

Gegenwärtige und aufkommende Behandlungen für chronische myeloische Leukämie: Was haben wir von der EHA Hybrid Conference 2022 gelernt?

Prof. Giuseppe Saglio

Professor für Hämatologie,
Universität Turin, Italien





EHA Congress 2022

Neue Daten für aufkommende Behandlungen bei CML



Wirksamkeitsergebnisse von ASCSEMBL: Aktualisierung nach 96 Wochen

Rea D, et al.



Eine Phase-III-Studie von Asciminib verglichen mit Bosutinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase nach 96 Wochen (sekundäres Ziel)



Unverträglichkeit oder mangelnde Wirksamkeit von ≥ 2 früheren TKI

40 mg Asciminib BID
500 mg Bosutinib QD

Nach 96 Wochen setzten 53,5 % (n=84) der Patienten unter Asciminib die Behandlung fort, verglichen mit 19,7 % (n=15) der Patienten, die Bosutinib weiter erhielten.

Aufgrund mangelnder Wirksamkeit eingestellt



Asciminib: 24,2 %
Bosutinib: 35,5 %

Aufgrund unerwünschter Ereignisse eingestellt



Asciminib: 7,0 %
Bosutinib: 25,0 %

Wirksamkeit in der 96. Woche, n (%)	Asciminib (n=157)	Bosutinib (n=76)	Behandlungsunterschied zwischen Gruppen*, % (95 % KI)
MMR, Kumulative Inzidenz	37,6 (41,2)	15,8 (22,6)	21,7 (10,53–32,95) p=0,001
BCR::ABL1 ^{IS} ≤ 1 %, kumulative Inzidenz	45,1 (53,7)	19,4 (33,7)	26,0 (13,48–38,56) p<0,001
MR4, %	17,2	10,5	NR
MR4,5, %	10,8	5,3	NR

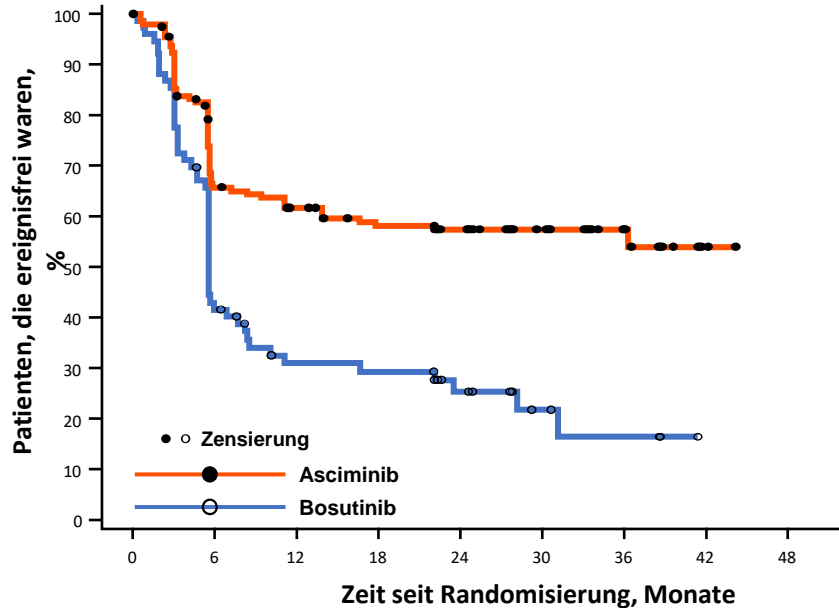
* Behandlungsunterschied nach Bereinigung um den Referenzwert des MCyR-Status

BID, zweimal täglich; KI, Konfidenzintervall; MMR, starkes molekulares Ansprechen; MR, molekulares Ansprechen; NR, nicht berichtet; QD, einmal täglich; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

Rea D, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr S155.

Wirksamkeitsergebnisse von ASCEMBL: Aktualisierung nach 96 Wochen

Rea D, et al.



Ereignisfreies Überleben
 Der Anteil der Patienten, die nach 2 Jahren ereignisfrei waren, betrug **57,4 %** (95 % KI 49,0 64,8 mit Asciminib vs. **25,2 %** (95 % KI 15,4 36,2) mit **Bosutinib**
 Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit **Asciminib nicht erreicht** und betrug **5.6 Monate** mit **Bosutinib**

	Asciminib	Bosutinib
Anzahl der Ereignisse/n (%)	65/157 (41,4)	56/76 (73,7)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,42 (0,29–0,60), p<0,0001	

Anzahl der noch gefährdeten Probanden: Ereignisse

Asciminib	157:0	98:52	89:58	80:63	64:64	38:64	18:64	2:65	0:65
Bosutinib	76:0	31:44	19:51	18:52	11:54	5:55	3:56	0:56	0:56

Das Ereignis für das ereignisfreie Überleben wurde definiert als mangelnde Wirksamkeit (gemäß den ELN-Empfehlungen von 2013 für Patienten in der Zweitlinientherapie), Fortschreiten der Erkrankung (CML-AP/BP, CML-Tod) oder Absetzen aufgrund von UE. AP, akzelerierte Phase; BP, Blastenphase; CML, chronische myeloische Leukämie; ELN, European LeukemiaNet; KI, Konfidenzintervall; UE, unerwünschtes Ereignis.
 Rea D, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr S155.



Sicherheitsergebnisse von ASCSEMBL: Aktualisierung nach 96 Wochen

Rea D, et al.

Durchschnittliche Dauer der Exposition:

23,7 Monate (Bereich 0,0 bis 46,2 Monate) für Asciminib, 7,0 Monate (Bereich 0,2 bis 43,3 Monate) für Bosutinib

Woche 96 UE, %	Asciminib (n=156 ^a)		Bosutinib (n=76)	
	Beliebiger Grad	Grad ≥3	Beliebiger Grad	Grad ≥3
Beliebiger	91,0	56,4	97,4	68,4
Führt zur Behandlungsabbruch	7,7	7,7	26,3	19,7
Führt zu einer Dosisanpassung oder -unterbrechung	42,3	36,5	64,5	51,3



Häufigster Schweregrad ≥3 UE (Asciminib verglichen mit Bosutinib):

- Thrombozytopenie (22,4 % vs. 9,2 %)
- Neutropenie (19,9 % vs. 15,8 %)
- Diarrhö (0 % vs. 10,5 %)
- Erhöhte ALT (0,6 % vs. 14,5 %)



- Die meisten hämatologischen UE unter Asciminib traten erstmals innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf
- Wiederkehrende hämatologische UE waren beherrschbar
- Die Raten von Thrombozytopenie (3,2 %) und Neutropenie (2,6 %), die zum Absetzen von Asciminib führten, waren dieselben wie in der primären Analyse

^a1 Patient, der Asciminib erhielt, entwickelte nach der Randomisierung eine Zytopenie und wurde nach Entscheidung des Prüfarztes nicht behandelt.

ALT, Alanin-Aminotransferase; UE, unerwünschtes Ereignis.

Rea D, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr S155.

Asciminib in einer realen Umgebung (Vereinigtes Königreich)

Innes A, et al.



Praktische Erfahrung mit Asciminib
im Vereinigten Königreich



Nationale Erhebung (N=44, 43 in CP-CML)

Durchschnittliche vorherige Therapielinien waren 4 (Bereich 2-5)



44 % der früheren Therapielinien wurden aufgrund
von Resistenz gestoppt 56 % wegen Unverträglichkeit
5 Patienten hatten eine allogene
Stammzellentransplantation erhalten



Nicht-T315I-Mutationen in Verbindung mit einer
geringeren Inzidenz von MR3 (1 von 6 auswertbaren
Patienten) im Vergleich zu keinem T315I oder T315I
nachgewiesen (22 von 31 Patienten)

Unter Asciminib wurde keine Verschlechterung des Ausgangswertes
der Gefäß- oder Nierenfunktionsstörung berichtet



- 17 Patienten (38 %) hatten hämatologische Toxizität
- 19 Patienten (43 %) hatten nicht-hämatologische Toxizität (am häufigsten Müdigkeit [n=4], Schlaflosigkeit [n=3], Knochenschmerzen [n=2], Übelkeit [n=2] und Flüssigkeitsretention [n=2])

Asciminib ist gut verträglich und wirksam bei Patienten, die
gegen mehrere TKI resistent sind oder diese nicht vertragen

Ansprechen mit Asciminib, n (%)	N=44
Keine Veränderung	11 (25)
≥MR3	23 (53)
≥MR4	14 (32)



EHA Congress 2022

Neue Daten für etablierte Behandlungen bei CML

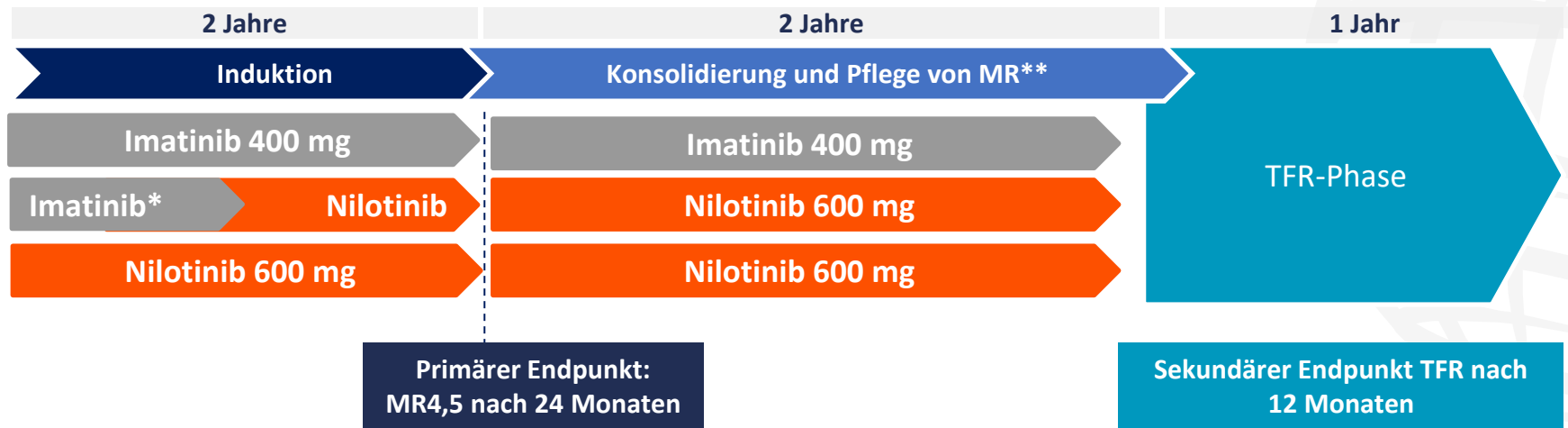


Wirksamkeit der frühen Umstellung von Imatinib auf Nilotinib

Pane F, et al.



Eine prospektive, interventionelle, randomisierte (1:1) Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Nilotinib oder Imatinib, gefolgt von einer Umstellung auf Nilotinib*



*In Ermangelung eines optimalen Ansprechens gemäß den ELN-Kriterien von 2013. Frühzeitiger Wechsel nach 3, 6 oder 12 Monaten.

**Ein und alle nachfolgenden Tests \geq MR4,0. Vierteljährliche Q-PCR-Analyse der minimalen Resterkrankung.

ELN, European LeukemiaNet; MR, molekulare Reaktion; Q-PCR, quantitative Polymerase-Kettenreaktion; TFR, behandlungsfreie Remission.

Pane F, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr S156.

Wirksamkeit der frühen Umstellung von Imatinib auf Nilotinib

Pane F, et al.

Wirksamkeit	Imatinib (n=161)	Nilotinib (n=177)	Gesamt (n=339)
MR4,5, n (%)	29 (18,0)	52 (29,4)	81 (23,9)
Chi-Quadrat	p=0,0156		
MR4,5 nach ELTS-Score, n/N			NR
Niedrig	23/95	43/118	
Mittel	5/48	7/44	
Hoch	1/18	2/15	

Frühe vs. späte Umstellung auf Nilotinib hat keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von MR4,5 nach 24 Monaten

Imatinib-Gruppe, n (%)	<MR4,5	MR4,5	Chi-Quadrat
Frühe Umstellung (n=48)	41 (85,4)	7 (14,6)	p=0,4452
Späte Umstellung (n=16)	12 (75,0)	4 (25,0)	

Meta-Analyse: Identifizierung von Patienten, die für ein frühzeitiges TKI-Absetzen mit BCR::ABL1 geeignet sind

Kockerols C, et al.



Bewertung des prognostischen Werts der digitalen PCR von BCR::ABL1 in Abhängigkeit von der Dauer der vorherigen TKI-Behandlung

Meta-Analyse auf Patientenebene mit Daten aus verschiedenen Studienkohorten (N=483)

Eignung: Erwachsene CP-CML-Patienten, abgesetzter TKI, vorherige BCR::ABL1 digitale PCR

Studien: 5 veröffentlicht und 1 nicht veröffentlicht

Gepoolte Daten auf Patientenebene: Digitale PCR-Ergebnisse

Datenanalyse: Einstufiger Ansatz*

Univariable Regressionsanalyse	Hazard Ratio	95 % KI	p-Wert
BCR::ABL1 unterhalb der Toleranzgrenze	0,54	0,41–0,72	<0,001
Alter	0,99	0,98–1,00	0,275
Männlich	0,92	0,70–1,21	0,530
Niedriger Sokal-Wert	0,94	0,70–1,26	0,685
Imatinib-Behandlung	0,69	0,45–1,04	0,077
Behandlungsdauer	0,92	0,88–0,97	0,001
DMR-Dauer	0,96	0,90–1,02	0,142



- 205 Patienten erlitten einen molekularen Rückfall (durchschnittliche Zeit bis zum Rückfall 3 Monate)
- Die Wahrscheinlichkeit eines molekularen Rückfalls nach 24 Monaten lag bei 38 % für BCR::ABL1 unterhalb der Toleranzgrenze verglichen mit 58 % oberhalb der Toleranzgrenze ($p < 0,001$)**
- TKI-Dauer <6 Jahre und BCR::ABL1 unterhalb der Toleranzgrenze führten zu einer klinisch akzeptablen molekularen Rückfallrate (48 %)

*Kaplan-Meier-Schätzungen und Cox-Regressionsanalyse für Heterogenität zwischen den Studien mit Störvariablen wie Alter, Geschlecht, Sokal-Score, TKI-Generation, BCR::ABL1-Transkripttyp.

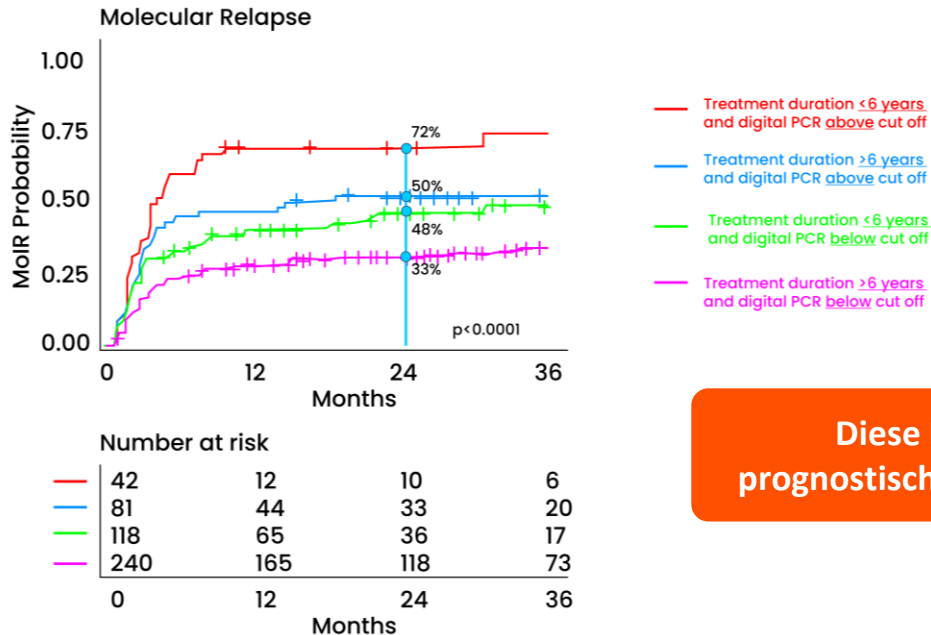
**BCR::ABL1 >0,1 %^S oder ein 1-log BCR::ABL1-Anstieg in zwei aufeinanderfolgenden Analysen.

CP-CML, chronische Phase der chronischen myeloischen Leukämie; KI, Konfidenzintervall; PCR, Polymerasekettenreaktion; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

Kockerols C, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr S157.

Meta-Analyse: Identifizierung von Patienten, die für ein frühzeitiges TKI-Absetzen mit BCR::ABL1 geeignet sind

Kockerols C, et al.



Mittlere TFR:
3 Monate (IQR 2-6 Monate)

Mittelwert bei
Nachuntersuchung:
27 Monate (IQR 24-56 Monate)

Diese Daten unterstützen den unabhängigen prognostischen Wert der BCR::ABL1 digitalen PCR für TFR

Zweiter Versuch einer TFR nach Absetzen von Dasatinib

Kim D, et al.



Bewertung, ob eine Dasatinib-Therapie zu einer zweiten TFR führen kann, nachdem das Absetzen von Imatinib fehlgeschlagen ist



Die Eignung der Patienten: CP-CML-Diagnose und Gesamtdauer des Ansprechens von MR4,5 oder tiefer über 2 Jahre

35 Patienten setzten Dasatinib für einen zweiten TFR-Versuch ab



- Alle 35 Patienten erreichten \geq MR4 für \geq 12 Monate
- 11,4 % behielten MR bei der letzten Nachuntersuchung bei (n=4)
- 31 (88,6 %) Patienten sind nicht zur Nachuntersuchung erschienen MR, durchschnittlicher Beginn des Rückfalls 3,65 Monate

Zweite TFR-Rate nach Absetzen von Dasatinib

6 Monate

22,9 % (95 % KI 10,8-37,6 %)

12 Monate

10,0 % (95 % KI 2,7-23,1 %)

Rechallenge mit Dasatinib nach Absetzen von Imatinib für 12 Monate verbessert die zweite TFR-Rate nicht



EHA Congress 2022

Sicherheit etablierter Behandlungen in CML



Studie zur proaktiven Dosisreduzierung von Dasatinib

Yeung D, et al.



Phase-II-Studie zur Dosisanpassung anhand von Dasatinib-Talspiegeln zur Minimierung der Toxizität



Primärer Endpunkt: Kumulative Inzidenz von Pleuraergüssen nach 24 Monaten



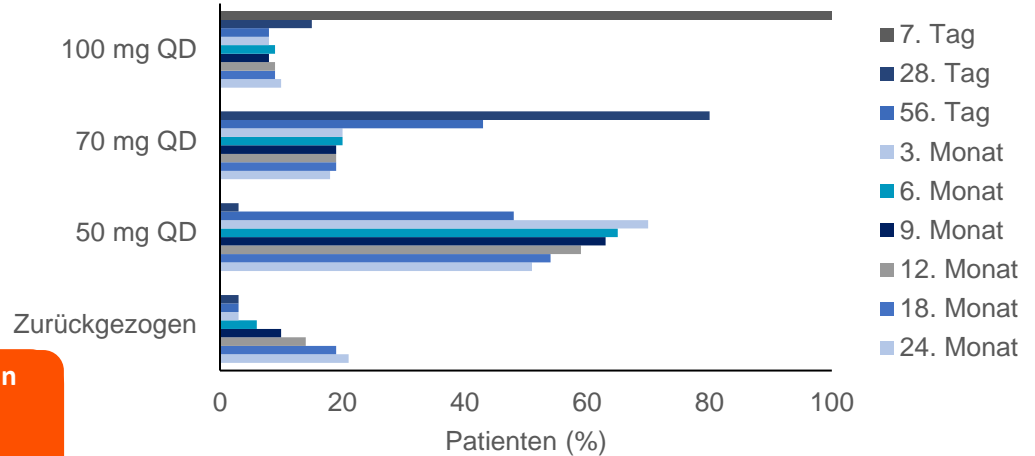
Neu diagnostizierte CP-CML-Patienten (N=80)

Nach 24 Monaten nahmen 74 % der Patienten weiterhin Dasatinib ein (n=59), und es wurden hohe Raten von MMR/MR4,5 erreicht



- 15 pleurale Ereignisse traten auf (kumulative Inzidenz: 15 %, 95 % KI 8-25 %)
- UE, die zum Absetzen führten, waren Pleuraerguss (n=6), pulmonale Hypertonie (n=4), Perikarderguss (n=2) und Herzversagen (n=2)

Zugewiesene Dosen von Dasatinib vor bestimmten Zeitpunkten



Durch die reduzierte Dosierung von Dasatinib konnte die Wirksamkeit bei akzeptabler Toxizität aufrechterhalten werden. Die adaptive Dasatinib-Dosierung hat jedoch nur begrenzte Möglichkeiten, die frühe Entwicklung eines Pleuraergusses zu beeinflussen

Sicherheitseigenschaften von Bosutinib (BFORE-Studie)

Cortes J, et al.



Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib nach 5 Jahren Nachuntersuchung



Patienten, die ≥ 1 Dosis Bosutinib (n=268) oder Imatinib (n=265) aus der BFORE-Studie erhalten haben

Die am häufigsten auftretenden TEAE:



- Diarrhöe (Bosutinib 75,0 %, Imatinib 40,4 %)
- Übelkeit (Bosutinib 37,3 %, Imatinib 42,3 %)



- \uparrow AST und/oder ALT (Bosutinib 34,0 %, Imatinib 8,3 %)



- \uparrow Kreatinin (Bosutinib 6,7 %, Imatinib 8,3 %)



- Pleuraerguss (Bosutinib 5,2 %, Imatinib 1,9 %)

TEAE, %	Bosutinib (n=268)					Imatinib (n=265)				
	Jahr					Jahr				
	1	2	3	4	5+	1	2	3	4	5+
Gastrointestinal	76,5	78,0	79,5	79,5	79,9	52,8	56,6	58,5	61,1	61,5
Leber	39,2	41,4	42,2	42,9	44,0	11,7	13,6	14,0	14,3	15,5
Effusion	2,2	3,0	4,5	6,0	6,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,3
Renal	6,0	7,8	8,2	9,7	10,4	6,0	8,3	8,7	8,7	9,8

Nach 5 Jahren Nachuntersuchung keine neuen Sicherheitssignale bei Bosutinib oder Imatinib; Auftreten von gastrointestinalen und Leber-TEAE hauptsächlich im Jahr 1 und Erguss und Nieren-TEAE in späteren Jahren

Studie zur Dosisoptimierung von Bosutinib (BEST-Studie)

Castagnetti F, et al.

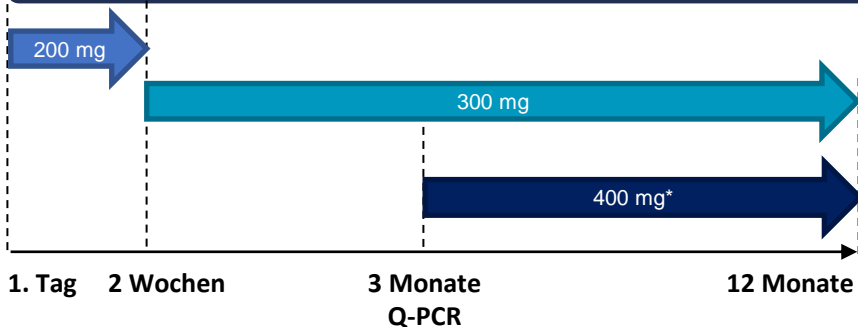


Untersuchung der Wirksamkeit von niedrig dosiertem Bosutinib in der Zweitlinienbehandlung von älteren Patienten mit CML



Prospektive, einarmige Phase-II-Studie (BEST; N=63)
3 Jahre Nachuntersuchung Dosissteigerung
bei Patienten ohne optimale MR

Q-PCR alle 4 Wochen bis zum Erreichen einer stabilen MMR,
Beibehaltung der Dosis bei ansprechenden Patienten



Die Dosierung erfolgt einmal täglich.

*Bei Patienten mit Q-PCR-Transkript >1 %.

CML, chronische myeloische Leukämie; MMR, major molecular response; MR, molecular response; Q-PCR, quantitative Polymerase-Kettenreaktion.

Castagnetti F, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr P698.

Bosutinib-Dosiseskalation (36 Patienten erhalten beim letzten Kontakt noch Bosutinib)

200 mg

Maximale Dosis: 6 % (n=4), 44 % der Patienten nahmen bei der letzten Kontaktaufnahme noch 200 mg Bosutinib ein

300 mg

Maximale Dosis: 73 % (n=46), 50 % der Patienten nahmen bei der letzten Kontaktaufnahme immer noch 300 mg Bosutinib ein

400 mg

Maximale Dosis: 21 % (n=13), 6 % der Patienten erhielten bei der letzten Kontaktaufnahme immer noch eine 400 mg-Dosis Bosutinib

Studie zur Dosisoptimierung von Bosutinib (BEST-Studie)

Castagnetti F, et al.



Sicherheitsergebnisse

	Anzahl der Patienten
--	----------------------

UE, die zum Behandlungsabbruch führen

Anstieg der Transaminasen	5
Hautausschlag	1
Myalgie	1
GI-Toxizität	1
Nierenversagen	1

	Anzahl der Patienten
--	----------------------

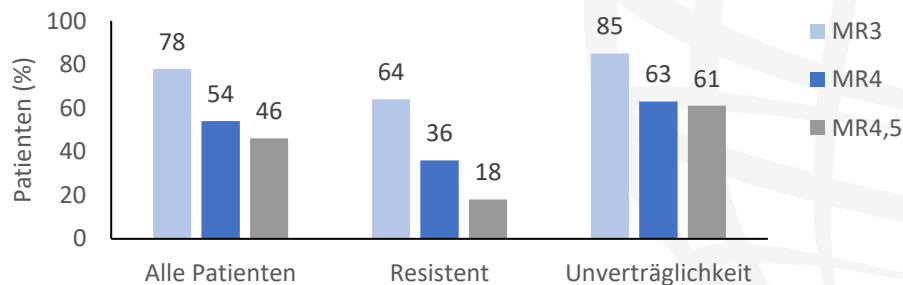
Patienten mit kardiovaskulären UE

Akute koronare Symptome	6
Perikarditis	2
Periphere arterielle Thrombose	1

68 % der Patienten

Molekulare Verbesserung vom Ausgangswert bis 36 Monate

Kumulative Inzidenz des Ansprechens nach 36 Monaten



Eine progressive Dosissteigerung von Bosutinib in der Zweitlinientherapie auf der Grundlage von MR bei älteren Patienten führte zu hohen Ansprechraten und war gut verträglich

Ponatinib in der Praxis (Italien)

Breccia M, et al.



Retrospektive Analyse zur Bereitstellung von Daten über die tägliche Praxis und das Management von CML-Patienten, die mit Ponatinib behandelt werden



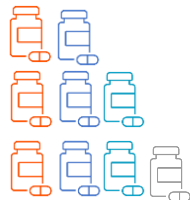
Überwachungsregister der italienischen Arzneimittelagentur (N=666)
• 515 CP-CML und 50 AP-CML

2,35
Jahre

Durchschnittliche Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Behandlung mit Ponatinib



T315I-Mutationen bei 46 Patienten (6,9 %)



38,9 % (n=259) hatten 2 Behandlungslinien erhalten

39,0 % (n=260) hatten 3 Behandlungslinien erhalten

22,1 % (n=147) hatten 4+ Behandlungslinien erhalten

BCR::ABL1 ^{IS} Wirksamkeitsbefunde, n (%)	AP/BP-CML (N=151)	CP-CML (N=515)	Insgesamt (N=666)
1 % bis 10 %	26	32	58 (8,7)
<1 %	20	62	82 (12,3)
0,1 % bis 0,01 %	12	116	128 (19,2)
<0,01 %	44	222	266 (39,9)

Mittlere Dauer der Nachbeobachtung 14,4 Monate



- 136 Patienten benötigten eine Dosisreduzierung aufgrund von UE
- Bei 309 Patienten wurde die Dosis in Abwesenheit von UE reduziert
- 144 Patienten brachen die Behandlung ab (7,4 % aufgrund von Unverträglichkeit, 5,6 % aufgrund von Resistenz)

Bei Dosisreduzierungen von Ponatinib wurde überwiegend keine Toxizität gemeldet

Dosisänderung von Ponatinib

Apperley J, et al.



Gründliche Analyse der
Dosierdynamik von Ponatinib aus
den Phase-II-Studien PACE und OPTIC



CP-CML-Patienten, ≥ 1 vorheriger
TKI der zweiten Generation oder
T315I-Mutation

PACE (n=270)

Anfangsdosis

45 mg

Proaktive Dosisreduzierung
~2 Jahre nach Beginn der
Behandlung des ersten Patienten

OPTIC (n=94)

Anfangsdosis (1:1:1)

45 mg

30 mg

15 mg

15 mg

Dosisreduzierungen*

Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug 57 Monate (PACE) und 32 Monate (OPTIC)

Ergebnisse zur Wirksamkeit

PACE (n=270)

OPTIC (n=94)

≤ 1 BCR::ABL1¹⁵ Ansprechen nach 24 Monaten, %

52

56

2-Jahres-PFS-Rate, %

68

80

2-Jahres-OS-Rate, %

86

91

Die durchschnittliche Zeit bis zur Dosisreduzierung bei UE betrug 2,85 Monate bei PACE und 3,64 Monate bei OPTIC



- Dosisreduzierungen aufgrund von UE traten bei 82 % der Patienten in PACE und 46 % in OPTIC auf
- Pro 100 Patientenjahre betragen die expositionsbereinigten TEAOE 15,8 Ereignisse in PACE und 7,6 Ereignisse in OPTIC bei 0 bis <1 Jahr

Die in der OPTIC-Studie angewandte reaktionsbasierte Dosisreduzierungsstrategie führte zu vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen, weniger Dosisreduzierungen aufgrund von UE und weniger TEAOE als in der PACE-Studie

*In Patienten ≤ 1 % BCR::ABL1¹⁵.

CP-CML, chronische Phase der chronischen myeloischen Leukämie; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; TEAOE behandlungsbedingtes arterielles Verschlussereignis; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor; UE, unerwünschtes Ereignis.

Apperley J, et al. Vorgestellt auf der: EHA Hybrid Conference, Wien. 9. bis 12. Juni 2022. Abstr P707.

Schlussfolgerungen auf der Grundlage der auf dem EHA Congress 2022 vorgestellten Daten



Neue Wirkstoffe in der CML-Therapie

- Neue Klasse von TKI (STAMP Inhibitor; z. B. Asciminib) scheinen im Vergleich zu TKI der früheren Generation mit einer höheren Wirksamkeit und einer geringeren Toxizität verbunden zu sein



Wirksame TKI der nächsten Generation verfügbar

- Schnelleres und tieferes molekulares Ansprechen bei mehr CML-Patienten im Vergleich zu Imatinib, mit der Möglichkeit einer erfolgreichen TFR



Mehrere Strategien für den Einsatz in der klinischen Praxis

- Progressive Dosisreduzierung bei Patienten mit gutem Ansprechen, was die mit den stärksten TKI verbundene Toxizität verringern kann



VIELEN DANK

