdosiertem ASS

(100 mg pro Tag), während bei Niedrig- und Intermediärrisiko-Patienten, die älter als 60 Jahre sind, nicht ausreichend kontrollierte kardiovaskuläre Risikofaktoren oder eine *JAK2* V617F-Mutation aufweisen, lediglich ASS eingesetzt werden soll. Sowohl bei der ET als auch bei der PV sind – unabhängig vom Alter des Patienten – Hydroxyurea oder Interferon- α die empfohlenen Erstlinientherapien. Nach einer Hydroxyurea-Erstlinientherapie wird bei der ET in der zweiten Linie Anagrelid oder Interferon- α empfohlen, bei der PV Ruxolitinib oder Interferon- α . Ruxolitinib wird bei der MF bei Intermediär-2-Risiko und Hochrisiko-Patienten empfohlen, die eine MF-assoziierte Splenomegalie aufweisen. Bei Intermediär-1-Risiko-Patienten sollte eine Ruxolitinib-Therapie erfolgen, wenn ausgeprägte abdominelle Beschwerden aufgrund der Splenomegalie bestehen. Ein Screening der oben genannten HMR-Mutationen wird bei allen MF-Patienten empfohlen, die keine *JAK2*-, *MPL*- oder *CALR*-Mutation aufweisen. Darüber hinaus wird ein HMR-Screening vor allem im Hinblick auf die therapeutische Entscheidung einer allogenen Transplantation zusätzlich zur Risikostratifizierung nach DIPSS / DIPSS-plus als sinnvoll erachtet. Generell ist eine Transplantation bei Intermediär-2-Risiko und Hochrisiko Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren indiziert. Ein Transplantationskonzept sollte jedoch auch bei Intermediär-1-Risiko-Patienten verfolgt werden, die eine transfusionsbedürftige Anämie, anhaltend >2% Blasten im peripheren Blut oder ungünstige genetische Merkmale aufweisen (ungünstige Zytogenetik und/oder eine oder mehrere HMR-Mutationen).

Referenzen

1. Gisslinger et al., ASH 2017, Abstract #329
2. Gisslinger et al., ASH 2017, Abstract #425
3. Vannucchi et al., ASH 2017, Abstract #200
4. DeAngelo et al., ASH 2017, Abstract #2
5. Barbui T. et al., Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet; *Leukemia*, 2018 Feb 27. [Epub ahead of print]

Neuerungen in ICH GCP E6 (R2) und ihre Auswirkungen auf den Prüfer

Anja Baumgartner

Medizinische Klinik III Studienzentrale für Hämatologie, Klinikum der Universität München

Die ICH GCP E6 Leitlinie wurde erstmals seit ihrer Veröffentlichung 1996 überarbeitet. Am 9. November 2016 wurde das „Integrated Addendum to ICH GCP E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)“ verabschiedet.¹ An der Überarbeitung waren die Zulassungsbehörden der USA, von Kanada, Europa, Japan und der Schweiz beteiligt. Die aktualisierte Leitlinie ist bereits von allen genannten Behörden außer Japan als gültige Leitlinie für die klinische Forschung am Menschen in den jeweiligen Ländern übernommen worden.²

Die Inhalte der Leitlinie wurden in insgesamt 26 Punkten ergänzt, der ursprüngliche Text wurde vollständig beibehalten. Wesentliche Änderungen sind die Einführung Risiko-basierter Qualitätsansätze und die Definition der Anforderungen an Computer-gestützte Systeme, die bei klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen. Aus diesen grundlegenden Änderungen ergeben sich neue Verantwortungen für Sponsoren und Prüfer. Im Folgenden geht es um einige der Neuerungen der Leitlinie, die für Prüfer besonders relevant sind.

1.63. Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.¹

(Unterstreichung des Autors)

Der Begriff der „certified copy“ ist nicht neu, er war in der ursprünglichen Leitlinie schon in den Definitionen für Quelldaten und Quelldokumente enthalten. Neu ist (außer der eigenständigen Definition) die Vorgabe, einen validierten Prozess zur Generierung zertifizierter Kopien zu etablieren. Eine Definition für einen validierten Prozess findet man in der Leitlinie selbst nicht, aber in der „Guideline on GCP Compliance“ der EMA³ oder in der DIN EN ISO 9001:2015 finden sich Erläuterungen zu den Anforderungen an validierte Prozesse.

Nur manche Dokumente müssen den Anforderungen einer zertifizierten Kopie genügen.⁴ Welche Dokumente das sind und was für Auswirkungen Fehler bei der Generierung dieser Unterlagen haben können, sollte bei der Planung unbedingt berücksichtigt werden.

1.64. Monitoring Plan

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.¹

Normalerweise denkt man bei dem Begriff Monitoringplan an den Sponsor einer klinischen Prüfung. Bei genauer Betrachtung der neuen Aufgaben des Prüfers sollte aber zumindest darüber nachgedacht werden, ob ein Monitoringplan zur systematischen Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung nicht auch für Prüfer sinnvoll ist.⁵

1.65. Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.¹

Die in diesem Abschnitt definierten Anforderungen waren schon vor der Überarbeitung der Leitlinie gültig. Diese Ergänzung der Leitlinie kann als Klarstellung verstanden werden. Wieder wird eine Risiko-basierte Herangehensweise gefordert.

2. The principles of ICH GCP

2.10.

All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows accurate reporting, interpretation and verification.

ADDENDUM

This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.

2.13.

Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

ADDENDUM

Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.¹

Mit der Ergänzung der Prinzipien von ICH GCP um den Hinweis, dass der Fokus der Qualitätssicherung auf dem Wohlergehen der Patienten und der Glaubwürdigkeit der generierten Studiendaten liegen sollte, wird der Risiko-basierte Ansatz auf die ganze Leitlinie übertragen. Risikoabschätzungen müssen immer dokumentiert werden.

4.2. Adequate Resources

4.2.5.

The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6.

If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.¹

(Unterstreichung des Autors)

Die Delegation von Aufgaben ohne Überwachung ist nicht möglich. Der Prüfer ist für die ordentliche Durchführung und Dokumentation aller Aufgaben verantwortlich, die von ihm delegiert wurden. Bei der Planung der Kontrollmaßnahmen soll systematisch und Risiko-adaptiert vorgegangen werden. Sollten weitere Bereiche, die für die Prüfstelle relevante Aufgaben

übernehmen, eigene Verträge mit einem Sponsor abschließen, so sollten unbedingt die Zuständigkeiten der Überwachung geregelt sein.

4.9. Records and Reports

4.9.0.

The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).¹

(Unterstreichung des Autors)

Es wird klargestellt, dass sich die Dokumentationsanforderungen auf alle Unterlagen beziehen, die für die prüfplankonforme Behandlung der Studienpatienten erforderlich sind. Die Quelldaten sollen jetzt die gleichen Anforderungen erfüllen, die bisher für die im CRF dokumentierten Daten galten.

Fazit

Die Neuerungen der Leitlinie ermöglichen mehr Freiheiten bei der Planung und Durchführung klinischer Studien. Die Einarbeitung von risiko-basierten Ansätzen und die Anpassung an die Erfordernisse zur Nutzung computer-gestützter Systeme können die tägliche Arbeit im Bereich klinischer Prüfungen wesentlich erleichtern, aber bevor Erleichterungen zu spüren sind, steht viel Arbeit an. Wer bereits Erfahrungen mit DIN ISO Zertifizierungen hat, wird es wahrscheinlich etwas leichter haben, sich an die systematischen Ansätze und das risiko-basierte Denken zu gewöhnen.

Referenzen

1. ICH Harmonized Guideline. Integrated Addendum to ICH GCP E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2), valid from 9th November 2016. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf
Abrufdatum 07. März 2018.
2. **EMA, Europa:**
EMA CHMP. Guideline for good clinical practice E6(R2), valid from 01st December 2016. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121176/index.html>
Abrufdatum 07. März 2018.
FDA, USA:
FDA. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH GCP E6(R1) Guidance for Industry, valid from March 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/UCM464506.pdf>.
Abrufdatum 07. März 2018.
- Government of Canada, Kanada:**
Health Canada. Guidance Document Good Clinical Practice: Integrated Addendum to E6(R1) ICH Topic E6(R2) valid from 09 November 2016. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6r2-step4-eng.pdf
Abrufdatum 07. März 2018.
Swissmedic, Schweiz:
Swissmedic. Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung, klinV, Artikel 5, Satz 1. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121176/index.html>
Abrufdatum 07. März 2018.
3. EMA Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG). Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials, valid from 31 March 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/04/WC500225871.pdf
Abrufdatum 07. März 2018.
4. RQA. ICH E6 R2 Certified copies – applicability. <https://www.therqa.com/forum/good-clinical-practice-discussion-forum/thread/3057/>
Abrufdatum 07. März 2018.
5. Angelova V. What you need to know about the ICH GCP E6 (R2) Addendum. EPC, November 2016, pages 14-17

Aktuelle Änderungen zu Onkopedia Leitlinien

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Wiba Keke Wermann, Nicola Göckbuget

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Zur akuten lymphatischen Leukämie ist im Februar 2018 eine aktualisierte Leitlinie veröffentlicht worden. Neben allgemeinen Informationen zum aktuellen Wissensstand bezüglich der Erkrankung und der derzeitigen Diagnostikmethoden findet auch die 2017 veröffentlichte neue WHO-Klassifikation der ALL Berücksichtigung, wobei die nach EGIL orientierte Unterscheidung der immunologischen Subtypen, die in den GMALL-Studien auch verwendet wird, für die klinische Praxis wegweisend bleibt. Bezüglich der prognostischen Faktoren gewinnen möglicherweise die genetischen Aberrationen zunehmend an Bedeutung, nicht nur bei der Klassifikation, sondern ebenso als mögliche Therapietargets. Wie am Beispiel der diskutierten Gruppe der „Ph-like“ oder „BCR-ABL-like“-ALL jedoch deutlich wird, ist die genaue prognostische Bedeutung noch nicht vollends geklärt und eine prospektive, standardisierte Identifikation in der klinischen Routine bisher nicht möglich.

Die durch die jüngsten Publikationen bestätigte immense Bedeutung der minimalen Resterkrankung (MRD) führt gleichfalls zu einer stärkeren Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs und ermöglicht eine individuelle Anpassung der Therapie. Voraussetzung ist die initiale Etablierung molekularer Marker am Primärmaterial sowie die konsequente MRD-Kontrolle. Die Anpassung des Therapieregimes an den individuellen Krankheitsverlauf ist

das Prinzip sowohl der kürzlich aktualisierten, 2017 veröffentlichten Therapieempfehlungen für Patienten zwischen 18-55 Jahre sowie für Patienten im Alter von 56-75 Jahren, sowie insbesondere bei der derzeit rekrutierenden GMALL 08/2013-Studie.

Neueste Empfehlungen, zu denen in der neuen Onkopedia-Leitlinie weiterführende Informationen zu finden sind, beziehen sich auf den Einsatz und möglichen Wechsel der Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Ph/BCR-ABL-positiven ALL bei jüngeren und älteren Patienten sowie in unterschiedlichen Situationen (bei Therapieversagen/nach Transplantation/bei Rezidiv).

Eine Überarbeitung der Leitlinie war auch erforderlich, weil randomisierte Studien bei der rezidivierten/refraktären ALL eine Überlegenheit neuer Antikörper (Inotuzumab Ozogamicin) und Immuntherapien (Blinatumomab) im Vergleich zur Standardchemotherapie gezeigt haben. Die publizierten Studien und Hinweise zum praktischen Umgang wurden in die Leitlinie aufgenommen.

Während die reifzellige B-ALL aufgrund ihrer Biologie weiterhin nach einem anderen Therapie-regime behandelt wird als die B-Vorläufer- und T-Zell-ALL, ist die Therapie der lymphoblastischen Lymphome (B-LBL und T-LBL) nun in die aktuellen Protokolle und Empfehlungen für die ALL integriert.

Referenz

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>

Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten

Georg Maschmeyer

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Potsdam

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat bislang 16 evidenzbasierte Leitlinien zu verschiedenen Aspekten des Infektionsmanagements publiziert (siehe www.agiho.de). In den vergangenen 2 Jahren wurden die Leitlinien zu empirischer antimikrobieller Therapie bei Fieber (FUO) in der Neutropenie, zu respiratorischen Virusinfektionen, zu ZNS-Infektionen, zu abdominalen Komplikationen, zur systemischen antimykotischen Prophylaxe und zur Infektionsprophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation aktualisiert und in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht. Deutsche Kurzversionen mit praktischen Algorithmen wurden von der DGHO auf ihrer Onkopedia-Plattform eingestellt (www.onkopedia.com).

Derzeit in Überarbeitung befinden sich die Leitlinien zur Diagnostik von Pilzinfektionen, zu Infektionen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation, zur Therapie der Sepsis in der Neutropenie, zum Management von Venenkatheterinfektionen, zur antibakteriellen und Pneumocystis-Prophylaxe und zur Therapie systemischer Mykosen sowie Impfeempfehlungen für hämatologische und onkologische Patienten. Im Auftrag der AWMF entsteht zudem derzeit eine fächerübergreifende deutschsprachige Leitlinie zur Prophylaxe und zur empirischen Therapie von Infektionen in der Neutropenie.

In Kürze ist auch die Bereitstellung der wichtigsten klinischen Algorithmen über eine App der Onkopedia-Leitlinien vorgesehen.

Referenz

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@@view/html/index.html>

Telomerlängenmessung, RNA- und DNA-Sequenzierung mittels Hochdurchsatzverfahren – exzellente Ergänzungen zur klassischen zytogenetischen Diagnostik im akkreditierten Labor

Gudrun Göhring, Brigitte Schlegelberger

Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

Der Fokus unseres wissenschaftlichen Interesses ist die Klärung der Ursache der chromosomalen Instabilität in hämatologischen Neoplasien. Das Institut fungiert als genetisches Referenzzentrum für nationale und internationale multizentrische Therapiestudien bei Kindern und Erwachsenen. Neben der klassischen Zytogenetik mit FISH und multi-color FISH nutzen wir Methoden zur Telomerlängenmessung sowie arrayCGH, DNA- und RNA-Hochdurchsatzsequenzierung um diagnostische, prognostische und prädiktive Marker zu identifizieren.

Telomerlängenmessung – Einfluss auf die Entstehung chromosomaler Instabilität:

Chromosomale Instabilität beruht u.a. auf einer Telomererosion, die zu Chromosomenaberrationen und nach Stabilisierung zur Entstehung chromosomal aberranter Klone führt.

Um Telomerlängen, z.B. für die Diagnostik angeborener Telomeropathien, präzise zu bestimmen, haben wir verschiedene Methoden zur Telomerlängenmessung etabliert: die terminal restriction fragment (TRF) Analyse mittels Southern Blot, die quantitative PCR (qPCR), eine quantitative Telomer/Centromer Fluoreszenz in situ Hybridisierung (T/C-FISH) sowie die Kombination einer FISH mit Durchflusszytometrie (FlowFISH).

Die Validierung erfolgte an 154 gesunden Individuen verschiedener Altersgruppen (Neugeborene bis 81 Jahre). So konnten Perzentilen für alle Altersgruppen berechnet und die Werte jeder Methode in absoluten Kilobasen ausgedrückt werden¹.

Etwa 15% aller MDS-Patienten und mehr als 50% der Patienten mit MDS in Transformation zur AML haben einen komplexen Karyotyp, der mit einer äußerst schlechten Prognose assoziiert ist (Abbildung 1)^{2,3}. Beim MDS mit isolierter Deletion 5q geht eine leukämische Transformation nicht selten mit einer

klonalen Evolution in einen komplexen Karyotyp einher²⁻⁷.

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit MDS und komplexem Karyotyp signifikant verkürzte Telomere haben und dass es mit steigender Aggressivität zu einer Zunahme der Telomererosion kommt (Abbildung 2)^{8,9}. Patienten unter Lenalidomidtherapie mit späterem Progress hatten bereits bei Therapiebeginn signifikant kürzere Telomere als Patienten ohne späteren Progress⁷.

Telomerverkürzung, TP53-Varianten bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) führen zu erhöhter Chromosomeninstabilität

Komplexe Karyotypen sind auch bei der CLL mit einer schlechten Prognose verbunden. In einer Analyse von 59 zytogenetisch umfassend charakterisierten Patienten zeigte sich, dass die mittlere Telomerlänge bei Patienten mit komplexen Karyotypen signifikant verkürzt war. Bei Patienten mit Verlust oder pathogener Variante von *TP53* traten in heterochromatischen Regionen häufiger Chromosomenbrüche auf. Darüber hinaus war die mittlere Telomerlänge von Patienten mit einer *TP53*-Variante signifikant kürzer als bei Patienten ohne pathogene Variante. Wir folgern, dass die Verkürzung der Telomere in Kombination mit dem Verlust von *TP53* eine erhöhte chromosomale Instabilität mit bevorzugter Beteiligung von heterochromatischen Regionen induziert¹⁰.

Unser Leitspruch lautet: „Hinter jeder Probe steht ein Mensch“. Daher ist es unser Anspruch, die behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch eine patientenorientierte optimierte Diagnostik bestmöglich zu unterstützen. Bei Fragen kontaktieren Sie uns gerne jederzeit. Unseren Einsendeschein sowie weitere Informationen finden Sie hier: <https://www.mh-hannover.de/humangenetik.html>.

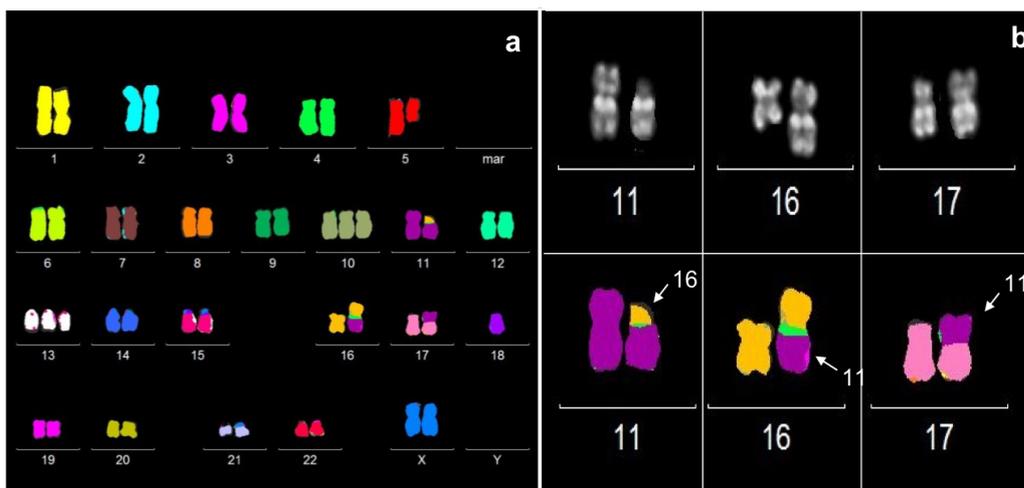


Abbildung 1: Nachweis eines komplexen Karyotyps mittels mFISH bei einer Patientin mit Progress nach MDS mit Deletion 5q

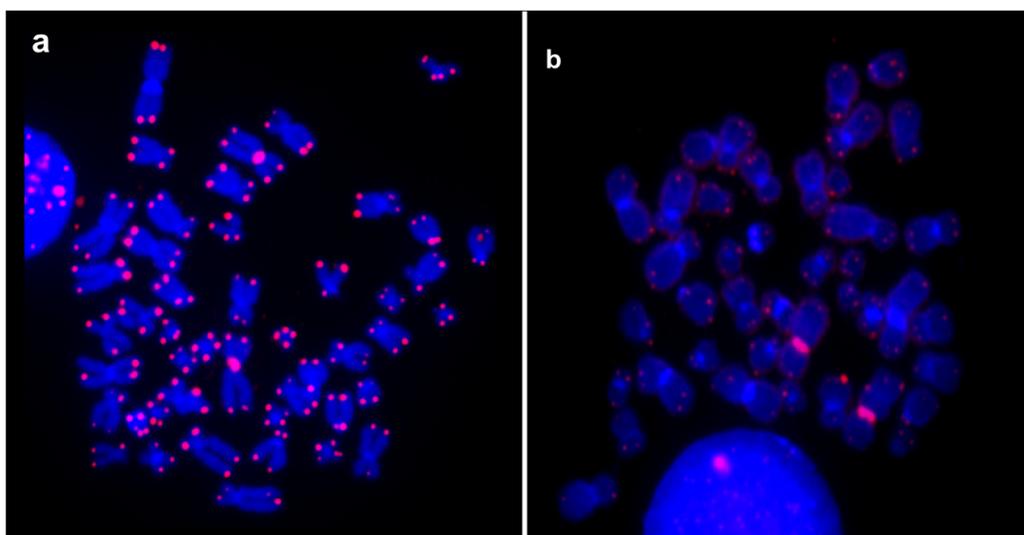


Abbildung 2: a) Die Metaphase eines 67-jährigen Gesunden nach T/C-FISH mit intensiver Anfärbung entsprechend normal langer Telomere. b) Metaphase eines 75-jährigen Patienten mit MDS. Die Telomersignale sind deutlich schwächer bzw. fehlen aufgrund verkürzter Telomere.

Referenzen

- Behrens YL, Thomay K, Hagedorn M, et al. Comparison of different methods for telomere length measurement in whole blood and blood cell subsets: Recommendations for telomere length measurement in hematological diseases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56(9):700-708.
- Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2010;116(19):3766-3769.
- Koenecke C, Gohring G, de Wreede LC, et al. Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2015;100(3):400-408.
- Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1025-1037.
- Woll PS, Kjallquist U, Chowdhury O, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell*. 2014;25(6):794-808.
- Gohring G, Giagounidis A, Busche G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann Hematol*. 2010;89(4):365-374.
- Gohring G, Lange K, Hofmann W, et al. Telomere shortening, clonal evolution and disease progression in myelodysplastic syndrome patients with 5q deletion treated with lenalidomide. *Leukemia*. 2012;26(2):356-358.
- Lange K, Holm L, Vang Nielsen K, et al. Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(3):260-269.
- Thomay K, Schienke A, Vajen B, et al. Chromosomal instability and telomere shortening in long-term culture of hematopoietic stem cells: insights from a cell culture model of RPS14 haploinsufficiency. *Cytogenet Genome Res*. 2014;142(1):14-20.
- Thomay K, Fedder C, Hofmann W, et al. Telomere shortening, TP53 mutations and deletions in chronic lymphocytic leukemia result in increased chromosomal instability and breakpoint clustering in heterochromatic regions. *Ann Hematol*. 2017;96(9):1493-1500.

Akute Lymphatische Leukämie

GMALL-Register und Biomaterialbank

Biomaterialsammlung und prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Akute lymphatische Leukämie • B/T-lymphoblastisches Lymphom • Burkitt-Leukämie/Lymphom • Andere aggressive Lymphome bei Behandlung nach GMALL-Protokollen 	Ansprechpartner Dr. Nicola Göckbuget Universitätsklinikum Frankfurt Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt Tel: 069 / 6301 6365 Fax: 069 / 6301 7463 goekbuget@em.uni-frankfurt.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlendes Einverständnis der Patienten 	
Patienteneinschluss (Stand 22.03.2018)	3637	
Teilnehmende Zentren	159	

Akute Myeloische Leukämie

AML-Register der SAL und AML-CG

Klinisches AML-Register und Biomaterialdatenbank der Studienallianz Leukämie (SAL) und der AML-Cooperative Group (AML-CG)

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • AML gemäß den WHO-Diagnose-Kriterien • Alter \geq 18 Jahre • Unterschriebene Einverständniserklärung • sowohl Patienten in klinischen Studien als auch Patienten außerhalb von Studien werden registriert 	Ansprechpartner SAL-Studienzentrale PD Dr. Christoph Röllig Annett Engmann Katrin Peschel Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Tel: 0351 / 458 – 49 69 oder 52 22 Fax: 0351 / 458 – 43 67 sal@uniklinikum-dresden.de AML-CG-Studiengruppe Prof. Dr. Jan Braess Klinik für Onkologie und Hämatologie Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg Tel: 0941 / 369 - 21 51 Fax: 0941 / 369 - 21 55 onkologie@barmherzige- regensburg.de Dr. Anja Baumgartner Medizinische Klinik III Klinikum Großhadern, München Tel: 089 / 4400 - 74 914 / 900 / 901 Fax: 089 / 44 00 - 77 900 anja.baumgartner@med.uni- muenchen.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	
Patienteneinschluss (Stand 12.03.2018)	0/57 (SAL/AML- CG) Patienten (retrospektiv) 4789/1096 (SAL/AML-CG) Patienten (prospektiv) 5942 Patienten (gesamt)	
Teilnehmende Zentren	38/31 (SAL/AML- CG)	

AMLSG BiO

Registry Study on Patient Characteristics, Biological Disease Profile and Clinical Outcome in Acute Myeloid Leukemia and Related Neoplasms, and Higher Risk Myelodysplastic Syndrome: The AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Project

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit AML (oder verwandter Vorläufer-Neoplasien), akuter Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit, Hochrisiko Myelodysplastischem Syndrom, und Myeloischen Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition gemäß WHO Klassifikation, neu diagnostiziert oder rezidiert • Alter \geq 18 Jahre • Unterschriebene Einverständniserklärung 	Ansprechpartner Prof. Dr. Hartmut Döhner Christiane Rudolph Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Tel: 0731 / 500 - 45501 oder Fax: 0731 / 500 - 45905 aml.sekretariat@uniklinik-ulm.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit, das Einverständnis zu geben, beeinträchtigt • Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Krankheitsdaten und des Verlaufes sowie Information des Hausarztes über die Studienteilnahme • Kein Einverständnis für die Asservierung biologischer Proben 	
Patienteneinschluss (Stand 19.03.2018)	8368 Patienten (prospektiv)	
Teilnehmende Zentren	71 teilnehmende Zentren	
ClinicalTrials.gov	NCT01252485	

NAPOLEON-Register der Deutschen AML-Intergroup

National acute promyelocytic leukemia (APL) observational study

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierte APL (de novo oder therapieassoziiert) innerhalb 12 Monate nach Diagnose • oder rezidierte APL innerhalb 12 Monate nach Diagnose Rezidiv • bestätigt durch das Vorhandensein der Translokation t(15; 17) • und/oder bestätigt durch den Nachweis des Fusionstranskriptes PML/RARalpha • unterschriebene Einverständniserklärung • Alter \geq 18 Jahre • keine 	Ansprechpartner Prof. Dr. Uwe Platzbecker (SAL) (uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de) Prof. Dr. E. Lengfelder (AML-CG) (eva.lengfelder@umm.de) PD Dr. Peter Paschka (AML-SG) (peter.paschka@uniklinik-ulm.de) Prof. Dr. Dietger Niederwieser (OSHO-AML) (dietger@medizin.uni-leipzig.de)
Ausschlusskriterien		
Patienteneinschluss (Stand 18.04.2018)	206	
Teilnehmende Zentren	70	
		Studienkoordination: Michaela Sauer Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden 0351 / 458- 3192 0351 / 458 4367 michaela.sauer@uniklinikum-dresden.de unterstützt durch GMIHO

Chronische Myeloische Leukämie

CML VI

CML Register Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> volljährige Patienten über 18 Jahren, bei denen CML nach dem 1.1.2013 neu diagnostiziert wurde Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in Deutschland oder in der Schweiz wohnhaft unterzeichnete Einwilligungserklärung der Patienten zur Dokumentation und Analyse der Daten 	Ansprechpartner PD Dr. Susanne Saußele III. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim Tel: 0621 / 383 69 66 Fax: 0621 / 383 69 32 susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de Dr. Katharina Kohlbrener katharina.kohlbrener@medma.uni-heidelberg.de Regina Pleil-Lösch regina.pleil-loesch@medma.uni-heidelberg.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Patienten, die in die CML Studie V (TIGER) oder in die MOMENT II Studie eingeschlossen wurden oder werden 	
Patienteneinschluss (Stand 06.02.2018)	340	
Teilnehmende Zentren	78	

Ponderosa

Observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Alter \geq 18 Jahre Patienten mit BCR-ABL pos. CML in chronischer, akzelerierter oder Blasten-Phase Beginn der Ponatinib-Behandlung nach 02.02.2015 (prospektiver und retrospektiver Einschluss möglich) unterschiedene Einverständniserklärung 	Ansprechpartner Prof. Dr. Andreas Hochhaus Klinik für Innere Medizin II Universitätsklinikum Jena 03641 / 932 - 42 01 03641 / 932 - 42 02 ponderosa@med.uni-jena.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> bisherige/bereits erfolgte Behandlung mit Ponatinib in einer klinischen Prüfung derzeitige Behandlung mit einem Prüfmedikament schwängere und/oder stillende Frauen 	
Patienteneinschluss (Stand 24.04.2018)	29 Patienten (davon 18 retrospektiv und 10 prospektiv, 1 z. Zt. unbek., geplant insg. 100)	
Teilnehmende Zentren	35 (7 weitere geplant)	

Myelodysplastische Syndrome

Deutsches MDS-Register

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Alle nach WHO 2016 Kriterien diagnostizierten MDS aus den teilnehmenden Zentren (pMDS und tMDS, CMML und RARS - T) (retro- und prospektiv) 	Ansprechpartner Prof. Dr. Ulrich Germing Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie UK Düsseldorf Tel: 0211 / 811 – 77 20 Fax: 0211 / 811 – 88 53 germing@med.uni-duesseldorf.de www.mds-register.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> keine 	
Patienteneinschluss (Stand 1.3.2018)	7849 Patienten	
Teilnehmende Zentren	32 teilnehmende Zentren und zahlreiche niedergelassene Kolleginnen und Kollegen	

Myeloproliferative Neoplasien

MPN Bioregister der German Study Group MPN (GSG-MPN)

Deutsches MPN-Register und Biomaterialbank für BCR-ABL1 negative Myeloische Neoplasien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit BCR/ABL-negativen MPN gemäß WHO-Diagnosekriterien oder MPN mit Eosinophilie und PDGFRα-, PDGFRβ- oder FGFR1-Aberration oder MDS/MPN gemäß WHO Klassifikation 2008 bzw. IWG-MRT-Kriterien • Alter \geq 18 Jahre • Unterschriebene Einverständniserklärung 	Ansprechpartner Prof. Dr. Konstanze Döhner Dr. Frank Stegelmann Anke Witte Klinik für Innere Medizin III, Zentrum für Innere Medizin Universitätsklinikum Ulm Tel: 0731 / 500 45919 Fax: 0731 / 500 45924 frank.stegelmann@uniklinik-ulm.de anke.witte@uniklinik-ulm.de Prof. Dr. Steffen Koschmieder Dr. Susanne Isfort Susanne Holst Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation der Uniklinik RWTH Aachen Tel: 0241 / 8089805 Fax: 0241 / 8082442 skoschmieder@ukaachen.de sisfort@ukaachen.de GSG-MPN Homepage: https://www.cto-im3.de/gsgmpn/
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL1 positive CML • Kein Einverständnis für Registrierung, Lagerung und Aufarbeitung individueller Krankheitscharakteristiken und des Verlaufes • Kein Einverständnis für die Asservierung biologischer Proben 	
Patienteneinschluss (Stand 01.03.2018)	2504 Patienten	
Teilnehmende Zentren	Über 60 teilnehmende Zentren deutschlandweit (Unikliniken, kommunale Krankenhäuser, Niedergelassene Hämatolog/innen und Onkolog/innen)	

Register für seltene myeloproliferative Neoplasien

Erhebung von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zur Einrichtung eines Registers von Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien, vor allem Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen 	Ansprechpartner Prof. Dr. Andreas Reiter und Prof. Dr. Georgia Metzgeroth III. Medizinische Klinik Hämatologie und Internistische Onkologie Universitätsmedizin Mannheim Tel: 0621 / 383 4115 Fax: 0621 / 383 4201 andreas.reiter@umm.de georgia.metzgeroth@umm.de Formulare: www.umm.de > Ärzte > Einrichtungen > III. Medizinische Klinik
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	
Patienteneinschluss (Stand 01.03.2018)	Erkrankungen der Mastzellen: 500 Patienten (darunter 30 mit Mastzell-Leukämie) Erkrankungen der Eosinophilen: 350 Patienten	
Teilnehmende Zentren	Mehr als 50	

Amphotericin B in der antifungalen Prophylaxe bei ALL

Nicola Göckbuget

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Morbidität und Mortalität durch Infektionen ist ein essentielles Problem im Management der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Das Risiko solcher Komplikationen steigt mit zunehmendem Alter. Problematisch ist dabei nicht nur die Infektion selbst, sondern auch daraus resultierende Therapieverzögerungen und -reduzierungen, die sich wiederum prognostisch ungünstig auswirken.

Pilzinfektionen haben dabei einen großen Stellenwert. Besonders relevant ist, dass es keine Standards für eine Pilzprophylaxe unter Induktionstherapie gibt. Azole können in Kombination mit Vincristin zu einer erhöhten Neurotoxizität beitragen. Verschiedene Antimykotika können darüber hinaus zu Hepatotoxizität führen und somit die Durchführbarkeit der essentiell wichtigen Therapie mit Asparaginase beeinträchtigen.

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde unter Standard-Induktionstherapie die prophylaktische Gabe von niedrig dosiertem liposomalem Amphotericin B (L-AMB) mit einer Placebothherapie verglichen. Primärer Endpunkt war die Rate von

nachgewiesenen (proven) oder wahrscheinlichen (probable) invasiven Pilzinfektionen (IFI= invasive fungal infection). 355 Patienten wurden in diese internationale Studie mit 86 Zentren in Europa und Südamerika eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde auch ein intensives diagnostisches Monitoring durchgeführt.

Die IFI-Rate (proven/probable) lag für die Placebo-Gruppe bei 11.7% im Vergleich zu 7.9% in der L-AMB-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Während die Gesamtmortalität unter Induktion in beiden Gruppen gleich war, zeigten Patienten unter L-AMB eine höhere Rate von Hypokaliämien und Kreatininerhöhungen.

Damit konnte auch in dieser Studie ein klarer Stellenwert einer antifungalen Prophylaxe unter ALL-Induktionstherapie nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde die Bedeutung des Problems invasiver Pilzinfektionen unterstrichen, da die Rate in der Placebogruppe mit 11.7% durchaus relevant ist. Weitere Studien in diesem Bereich erscheinen daher sinnvoll.

Referenz

Cornely OA, Leguay T, Maertens J, Vehreschild MJGT, Anagnostopoulos A, Castagnola C, Verga L, Rieger C, Kondakci M, Härter G, Duarte RF, Allione B, Cordonnier C, Heussel CP, Morrissey CO, Agrawal SG, Donnelly JP, Bresnik M, Hawkins MJ, Garner W, Göckbuget N; AmBiGuard Study Group: Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Aug 1;72(8):2359-2367. doi: 10.1093/jac/dkx133.

Eine Stammzellbeteiligung der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL als möglicher Resistenzmechanismus einer Blinatumomab-Therapie

Monika Brüggemann

Sektion für Hämatologische Spezialdiagnostik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Blinatumomab induziert hohe Remissionsraten bei der rezidierten/refraktären B-Vorläufer-ALL. Ein für diese Therapieform beschriebener Resistenzmechanismus ist der CD19-Verlust auf den malignen Zielzellen. Um die Ursachen zweier CD19-negativer myeloischer Rezidive bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom (Ph) positiver ALL nach Blinatumomab-Therapie näher zu beleuchten, wurden bei beiden Patienten und bei 25 weiteren Patienten mit Ph+ ALL initialdiagnostische Proben gesortet und die sortierten Subpopulationen mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung auf das Vorliegen der BCR-ABL1-Translokation untersucht. Bei beiden Patienten mit CD19-negativem myeloischem Rezidiv war die BCR-ABL1-Translokation bei

Initialdiagnose nicht nur in der CD19-positiven lymphatischen Blastenpopulation, sondern auch im Stammzell- bzw. multipotenten Progenitorkompartiment und in den myeloischen Zellpopulationen nachweisbar. Ein solches CML-ähnliches Verteilungsmuster war bei insgesamt 40% der untersuchten Ph+ ALL Patienten nachweisbar, vornehmlich, aber nicht ausschließlich bei Patienten mit major-BCR-ABL1-Transkript. Diese Analysen deuten darauf hin, dass eine CD19-gerichtete Monotherapie bei Patienten mit Ph+ ALL zur Selektion präexistenter CD19-negativer Ph+ Zellen durch eine Stammzellbeteiligung der Erkrankung führen kann und legen den Einsatz von Kombinationstherapien bei diesen Patienten nahe.

Referenz

Nagel I et al. Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mechanism of resistance to blinatumomab therapy. *Blood.* 2017 Nov 2;130(18):2027-2031.

Die Relevanz von Aberrationen des Transkriptionsfaktors IKAROS (IKZF1) für die ALL

Thomas Burmeister

Medizinische Klinik III, Charité-Campus Benjamin Franklin, Berlin

Der Transkriptionsfaktor IKAROS (IKZF1) spielt eine zentrale Rolle bei der B-Zell-Entwicklung. Bei der ALL wurden genetische *IKZF1*-Alterationen schon vor relativ langer Zeit beschrieben, aber erst mit den neuen Methoden der Komplet-Genomanalyse wurde klar, dass diese tatsächlich verhältnismäßig häufig auftreten (in mehr als 70 % der Fälle von *BCR-ABL*+ ALL und bei etwa 20-30 % der *BCR-ABL*-negativen ALLs). Es gibt im wesentlichen zwei Arten von Aberrationen: sogenannte "dominant-negative", die ein *IKZF1*-Allel so verändern, dass damit auch die Funktion des anderen beeinflusst wird (*IKZF1* wirkt biologisch immer als Dimer), und sogenannte "Loss-of-function"-Aberrationen, die ein Allel komplett funktionell

ausschalten. Bisher war kontrovers, welche biologisch-prognostische Bedeutung diese beiden Unterformen haben. Die vorliegende Arbeit untersuchte 482 *BCR-ABL*-negative adulte ALL-Fälle und fand, dass ausschließlich "Loss-of-function"-Aberrationen prognostische Relevanz haben. Zudem treten *IKZF1*-Alterationen sowohl klonal als auch subklonal auf. Hier wurde gezeigt, dass ausschließlich klonale Aberrationen klinisch-prognostisch von Bedeutung sind. Patienten mit einer klonalen "Loss-of-function"-Aberration von *IKZF1* wiesen ein deutlich schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben auf (0.28 ± 0.06 versus 0.59 ± 0.02 , $p < 0.0001$).

Referenz

Kobitzsch B, Gökbuget N, Schwartz S, Reinhardt R, Brüggemann M, Viardot A, Wäsch R, Starck M, Thiel E, Hoelzer D, Burmeister T: Loss-of-function but not dominant-negative intragenic *IKZF1* deletions are associated with an adverse prognosis in adult *BCR-ABL*-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102(10):1739-1747. doi: 10.3324/haematol.2016.161273.

Allogene Stammzelltransplantation bei FLT3-ITD positiven AML Patienten

Moritz Middeke, Christoph Röllig

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in Abhängigkeit der FLT3-ITD Allel-Last und einer begleitenden NPM1 Mutation bei 209 FLT3-ITD-positiven AML Patienten mit intermediärem ELN Risiko untersucht, die im Rahmen der AML2003-Studie der SAL behandelt wurden. Mit einem Cut-off von 0,8 wurde zwischen Patienten mit einer hohen ($HR^{FLT3-ITD}$) und niedrigen FLT3-ITD-Ratio ($LR^{FLT3-ITD}$) unterschieden. Für $HR^{FLT3-ITD}$ Patienten konnte sowohl das Gesamtüberleben (OS) (HR, 0.3; $p = .004$) als auch das ereignisfreie Überleben (EFS) (HR, 0.4; $p = .02$) durch eine allogene Stammzelltransplantation als konsolidierende Behandlung im

Vergleich zu einer Postremissionstherapie mit konventioneller Chemotherapie signifikant verlängert werden. Dies galt auch für Patienten mit $LR^{FLT3-ITD}$ ohne NPM1-Mutation (OS HR, 0.3; $p = .02$; EFS HR, 0.2; $p = .02$) jedoch nicht für Patienten mit $LR^{FLT3-ITD}$ und NPM1 Mutation. Somit unterstreicht diese Arbeit den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei FLT3-ITD positiven AML Patienten ohne NPM1 Mutation als bevorzugte konsolidierende Behandlung und bestätigt den bereits publizierten Cut-off-Wert von 0,8.

Referenz

Ho AD, Schetelig J, Bochtler T, Schaich M, Schäfer-Eckart K, Hänel M, Rösler W, Einsele H, Kaufmann M, Serve H, Berdel WE, Stelljes M, Mayer J, Reichle A, Baldus CD, Schmitz N, Kramer M, Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia Characterized by a High Allelic Ratio of Mutant FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):462-9. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.023.

AML bei älteren Patienten: Studie zu intermediärer Dosierung von Cytarabin

Moritz Middeke, Christoph Röllig

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Ältere Patienten mit AML haben weiterhin eine sehr schlechte Prognose, ein Grund hierfür ist die hohe Prävalenz genetischer Hochrisikoveränderungen. Um das komplexe Zusammenspiel genetischer Veränderungen besser zu verstehen, wurde DNS aus Knochenmarkproben von 93 älteren (65 – 90 Jahre) AML Patienten aus dem SAL-AML-Register mittels NGS und Methylierungsanalysen untersucht. Insgesamt wurden 814 Mutationen in 281 Genen detektiert. Es wurden häufig Mutationen in Genen gefunden, die mit einer schlechten Prognose einhergehen (DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, RUNX1, TET2, ASXL1, TP53, BCOR). Umgekehrt wurden prognostisch günstige Mutationen (NPM1, CEBPA) nur selten diagnostiziert. Besonders häufig wurden Mutationen nachgewiesen, die einen

Einfluss auf die epigenetische Regulation (in 85% der Patienten) oder das Spliceosom (in 38% der Patienten) haben. In einem „Reactome functional interaction network“ konnten anhand der häufig mutierten Gene und entsprechenden Proteine vier große Module identifiziert werden, die jeweils eine funktionelle Gruppe abbilden (NPM1/RNA splicing; DNMT3A/DNA repair; RUNX1/ASXL1/transcription factors; FLT3/KRAS/NRAS/oncogenes).

Es konnte so gezeigt werden, dass die AML bei älteren Patienten charakteristische genetische und epigenetische Veränderungen aufweist. Die Ergebnisse können helfen, in Zukunft eine zielgerichtete Therapie für ältere AML Patienten auszuwählen.

Referenz

Silva P, Neumann M, Schroeder MP, Vosberg S, Schlee C, Isaakidis K, Ortiz-Tanchez J, Fransecky LR, Hartung T, Türkmen S, Graf A, Krebs S, Blum H, Müller-Tidow C, Thiede C, Ehninger G, Serve H, Hecht J, Berdel WE, Greif PA, Röllig C, Baldus CD. Acute myeloid leukemia in the elderly is characterized by a distinct genetic and epigenetic landscape. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1640-1644. doi: 10.1038/leu.2017.109. Epub 2017 Apr 3.

Allogene Stammzelltransplantation im Vergleich zu Cytarabin-basierter Konsolidierungstherapie bei AML-Patienten mit intermediärem Risiko

Moritz Middeke, Christoph Röllig

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation ist für Patienten mit intermediärem Risiko nach den aktuellen ELN Kriterien nicht abschließend definiert. In dieser Arbeit wurde bei sogenannten triple-negativen AML Patienten in erster kompletter Remission mit intermediärem Risiko und ohne *NPM1*-, *FLT3-ITD* Mutation oder *CEBPA* Doppelmutation ($NPM1^{mut-neg}/CEBPA^{dmneg}/FLT3-ITD^{neg}$) eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation mit einer Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie verglichen. Es wurden Daten von 497 erwachsenen AML Patienten bis 60 Jahre, die in zwei randomisierten Studien der SAL (AML2003 und AML96) behandelt wurden, ausgewertet. In einer „donor versus no-donor“ Analyse zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Rezidiv-freies Überleben (HR 0.5, $p=0.02$) und ein Trend zu einem besserem Gesamtüberleben (HR 0.6, $p=0.08$) für die Patienten, die primär allogene

stammzelltransplantiert wurden verglichen mit einer konsolidierenden Chemotherapie. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit schlechtem Frühansprechen profitierten. Da nur bei 58% der Patienten in der Donor Gruppe die Transplantation in erster kompletter Remission erfolgte, wurde der Einfluss der Transplantation als zeitabhängige Kovariate in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht. Hier ergab sich auch für das Gesamtüberleben (HR 0.58, $p=0.02$) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Transplantation. Außerhalb von klinischen Studien sollte daher bei geeigneten Patienten in dieser Risikogruppe primär eine allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierung angestrebt werden.

Referenz

Heidrich K, Thiede C, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Aulitzky WE, Krämer A, Rösler W, Hänel M, Einsele H, Baldus CD, Trappe RU, Stölzel F, Middeke JM, Röllig C, Taube F, Kramer M, Serve H, Berdel WE, Ehninger G, Bornhäuser M, Schetelig J; Study Alliance Leukemia (SAL). Allogeneic hematopoietic cell transplantation in intermediate risk acute myeloid leukemia negative for FLT3-ITD, NPM1- or biallelic CEBPA mutations. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2793-2798. doi: 10.1093/annonc/mdx500

Anämie bei Niedrigrisiko-MDS: Ergebnisse der PACE-MDS-Studie mit Luspatercept

Uwe Platzbecker

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden



Die Behandlung der Anämie ist eine der größten Herausforderungen bei der Betreuung von Patienten mit MDS und manifestiert sich bei fast allen Betroffenen. Die gegenwärtigen Therapieansätze sind limitiert und es besteht insbesondere ein Bedarf an neuen Therapien jenseits der Gabe von Erythropoetin (EPO).

Das rekombinante Fusionsprotein Luspatercept (ACE-536) bindet an den Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) und andere Liganden der TGFbeta-Familie und hat in verschiedenen Vorarbeiten gezeigt, dass es, unabhängig von EPO, die späte Differenzierung und Ausreifung der erythropoetischen Vorläuferzellen beeinflussen und zu einem Anstieg der Hb-Werte führen kann.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten PACE-MDS-Studie der Deutschen MDS Studiengruppe (D-MDS) in

Zusammenarbeit mit der Fa. Acceleron sind vielversprechend und zeigen, dass Luspatercept eine gut verträgliche Behandlungsoption mit einer beachtlichen Wirksamkeit bei anämischen Niedrigrisiko-MDS-Patienten darstellt - in manchen Untergruppen konnte ein Ansprechen von 80% beobachtet werden. Auch konnte die SF3B1-Mutation, die bei bis zu 20% aller MDS-Patienten nachweisbar ist, als molekularer Biomarker für ein besseres Ansprechen definiert werden. Zudem war die Substanz auch noch dann wirksam, wenn Patienten vorher auf EPO nicht angesprochen hatten.

Die PACE-MDS-Studie hat auch den Weg für weitere Studien geebnet, denn mittlerweile wurde u.a. eine Phase 3-Studie mit dem Ziel der Zulassung von Luspatercept beim MDS initiiert, deren Ergebnisse bereits 2018 erwartet werden.

Referenz

Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, Radsak M, Wolff T, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM, Giagounidis A. 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 Oct;18(10):1338-1347.

Klonale Evolution bei MDS

Ulrich Germing

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Schon seit langem ist die große Bedeutung der Chromosomenanalyse für Patienten mit MDS und verwandten Erkrankungen bekannt. Zytogenetische Befunde werden daher in Prognoseinstrumenten wie dem IPSS-R als prognostisch überaus bedeutsam berücksichtigt. Neue Arbeiten beschäftigen sich nun mit der Bedeutung von klonaler Evolution während des Krankheitsverlaufs. Die Düsseldorfer und Göttinger Arbeitsgruppen haben mit methodisch unterschiedlichen Ansätzen zeigen können, dass klonale Evolution mit einer kürzeren medianen Überlebenswahrscheinlichkeit und einem höheren Risiko für einen Krankheitsprogress in eine akute Leukämie assoziiert ist.

Hieraus ergibt sich zum einen die Notwendigkeit, chromosomale Untersuchungen, wenn es klinisch sinnvoll ist auch im Krankheitsverlauf durchzuführen. Zum anderen werden dynamische Parameter wie klonale Evolution, aber auch andere krankheitsspezifische Charakteristika für die Entwicklung neuer Prognosescores heranzuziehen sein. Die MDS Studiengruppe wird sich im Verlauf gemeinsam um eine noch detailliertere Analyse der verschiedenen Wege der klonalen Evolution bemühen.

Referenzen

1. Schanz J, Cevik N,3, Fonatsch C, Bräulke F, Shirneshan K, Bacher U, Haase D et al: Detailed analysis of clonal evolution and cytogenetic evolution patterns in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and related myeloid disorders. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:28
2. Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting AC, Kaivers J, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U et al: Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer* (2017) 23;4608

Die Dasatinib-Absetzstudie DASFREE

Bristol-Myers Squibb

Mit DASFREE (NCT01850004) – einer unverblindeten, einarmigen Phase-II-Studie – wurde die bislang größte Absetzstudie mit Dasatinib in der Erstlinie und darüber hinaus initiiert (n = 84)¹. Frühe, tiefe und stabile Remissionen, wie sie unter Dasatinib induziert werden können, gehören zu den wichtigsten Voraussetzungen für eine langfristige therapiefreie Remission. Die Patienten waren in CP-CML, wurden seit mindestens 2 Jahren mit Dasatinib in Erstlinie oder Folgelinien behandelt und befanden sich seit mindestens 1 Jahr vor Studieneinschluss in tiefer molekularer Remission (MR4,5). Nach dem Absetzen von Dasatinib erfolgt ein engmaschiges BCR-ABL-Monitoring im ersten Jahr

monatlich, danach alle 3 Monate. Primärer Endpunkt ist eine anhaltende MMR 12 Monate nach Absetzen des TKI¹. In der aktuellen, auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2017 vorgestellten Zwischenauswertung erreichten 48 % der Patienten des Gesamtkollektivs den primären Endpunkt. Patienten, die vor dem Absetzen Dasatinib in der Erstlinie erhielten, verblieben nach 12 Monaten zu 54 % in MMR und Patienten in späteren Therapielinien zu 43 %. Von den 43 Patienten, die ihre MMR verloren, erlangten alle auswertbaren Patienten im Median 1,9 Monate nach Wiederaufnahme der Dasatinib-Therapie erneut eine MMR¹.

Referenz

1. Shah NP et al.: ASH 2017, Abstract 314

Midostaurin für FLT3-mutierte AML und fortgeschrittene systemische Mastozytose zugelassen

Novartis

FLT3-Mutationen lassen sich bei bis zu 30% der AML-Patienten nachweisen und haben einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose¹. Mit dem FLT3-Inhibitor Midostaurin, der 2017 zugelassen wurde, steht diesen Patienten erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die das Gesamtüberleben signifikant verbessert^{2,3}. Parallel dazu erfolgte auch die Zulassung für die fortgeschrittene systemische Mastozytose⁴.

Grundlage für die Zulassung bei der AML war die internationale, randomisierte RATIFY-Studie, in der die Zugabe von Midostaurin zur Standardchemotherapie in Induktion und Konsolidierung und eine nachfolgende Monotherapie in der Erhaltung eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Patienten, die Standardchemotherapie und Placebo erhielten, erbrachte⁵.

Der positive Effekt von Midostaurin war unabhängig von einer Stammzelltransplantation und zeigte sich bei

allen Formen von FLT3-Mutationen, d.h. sowohl internen Tandemduplikationen (FLT3-ITD) mit hoher oder niedriger Allelast als auch Punktmutationen in der Tyrosinkinasedomäne (FLT3-TKD). Die Verträglichkeit von Midostaurin in Induktion und Konsolidierung war vergleichbar mit Placebo⁵.

Die FLT3-Diagnostik gewinnt damit an Bedeutung für therapeutische Entscheidungen. Da Midostaurin bereits an Tag 8 des ersten Induktionszyklus eingesetzt wird, ergeben sich auch logistische Herausforderungen für eine zeitnahe Diagnostik.

Da FLT3 auch in wildtypischer Form überaktiviert sein kann und Midostaurin auch andere Kinasen mit pathogenetischer Relevanz bei AML hemmt, ist eine klinische Prüfung von Midostaurin bei AML-Patienten ohne FLT3-Mutationen geplant (EudraCT-Nr. 2017-003540-21).

Referenzen

1. Döhner, H. et al., Blood 2017; 129(4):424-447

2. Kayser, S. et al., Expert Rev Clin Pharmacol 2017; 10(11):1177-1189

3. Fachinformation Rydapt®, Version 002 (November 2017)

4. Gotlib, J. et al., N Engl J Med 2016; 374:2530-41

5. Stone, R.M. et al., N Engl J Med 2017; 377:454-64

Myelofibrose-Forschung: Entwicklung des JAK2-Inhibitors Fedratinib

Celgene

Wie im Januar 2018 bekanntgegeben, hat Celgene durch die Übernahme des Biotech-Unternehmens Impact Biomedicines nun mit Fedratinib eine weitere in der Entwicklung befindliche Substanz für den Indikationsbereich Myelofibrose in sein Portfolio aufgenommen.

Fedratinib ist ein selektiver JAK2 Kinaseinhibitor, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in einer Phase III Studie (JAKARTA-1) bei unbehandelten Myelofibrose-Patienten untersucht wurde. Die Substanz zeigte eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt ($\geq 35\%$ Reduktion der Milzgröße) sowie im sekundären Endpunkt Gesamtsymptomwert (total symptom score)¹.

Zudem wurde Fedratinib in der einarmigen Phase II Studie JAKARTA-2 bei Myelofibrose Patienten untersucht, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Ruxolitinib, einem JAK1/JAK2 Inhibitor,

hatten. Bei diesen Patienten zeigte Fedratinib in zweiter Therapielinie klinisch bedeutsame Verbesserungen sowohl hinsichtlich der Reduktion der Milzgröße als auch hinsichtlich des Gesamtsymptomwertes².

Die JAKARTA-2 Studie wurde nach Bekanntwerden von potentiellen Fällen von Wernicke Enzephalopathie vor ihrem geplanten Ende durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA gestoppt. Dieser Clinical Hold wurde im August 2017 nach einer grundlegenden Analyse des Fedratinib Studienprogramms wieder von der FDA aufgehoben³.

Basierend auf den Studien JAKARTA-1 und JAKARTA-2 soll 2018 bei amerikanischen und europäischen Behörden ein Zulassungsantrag für Fedratinib im Bereich der Myelofibrose gestellt werden³. Derzeit ist Fedratinib in keinem Land zugelassen.

Referenzen

1. Pardanani, F. et al. JAMA Oncol 2015;1(5):643-651;
2. Harrison, C. et al., Lancet Haematol 2017;4:e317-24; 3

3. Pressemitteilung:
<http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1053509>

Quizartinib* bei FLT3-ITD positiver AML: Phase 3-Studienprogramm

Daiichi Sankyo Oncology Europe

Ungefähr 25-30% aller AML Erkrankungen zeigen eine FLT3-ITD (*FLT3-internal tandem duplication*) Mutation, die zu einer konstitutiven Phosphorylierung des FLT3-Rezeptors und somit einer anhaltenden Kinaseaktivität führt¹. FLT3-ITD Mutationen sind mit einer schlechteren Prognose, d.h. einem aggressiveren Verlauf, einer erhöhten Rückfallquote und einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert im Vergleich zu AML Erkrankungen ohne diese Mutation¹.

Mit Quizartinib befindet sich aktuell ein oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor, der potent und selektiv FLT3-ITD inhibiert, in der klinischen Entwicklung². Aktuell wird Quizartinib in zwei Phase 3 Studien untersucht^{3,4}.

Die QuANTUM-First Studie³ ist eine globale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, die Quizartinib in Kombination mit einer Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapie sowie als Monotherapie im Rahmen einer Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu

diagnostizierter FLT3-ITD positiver AML untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie ist Ereignis-freies Überleben (EFS). Die QuANTUM-First Studie wird weltweit über 500 erwachsene Patienten (18-75 Jahre) einschließen.

Zusätzlich wird Quizartinib in der QuANTUM-R Studie⁴, einer globalen, randomisierten, offenen Phase 3 Studie, als Monotherapie bei FLT3-ITD-positiven AML Patienten untersucht, die entweder refraktär sind, d.h. die nicht auf die Erstlinientherapie (mit oder ohne Stammzelltransplantation) angesprochen haben oder ein Rezidiv nach dieser Therapie erlitten haben. Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung, ob Quizartinib das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie verlängert. Die Rekrutierung wurde mit über 360 erwachsenen Patienten abgeschlossen. Erste Studienergebnisse werden demnächst erwartet.

*Quizartinib ist bisher von keiner Arzneimittelzulassungsbehörde zugelassen.

Referenzen

1. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf Accessed March 1, 2018.
2. Zarrinkar P, et al. Blood. 2009;114(14): 2984-2992.
3. QuANTUM-First Studie ClinicalTrials.gov (NCT02668653)
4. QuANTUM-R Studie ClinicalTrials.gov (NCT02039726)

ALL – Akute Lymphatische Leukämie

Projekte

- GMALL Register - Prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen und verwandter Erkrankungen in Verbindung mit einer prospektiven Biomaterialsammlung

Alle Subtypen

de novo/non-treated

- GMALL 08/2013 - Studie zur Therapieoptimierung bei neu diagnostizierter ALL und LBL (18-55 Jahre)
- GMALL-Therapieempfehlung für jüngere Patienten (< 55 Jahre)
- GMALL-Therapieempfehlung für ältere Patienten (> 55 Jahre)

B-Vorläufer ALL

MRD positiv

- GMALL-MOLACT1-BLINA Studie zum Einsatz von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer ALL

rezidiert/refraktär

- GMALL-Therapieempfehlung für Patienten mit Rezidiv einer ALL (in Überarbeitung)
- CTL019 CAR-T-Zellen (Altersgruppe: 3-21 Jahre)

Reife B-ALL/NHL

de novo

- GMALL B-ALL/NHL 2002 (analog zu Studie)

AML – Akute Myeloische Leukämie

Projekte

- AML-Register - Gemeinsames klinisches AML-Register und Biomaterialdatenbank der SAL und AML-CG
- AML-Register OSHO - Klinisches AML-Register und Biomaterialdatenbank der OSHO (Aktiv)
- AMLSG BiO - Registerstudie zum biologischen Erkrankungsprofil und klinischen Verlauf bei Patienten mit AML (oder verwandten Vorläufer- Neoplasien), akuter Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit, Hochrisiko-Myelodysplastischem Syndrom, und Myeloischen Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition gemäß WHO-Klassifikation, neu diagnostiziert oder rezidiert - Das AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Projekt
- NAPOLEON-Register - NAPOLEON-Register der deutschen AML Intergroup
- PROMYSE - Europäisches Register für Patienten mit rezidivierter APL

AML alle außer FAB M3

- TRANSATRA - Phase I/II Studie zu Dosisfindung und Wirksamkeit von Tranylcypromine bei Patienten mit nicht-APL AML
- JNJ-56022473AML2002 - Phase II Studie zu Decitabine allein oder mit JNJ-56022473 (Anti CD123) bei AML-Patienten, für die keine intensive Chemotherapie möglich ist
- DELTA - Randomisierte Phase II Studie zu Decitabin/Azacitidin plus/minus Eltrombopag bei älteren Patienten mit AML

de novo/non-treated –

Genotyp-übergreifende Therapiekonzepte

Alle Altersgruppen

- M15-656 – Studie über Azacitidin vs Azacitidin + Venetoclax bei Patienten mit AML, die nicht für eine standardmäßige Induktionstherapie geeignet sind

< 60 Jahre

- Randomisierter Vergleich zwischen zwei Dosierungen von Daunorubicin und zwischen Einfach- und Doppel-Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie <= 65 Jahre
- OSHO#61 2002 - Vergleich von OSHO Protokoll und Standardtherapiearm der Intergroup bei jüngeren AML-Patienten
- BLAST - Phase II Wirksamkeitsstudie zu BL-8040 bei AML Patienten

≥ 60 Jahre

- BIBF1120 in AML - Phase I/II Studie zu BIBF1120 in Kombination mit LDCA bei älteren Patienten mit AML
- Intergroup Elderly - AML-Intergroup Studie mit gemeinsamem Standard-Arm für ältere Patienten
- OSHO#069 2004 - Vergleich von OSHO Protokoll und Standardtherapiearm der Intergroup bei älteren AML-Patienten
- RAS-AZIC (OSHO #083) - Phase I/II Studie zur Behandlung von Patienten > 60 Jahre mit AML mit Azacitidin und Chemotherapie
- TOR-AML - Standardtherapie und Temsirolimus oder Placebo bei neudiagnostizierter AML bei älteren Patienten > 60 Jahre

- DELTA - Randomisierte Phase II Studie zu Decitabin/Azacitidin plus/minus Eltrombopag bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren mit AML
- AMLSG 24-15 – Vosaroxin mit Azacitidin bei AML Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Genetik oder MDS-EB-2

de novo/non-treated – Genotyp-spezifische

Therapiekonzepte

Alle Altersgruppen

- AMLSG 21-13 - Dasatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter Core-Binding Factor AML
- AMLSG 23-14 - Phase I/II Studie zu Palbociclib in MLL-rearrangierten akuten Leukämien
- MIDOKIT - Midostaurin und Standardchemotherapie bei KIT- oder FLT3-ITD positiver t(8;21) AML
- AG120-221-C-001 – Phase I Studie zu AG-120/AG221 mit intensiver Chemotherapie bei AML Patienten mit $IDH1^{mut}/IDH2^{mut}$
- AG-221-AML-005 – Phase II Studie zu AG-221 mit Azacitidin bei Patienten mit $IDH2^{mut}$
- AMLSG 28-18 (in Planung) – Phase III Studie zu Midostaurin versus Gilteritinib bei Patienten mit AML oder MDS-EB-2 mit $FLT3$ Mutation
- AMLSG 29-18 (in Planung) – Phase III Studie zu AG-120/AG-221 bei Patienten mit AML oder MDS-EB-2 mit $IDH1^{mut}/IDH2^{mut}$

Rezidiert/refraktär

- BAYER 16520 – Phase I Studie zu BAY 1143572 in Patienten mit akuter Leukämie
- PAZOPANIB-AML - Pazopanib bei refraktärer oder rezidivierter AML
- RELAZA2 - Azacitidin bei drohendem hämatologischen Rezidiv
- AG-221-AML-004 - Phase III Studie zu AG-221 bei älteren Patienten mit fortgeschrittener AML und $IDH2$ -Mutation
- AZALENA - Phase II Studie zu Aza, Lenalidomide und DLI als Salvage-Therapie für MDS, CMML und sAML Patienten mit Rezidiv nach Allo-HSCT

- BGBC003 - Phase I Studie zu BGB324 mit und ohne Cytarabine bei Patienten mit AML (Aktiv)
- ETAL-3-ASAP - Phase III Studie zu Cytarabine und Mitoxantrone als Induktionstherapie vor SZT bei AML (Aktiv)
- AMLSG 23-14 - Phase I/II Studie zu Palbociclib in MLL-rearrangierten akuten Leukämien
- AMLSG 19-13 – Phase II Studie zu Crenolanib bei refraktärer oder rezidivierter AML mit $FLT3$ Mutation
- AMLSG 26-16 – Phase II Studie zu Azacitidin/ATRA/Pioglitazon bei refraktärer AML (keine weitere intensive Therapie oder direkte allogene SZT)
- FLYSYN-101 – Phase I Studie mit $FLT3$ Antikörper bei AML mit $NPM1^{mut}$ und molekularer Persistenz oder Rezidiv

Stammzelltransplantation

- ALLIVE - Beobachtungsstudie zu Körper-, Leber- und labilem Plasmaeisen bei MDS und AML vor alloSZT
- CIARAC-SCT - SZT nach CIARAC oder FLAMSA bei Hochrisiko-AML oder fortgeschrittenen MDS
- ETAL-1 - Allogene SZT vs. Standardchemotherapie bei jüngeren Patienten mit AML intermediären Risikos in erster kompletter Remission
- HCT vs CT - HCT Versus CT bei älteren Patienten mit AML
- PANOBEST - Phase I/II-Studie zur Erhaltungstherapie mit Panobinostat nach allo-SZT bei Hochrisiko-MDS oder AML
- SORMAIN - Sorafenib Erhaltungstherapie bei $FLT3$ -ITD positiver AML nach allogener SZT

APL

- APOLLO - Phase III Studie zu Arsentrioxid/ATRA/Idarubicin versus AIDA bei neu diagnostizierter Hochrisiko-APL

CML – Chronische Myeloische Leukämie

Registerprojekte

- CML VI - Beobachtungsstudie zum Verlauf der CML unter den neuen Erstlinientherapien
- Ponderosa - Beobachtungsstudie zu Ponatinib

Chronische Phase

- BODO - Bosutinib Dose Optimization Study
- DasaHit - Dasatinib Holiday for Improved Tolerability (Dasatinib 7 Tage vs. Wochenendpause)
- OPTIC - AP24534-14-203 – Effizienz verschiedener Ponatinib-Dosierungen
- NiloDeepR – Tiefes molekulares Ansprechen nach 24 Monaten Nilotinib-Therapie

Akzelerierte Phase

- NOFRETETE – Beobachtung des tiefen molekularen Ansprechens im Praxisalltag
- CABL001A2301 – ABL001 vs Bosutinib-Therapie

Intoleranz/Resistenz auf 1 TKI

- DasaHit - Dasatinib Holiday for Improved Tolerability (Dasatinib 7 Tage vs. Wochenendpause)

Absetzstudien

- ENDURE - Erhalt der MR nach Absetzen von ABL-Kinase Inhibitor (1.Absetzversuch und Rezidiv nach Absetzen)
- NAUT- Erhalt der MR nach 2.Absetzversuch eines TKI

MDS – Myelodysplastische Syndrome

Projekte

- MDS-Register
- EUMDS - Europäisches Register für neu diagnostizierte MDS

Alle Subtypen

- ALLIVE - Beobachtungsstudie zu Körper-, Leber- und labilem Plasmaeisen bei MDS und AML vor alloSZT
- AZALENA - Phase II Studie zu Aza, Lenalidomide und DLI als Salvage-Therapie für MDS, CMML und sAML Patienten mit Rezidiv nach Allo-HSCT
- RELAZA2 - Azacitidin bei drohendem hämatologischen Rezidiv nach allogener Transplantation

Niedrigrisiko und Intermediär I

- PACE - Phase II Studie zu ACE-536 bei Anämie (Kohorte 3)
- EUROPE - Validierung eines prognostischen Modells zum Ansprechen von Niedrigrisiko-MDS mit Thrombozytopenie auf Romiplostim
- SINTRA-REV - Randomisierte Phase III Studie mit Lenalidomid bei Niedrigrisiko-MDS mit del5q Mutation und Anämie

- EQuol Phase III Studie bei Thrombozytopenie (Eltrombopag vs Placebo)
- Imerge: Phase II /III Studie mit Imetelstat bei Anämie

Intermediär II und Hochrisiko

- SAMBA - JNJ-56022473 bei MDS und AML nach Versagen einer Therapie basierend auf hypomethylierenden Substanzen

CMML

- DACOTA - Phase III Studie zu Decitabin mit oder ohne Hydroxyurea versus Hydroxyurea in CMML

Stammzelltransplantation

- CIARaC-SCT - SZT nach CIARaC oder FLAMSA bei Hochrisiko AML oder fortgeschrittenen MDS
- PANOBEST - Phase I/II-Studie zur Erhaltungstherapie mit Panobinostat nach allo-SZT bei Hochrisiko-MDS oder AML

MPN – Myeloproliferative Erkrankungen

Projekte

- GSG-MPN Bioregister der German Study Group for MPN
- MPN Schwangerschaft - Erhebung des Schwangerschaftsverlaufs bei Patientinnen mit BCR-ABL-negativen MPN
- Register für seltene myeloproliferative Neoplasien - Erhebung von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zur Einrichtung eines Registers von Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien

Alle Subtypen

- I3X-MC-JHTB - LY2784544 bei MPN
- A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Myeloid/Lymphoid Neoplasms With FGFR1 Rearrangement

Essentielle Thrombozythämie

- Ruxo-BEAT Studie – Phase IIb-Studie: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy

Myelofibrose

- POMINC (MPN-SG 02-12) - Ruxolitinib und Pomalidomid bei primärer und sekundärer Myelofibrose
- RuxoAllo-Studie: Vergleich von Ruxolitinib und allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) zur Therapie der MF
- EXPAND - Dosisfindung von Ruxolitinib bei Patienten mit PMF, PPV-MF und PET-MF

Polycythämia vera

- Ruxo-BEAT Studie – Phase IIb-Studie: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients With High-risk Polycythemia Vera or High-risk Essential Thrombocythemia

Veranstaltungen & Termine

Kongresse, Symposien 2018

Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH
28.9.-02.10.2018 Wien

60th ASH Annual Meeting & Exposition
01.12. – 04.12.2018
San Diego, Kalifornien

EHA 2018 Congress
14.06.–17.06.2018
Stockholm, Schweden

ALL-Academy
20.09.-21.09.2018
Frankfurt am Main

Acute Leukemias XVII
24.02.-27.02.2019
München

Fortbildungsveranstaltungen

Kölner Hämatologiekurs I – III
21.04.2018; 07.07.2018; 10.11.2018
Köln

Studientreffen 2018

OSHO Frühjahrsberatung 2018
04.05.-05.05.2018 Wörlitz

SAL- Frühjahrs-Studientreffen
15.05.2018 Erfurt

AMLSG Studientreffen
15.05.-16.05.2018 Hamburg

109. GMALL Studientreffen
21.09.2018 Frankfurt am Main

OSHO Herbstberatung 2018
09.11-10.11.2018 Potsdam

SAL - Herbst-Studientreffen
16.11.2018 Dresden

Termine für Patienten

Krebsinformationstag 2018
22.09.2018 München

Mit Unterstützung durch:



Bristol-Myers Squibb

 **NOVARTIS**



medac
Hämatologie

Herausgeber

Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien

Redaktion

Dr. Nicola Gökbuget
Martina Wolkenfeld

Lektorat

Martina Wolkenfeld

Satz und Layout

Martina Wolkenfeld

Netzwerkzentrale

Prof. Dr. Dr. h.c Rüdiger Hehlmann
Stiftung Leukämie
Im Langgewann 45
69469 Weinheim
Hehlmann.ELN@gmail.com

Informationszentrum

Dr. Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Tel: 069 6301-6365
Fax: 069 6301-7463
info@kompetenznetz-leukaemie.de
www.kompetenznetz-leukaemie.de

Copyright

Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien

ISSN 1863-1002