

## Neuer Wirkstoff für akute myeloische Leukämie mit IDH1-Mutation, Ivosidenib, in ersten klinischen Tests vielversprechend

**Datum:** 05.09.2018

**Original Titel:**

Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML

**MedWiss - Zusammenfassend fanden die Forscher, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen AML oder nach einem Rückfall mit AML mit Mutation des IDH1-Gens gut wirksam mit Ivosidenib behandelt werden konnten. Die Dosierung von 500 mg täglich schien dabei am besten vertragen zu werden - hiermit kam es zu weniger ernsten unerwünschten Effekten und Nebenwirkungen. Die Patienten konnten mithilfe der Behandlung die Zahl nötiger Blutspenden deutlich senken (Transfusions-Unabhängigkeit), viele erlebten eine dauerhafte Remission der Krankheit, also Symptomfreiheit, und manche der Patienten waren infolge der Behandlung auch in ihren Blutwerten, zumindest für eine ganze Weile, kreisfrei. Ivosidenib ist derzeit noch ein reines Prüfmedikament, hat aber in den USA und der EU den Orphan-Drug-Status erhalten, um schnellere Behandlungen speziell der AML zu ermöglichen.**

---

Gene, also der Bauvorlagen für Eiweißstoffe in den Körperzellen, können verändert werden, also mutieren. Solche Mutationen können dazu führen, dass die Zellen aufgrund der veränderten Geninformation fehlerhafte Eiweißstoffe herstellen. Eine solche Mutation eines speziellen Eiweißes, der Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1), liegt bei 6 % bis 10 % der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) vor. Das veränderte Eiweiß scheint aktiv an der Entwicklung verschiedener Krebserkrankungen beteiligt zu sein. Daher gilt es gerade als spannendes Ziel für eine Impfstoffentwicklung gegen Krebs. Das Medikament Ivosidenib hemmt gezielt das veränderte Eiweiß IDH1.

Dr. DiNardo, Leukämieexperte vom *University of Texas M.D. Anderson Cancer Center* in den USA, und Kollegen untersuchten nun, wie gut Ivosidenib eine fortgeschrittene AML oder eine rückfallige AML mit Mutation des IDH1-Gens behandeln kann. Bei allen Patienten wurde auch die Sicherheit und Wirksamkeit dokumentiert und analysiert. Die Patienten erhielten täglich 500 mg Ivosidenib. Ziel war die Beobachtung der Wirkung für mindestens 6 Monate.

### **Behandlung der akuten myeloischen Leukämie mit IDH1-Mutation mit Ivosidenib**

Insgesamt nahmen 258 Patienten an der Studie teil, erhielten also die Behandlung mit Ivosidenib und gaben Rückmeldungen zu Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments. Von diesen Patienten litten 179 unter einem AML-Rückfall oder einer therapieresistenten AML. Bei diesen gab es 3 Patienten, die ernste unerwünschte Effekte im Rahmen der Behandlung erlitten. Allgemein gab es unerwünschte Effekte auf die Herzfunktion bei 14 (7,8 %) der Patienten, das IDH-Differenzierungssyndrom trat bei 7 der Patienten (3,9 %) auf. Das IDH-Differenzierungssyndrom ist

eine ernste Nebenwirkung, die ähnlich auch bei anderen Medikamenten bekannt ist. Von Blutarmut waren 4 Patienten (2,2 %), von einer Thrombozytopenie (Abnahme der Blutplättchenzahl) 6 Patienten (3,4 %) und von einer Leukozytose (Erhöhung der Zahl weißer Blutkörperchen) 3 Patienten (1,7 %) betroffen.

In der Patientengruppe, die nach der Behandlung mindestens 6 Monate weiter beobachtet werden konnten (125 Patienten), erreichte etwa jeder 3. Betroffene (30,4 %) die Remission, also Symptombefreiheit und erfolgreiches Zurückdrängen der Krebszellen. Komplette Remission, wenn also keine Krebszellen mehr nachweisbar waren, konnte bei jedem 5. Patienten erreicht werden (21,6 %). 41,6 % der behandelten Menschen sprachen auf die Therapie an, konnten also die Krankheit eindämmen. Für die meisten Patienten hielt dieser Zustand ein halbes bis drei Viertel Jahr an (je nachdem, ob komplette Remission oder nur eine Verbesserung betrachtet wurde), mit Verbesserungen des Krankheitsbilds durch die Therapie für bis zu eineinhalb Jahre.

### **Verbesserung der Krankheit für fast jeden 2. Patienten, Remission für jeden 3.**

Mehr als ein Drittel der Patienten mit vorheriger Abhängigkeit von Blutspenden waren durch die Behandlung nicht mehr auf Transfusionen angewiesen (29 von 84 Patienten, 35 %). Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, litten seltener unter Infekten und Neutropenie-Episoden, bei denen spezielle weiße Blutkörperchen, die neutrophilen Granulozyten, vermindert sind. Von 34 Patienten mit kompletter Remission oder partieller Rückbildung der vorherigen Krebszellen konnte bei 7 Betroffenen (21 %) keine restliche IDH1-Mutation mehr entdeckt werden. Bei welchen Patienten das Medikament besonders wirkte, ließ sich leider nicht mit den untersuchten genetischen Markern vorhersagen. Diese Frage sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

### **Vielversprechende Wirkung von Ivosidenib gegen die AML mit IDH1-Mutation**

Zusammenfassend fanden die Forscher, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen AML oder nach einem Rückfall mit AML mit Mutation des IDH1-Gens gut wirksam mit Ivosidenib behandelt werden konnten. Die Dosierung von 500 mg täglich schien dabei am besten vertragen zu werden – hiermit kam es zu weniger ernsten unerwünschten Effekten und Nebenwirkungen. Die Patienten konnten mithilfe der Behandlung die Zahl nötiger Blutspenden deutlich senken (Transfusions-Unabhängigkeit), viele erlebten eine dauerhafte Remission der Krankheit, also Symptombefreiheit, und manche der Patienten waren infolge der Behandlung auch in ihren Blutwerten, zumindest für eine ganze Weile, krebsfrei. Ivosidenib ist derzeit noch ein reines Prüfmedikament, hat aber in den USA und der EU den Orphan-Drug-Status erhalten, um schnellere Behandlungen speziell der AML zu ermöglichen. Seine Wirksamkeit wird derzeit weiter in klinischen Studien auch in Europa getestet.

#### **Referenzen:**

DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378(25):NEJMoa1716984. doi:10.1056/NEJMoa1716984.