

Längeres ereignisfreies Überleben mit Enasidenib vs. Standard bei AML mit IDH2-Mutation

Datum: 03.07.2023

Original Titel:

Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Enasidenib im Vergleich zur Standardbehandlung bei älteren Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML
- Primärer Endpunkt (Gesamtüberleben) nicht erreicht
- Enasidenib mit signifikanten Vorteilen bezüglich ereignisfreien Überlebens, objektiver Ansprechrates, Therapieversagen, hämatologischen Verbesserungen und Transfusionsunabhängigkeit für rote Blutkörperchen assoziiert

MedWiss – In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Enasidenib bei älteren Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie, ein längeres Gesamtüberleben, wurde nicht erreicht. Trotzdem war die Behandlung mit Enasidenib im Vergleich zur Standardbehandlung mit einem signifikanten Vorteil bezüglich des ereignisfreien Überlebens, objektiver Ansprechrates, ausbleibendem Therapieversagen, hämatologischen Verbesserungen und Transfusionsunabhängigkeit für rote Blutkörperchen assoziiert. Das Nebenwirkungsprofil stimmte mit früheren Studien überein. Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse war bei 29 % der Patienten nötig.

Bei ca. 40 – 60 % der älteren Patienten (60 Jahre oder älter) mit akuter myeloischer Leukämie (AML) wird durch eine intensive Chemotherapie eine Remission der Krankheit erreicht. Bei den übrigen Patienten spricht die Krankheit jedoch im Verlauf der Behandlung nicht mehr auf diese an. Zudem kommt es bei vielen Patienten mit anfänglicher Remission zu einem Rezidiv. Bei refraktärer oder rezidivierter Krankheit kann eine Salvage-Therapie („Rettungstherapie“) eingesetzt werden, meist jedoch mit zunehmend geringeren Erfolgen.

AML: Was tun, wenn der Krebs wiederkommt?

Als Salvage-Therapie bei refraktärer oder rezidivierter AML kann z. B. eine intensive Chemotherapie eingesetzt werden. Neue Erkenntnisse bezüglich der Krankheit auf dem molekularen Level haben jedoch dazu geführt, dass für Patienten mit bestimmten Genmutationen auch zielgerichtete Therapien eingesetzt werden können. Eine solche Genmutation ist die des IDH2-Gens (Isocitrat-Dehydrogenase 2). Dieses kodiert für ein Enzym, das eine zentrale Rolle im Citratzyklus, einem wichtigen Stoffwechsel-Zyklus, spielt. Liegt eine Mutation vor, sorgt das fehlerhafte Enzym für eine

Anhäufung eines Stoffwechselprodukts, das die Krebsentstehung fördert. Diese Mutation liegt bei 8 - 20 % der AML-Patienten vor. Das Medikament Enasidenib hemmt die Produktion des krebsfördernden Stoffwechselproduktes durch das mutierte IDH2-Gen.

Zielgerichtete Therapie bei AML vs. Standard

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter AML und IDH2-Mutation die Behandlung mit Enasidenib mit den Standardbehandlungen verglichen. Für die Studie wurden 319 Patienten 1:1 randomisiert aufgeteilt und erhielten entweder Enasidenib oder eine von vier individuell für den Patienten ausgewählten Standardtherapien (Azacitidin, Cytarabin in mittlerer Dosierung, Cytarabin in niedriger Dosierung oder nur unterstützende Behandlung).

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgelegt. Hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Enasidenib- und der Kontrollgruppe festgestellt.

- Enasidenib: 6,5 Monate
- Kontrolle: 6,2 Monate
- Hazard ratio, HR: 0,86; $p = 0,23$

Kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben

Ein signifikant positiver Einfluss von Enasidenib wurde auf einige der sekundären Endpunkte der Studie festgestellt. Hierzu gehörten das ereignisfreie Überleben, die Zeit bis zum Therapieversagen, die objektive Ansprechrates, hämatologische Verbesserung und die Transfusionsunabhängigkeit für rote Blutkörperchen.

- Ereignisfreies Überleben: 4,9 vs. 2,6; HR: 0,68; $p = 0,008$
- Zeit bis zum Therapieversagen: 4,9 versus 1,9 Monate; HR: 0,53; $p < 0,001$
- Objektive Ansprechrates: 40,5 % versus 9,9 %; $p < 0,001$
- Hämatologische Verbesserungen: 42,4% versus 11,2%
- Transfusionsunabhängigkeit für rote Blutkörperchen: 31,7% versus 9,3%

Das Nebenwirkungsprofil stimmte mit früheren Studien überein. Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse war bei 29 % der Patienten nötig.

Positiver Einfluss auf sekundäre Endpunkte

Die Autoren schlussfolgerten, dass der primäre Endpunkt der Studie zwar nicht erreicht worden sei, Enasidenib jedoch im Vergleich zur Standardbehandlung bei älteren, stark vorbehandelten AML-Patienten mit IDH2-Mutation deutliche Vorteile bezüglich sekundärer Endpunkte der Studie bot.

Referenzen:

de Botton S, Montesinos P, Schuh AC, Papayannidis C, Vyas P, Wei AH, Ommen H, Semochkin S, Kim HJ, Larson RA, Koprivnikar J, Frankfurt O, Thol F, Chromik J, Byrne J, Pigneux A, Thomas X, Salamero O, Vidriales MB, Doronin V, Döhner H, Fathi AT, Laille E, Yu X, Hasan M, Martin-Regueira P, DiNardo CD. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2023 Jan 12;141(2):156-167. doi: 10.1182/blood.2021014901 . PMID: 35714312 .