

Vidaza®
– eine neue Therapieoption bei
der Behandlung
Myelodysplastischer Syndrome

Detlef Haase, Abteilung Hämatologie und
Onkologie, Georg-August-Universität Göttingen

Satellitensymposium Celgene GmbH
17. NZW, Hamburg, 24. Januar 2009

MDS-Therapie

- State of the Art -

- Risiko-adaptierte Therapie
- Initial Erstellung des Risikoprofils nach IPSS
 - KMP: Blasten, Zytogenetik,
 - pB: Zytopenien

Internationaler Prognose-Score bei MDS (IPSS)

Prognostische Variablen	Score 0	Score 0,5	Score 1,0	Score 1,5	Score 2,0
KM-Blasten (%)	<5	5-10	--	11 – 20	21 - 30
Karyotyp	günstig	intermediär	ungünstig		
Zytopenien	0/1	2/3			

Zytopenien:

Hb <10g/dl; Granulozyten <1.800/ μ l; Thrombozyten: <100.000/ μ l

(Greenberg et al., Blood, 1997)

Internationaler Prognose-Score bei MDS (IPSS)

Risikogruppe	Scoring	Med. Survival (Monate)	LFS (Monate)
LOW	0	68	68
INT-1	0,5 – 1,0	42	32
INT-2	1,5 – 2,0	14	11
HIGH	>2,0	5	4
Higher risk MDS			

(Greenberg et al., Blood 1997)

Charakteristika von Hochrisiko-MDS

- Akkumulation ungünstiger biologischer Faktoren: MDR-Gene, ungünstige Karyotypen mit Verlust genetischer Information
- Hohes Patientenalter (Multimorbidität), MDS-Durchschnittsalter: ~70 Jahre
- Hohe therapiebedingte Morbidität und Mortalität bei intensiver Chemotherapie
- Häufige Therapierefraktärität gegenüber konventionellen intensiven Chemotherapien
- Einzig kurativer Ansatz, die allogene SZT, nur für die wenigsten Patienten durchführbar

Altersabhängige Therapieergebnisse (intensive Chemotherapie) bei AML Patienten der SWOG-Studien

(Erba, HP, ASH-educational 2007)

	<56 yrs.	56-65 yrs.	66-75 yrs.	>75 yrs.
% CR	64	46	39	33
Resistant disease (%)	27	37	37	36
Med. OS (Monate)	18.8	9.0	6.9	3.5
Med. DFS (Monate)	21.6	7.4	8.3	8.9

Allogene SCT beim MDS

	5 yrs. DFS	TRM	Rezidiv
EBMT (n=885)	36%	43%	36%
IBMTR (n=452)	40%	37%	23%
Seattle (n=93)	40%	44%	29%

Epigenetische Therapie:

Eine neue Option für
Patienten mit
Hochrisiko-MDS

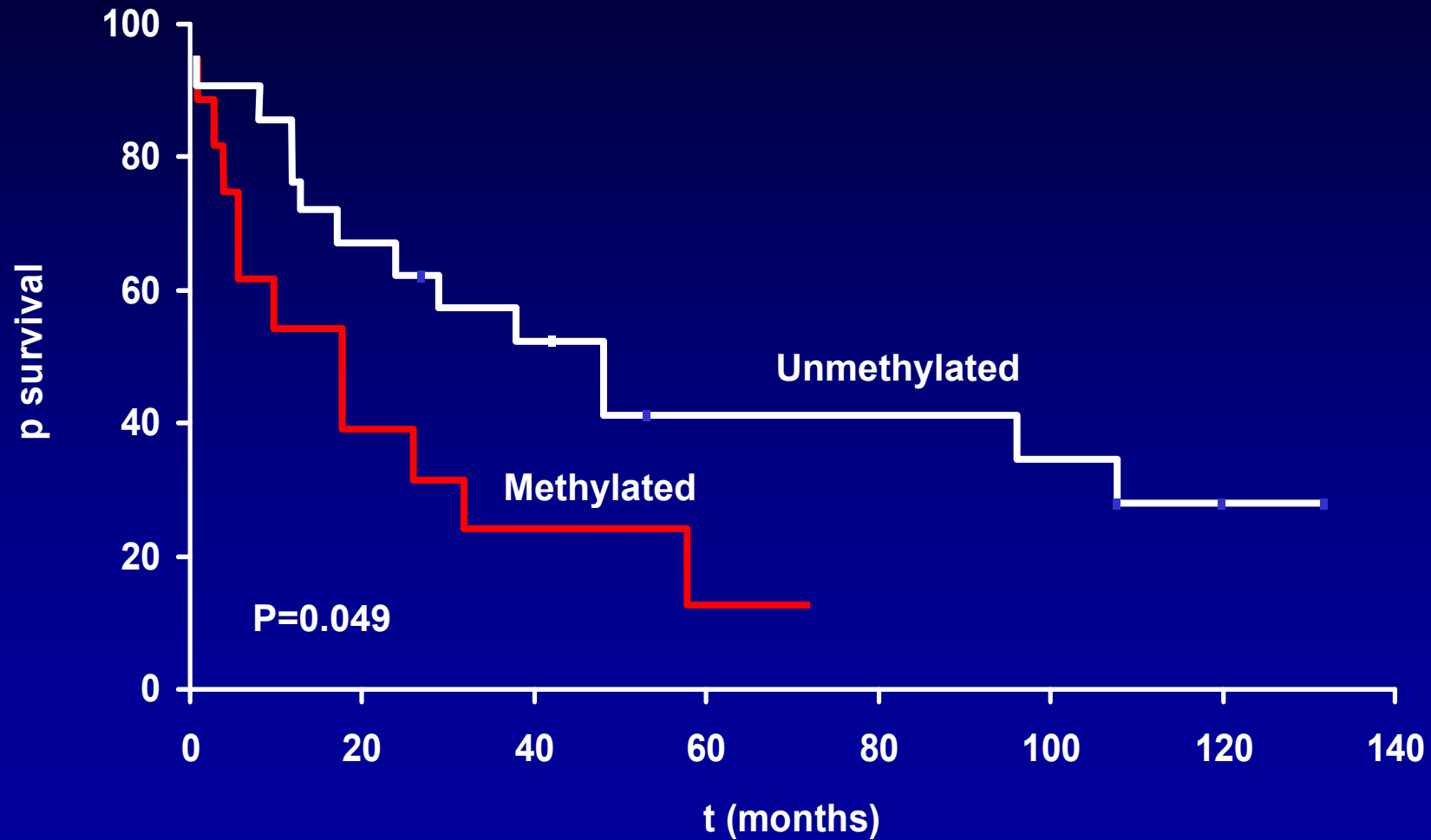
Epigenetik

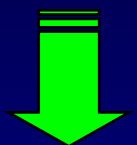
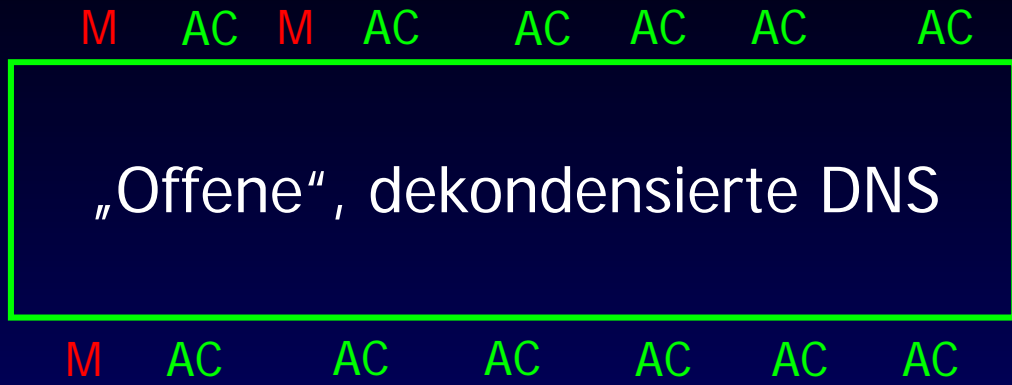
- „Vererbare Modifikationen, die zu veränderten Genexpressionen führen, ohne die primäre Basensequenz der DNS zu verändern“ (*Paulsen und Ferguson-Smith, 2001, J Pathol, 195, 97*)
- In embryonischen Zellen:
 - Zeitgerechte Genabschaltung durch epigenetisches „Silencing“
- In differenzierten Zellen:
 - Steuerung der gewebespezifische Genexpression
- In malignen Zellen:
 - Silencing von Wachstums-/Differenzierungsregulierenden Genen

Hypermethylierte Gene bei MDS und AML

Gene	Chromosome	Function	MDS (%)	AML (%)
CALC1	11p15	Ca ²⁺ bone resorption	25-60	50-90
E-cadherin	16q22	Ca ²⁺ -mediated cell-cell adhesion		32-78
ER-alpha	6q25	estrogen receptor		70-90
GPR37	7q31	G-protein-coupled peptide receptor		47
MDR1	7q21	multidrug resistance		Okt 31
MINT1	5q13	differentially methylated CpG island genomic sequence		16
MINT2	2p22	differentially methylated CpG island genomic sequence		8
MyoD	11p15	muscle-specific transcription factor		50-80
p15INK4B	9p21	cyclin-dependent kinase inhibitor	20-79	30-90
p16INK4A	9p21	cyclin-dependent kinase inhibitor	0	0
PITX2	4q25	paired-like homeodomain transcription factor 2		64
PTC-A	9q22	WNT signaling		17
PTC-B	9q22	WNT signaling		11
RARb	3p24	retinoic acid receptor beta		>50?*
SDC4	20q12	cell surface heparan sulphate proteoglycan		56
THBS1	15q15	tumor angiogenesis and growth suppressor		20-25
WT-1	11p13	Wilms tumor suppressor-1 protein		50

Association Between Survival and p15 Methylation Status in MDS



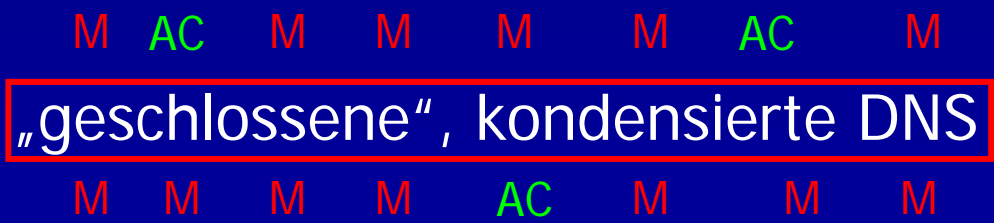


Transkription
von Suppressorgenen

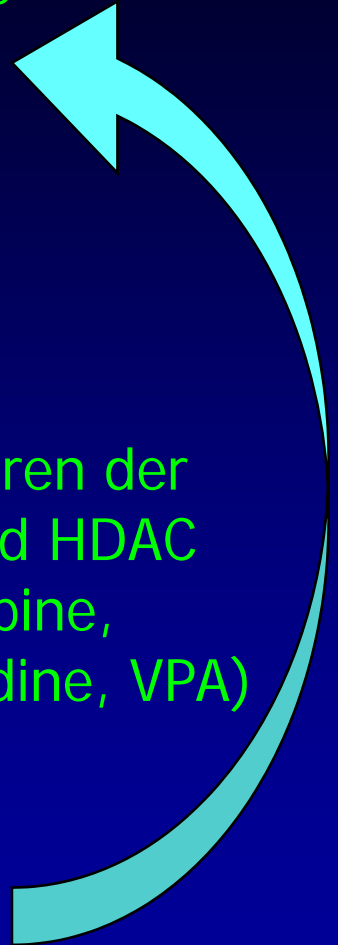


Methyltransferasen
(MTF)
Histondeacetylasen
(HDAC)

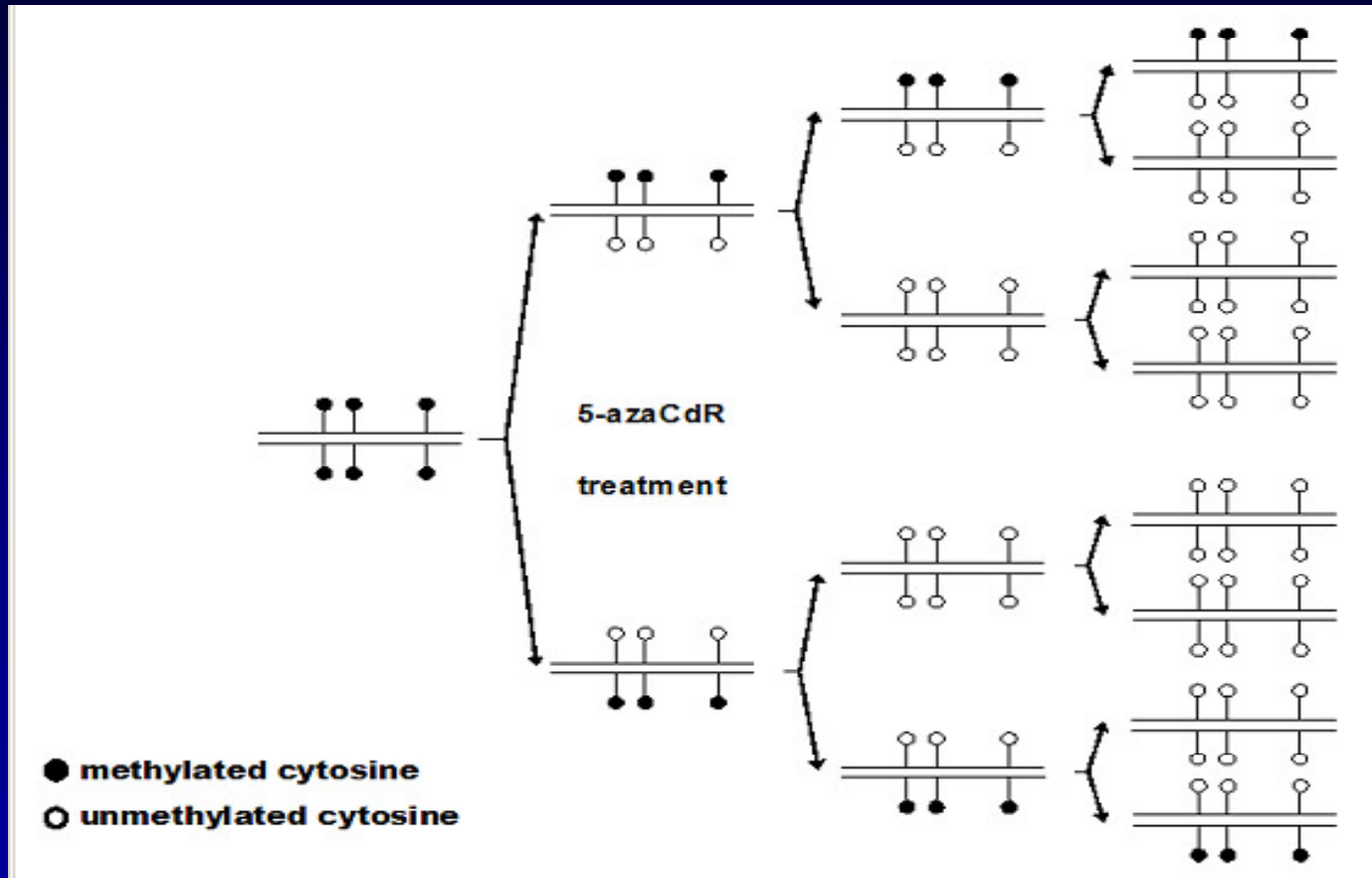
Inhibitoren der
MTF und HDAC
(Decitabine,
Azazytidine, VPA)



AC=Acytylgruppen
M =Methylgruppen



Pharmacologic inhibition of DNA methylation by DNA methyltransferase inhibitors



Der Vorgang der Demethylierung braucht Zeit, die Therapie Geduld

Multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie für Patienten mit Hochrisiko-MDS

Patient
Randomization
(ratio of 1:1)

RAEB, RAEB-T,
CMML
IPSS high/int2

Azacitidine 75 mg/m²/d x 7 days
every 28 days

Conventional Care Regimen (CCR)

Options consist of:

1. Best Supportive Care
2. Low-dose AraC (20 mg/m²/ d x14
3. Standard Chemotherapy (7 + 3)

Abstract #817

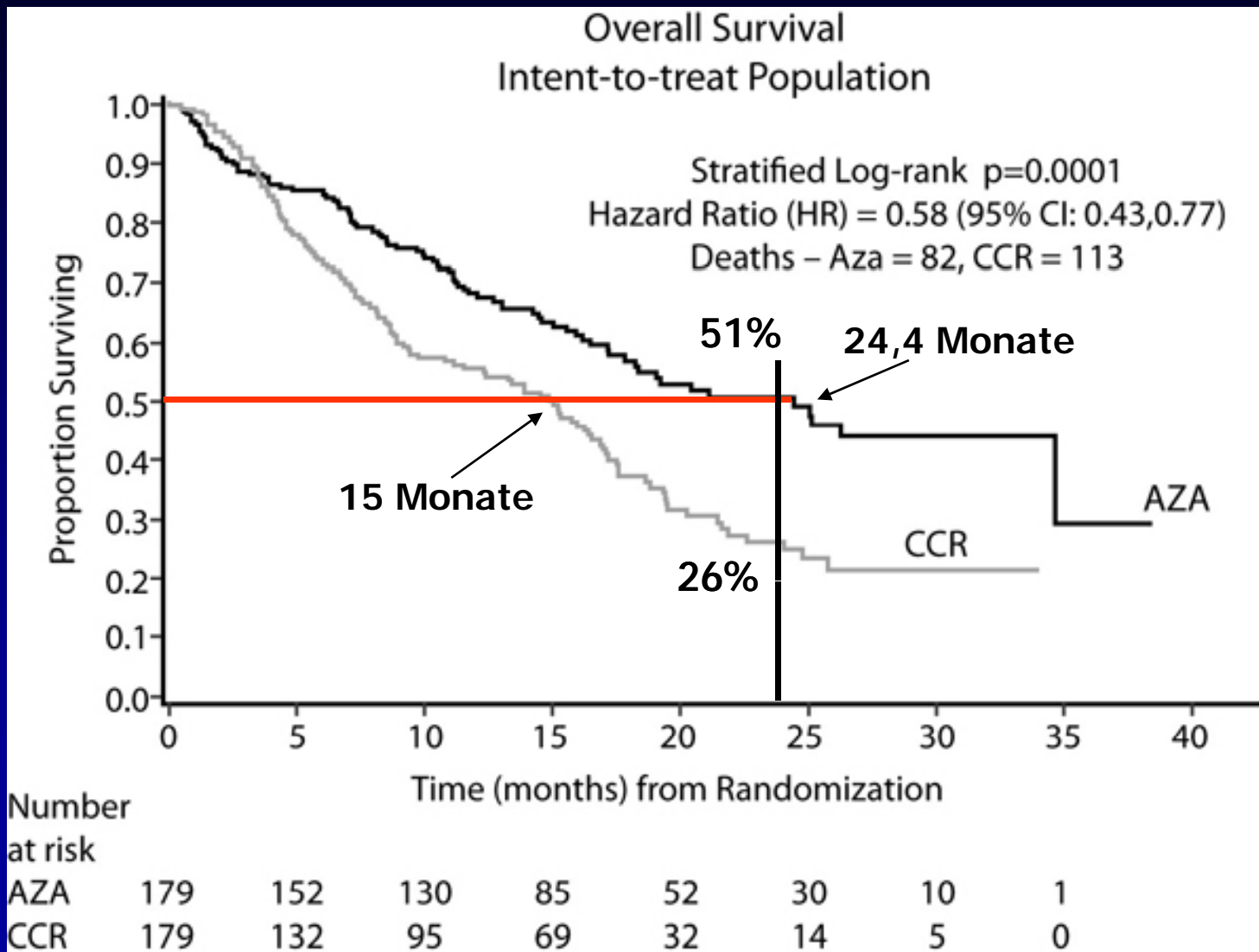
Azacitidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher Risk MDS Patients Compared with Conventional Care Regimens (CCR): Results of the AZA-001 Phase III Study

Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, List AF et al.,

Patientendaten:

- N = 358 Patienten in 79 Zentren randomisiert
- Davon 179 (50%) für 5-Aza, und 179 für CCR (BSC: 105, low dose Ara-C: 49, AML-Like Chemo: 25)
- Medianes Alter: 69 Jahre
- RAEB: 58%, RAEB-T: 34%, CMML: 3%, andere 5%
- IPSS: INT-2: 40%, HIGH: 47%, INT-1/andere: 13%
- Mediane Anzahl der 5-Aza-Zyklen: 9
- Mediane follow-up Zeit für OS-Analysen: 21 Monate

5-Aza für Hochrisiko-MDS im Vergleich zu konventioneller Therapie



(Fenaux et al., ASH 2007)

Azacitidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher Risk MDS Patients

- Statistisch signifikante Überlegenheit von 5-Aza vs. CCR ($p=0.0001$):
medianes OS für 5-Aza: 24,4 Monate vs.
15 Monate für CCR
- 2 Jahresüberleben: 5-Aza = 51%, CCR = 26%
($p<0,0001$)
- Differenzen für medianes OS:
 - 5-Aza vs. bsc: 12,9 Monate ($p=0.0003$),
 - 5-Aza vs. Ld AraC: 9,1 Monate ($p=0.016$),
 - 5-Aza vs. std. CT: 8,7 Monate ($p=0,19$)

Azacitidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher Risk MDS Patients

OS-Analysen nach IPSS-Zytogenetik-Subgruppe

Cytogenetic Risk	% pts.	5-Aza Median (Monate)	CCR Median (Monate)	Log-rank p=
Good	46	Not reached	17,1	0,03
intermediate	21	26,3	17,0	0,017
poor	28	17,2	6,0	0,011

Azacitidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher Risk MDS Patients Compared with Conventional Care Regimens (CCR)

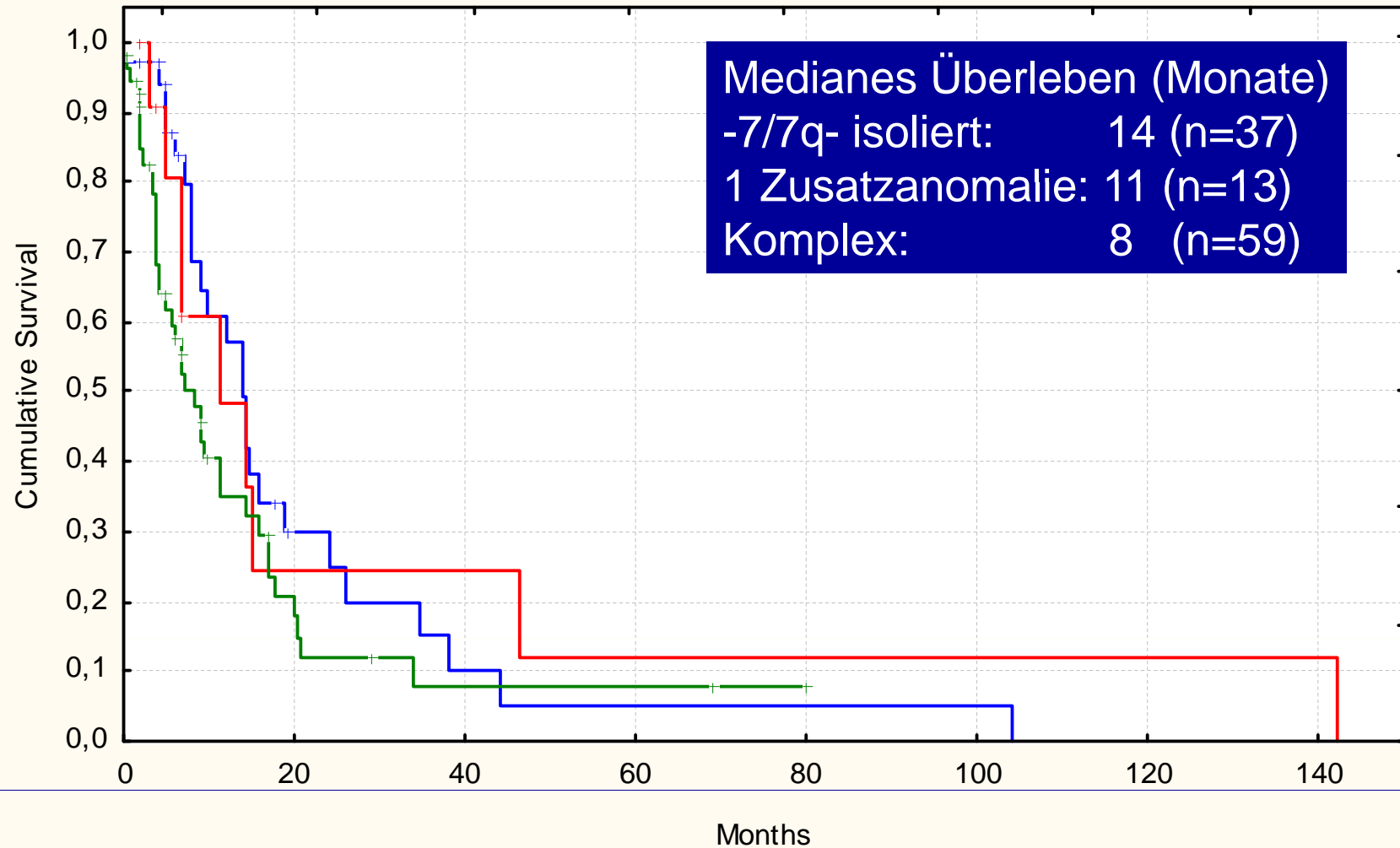
Fazit:

- Erste klinische MDS-Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für eine neue Therapieform zeigt, die den natürlichen Erkrankungsverlauf signifikant beeinflusst.
- Die Autoren fordern, 5-Aza als first-Line-Therapie bei Hochrisiko-MDS in Betracht zu ziehen.
- Besonders zytogenetisch definierte Hochrisiko-Patienten scheinen zu profitieren

-7/7q-

Survival (Kaplan-Meier) of patients with -7/7q-

- 7/7q- sole
- 7/7q- with 1 additional aberration
- 7/7q- within complex karyotype



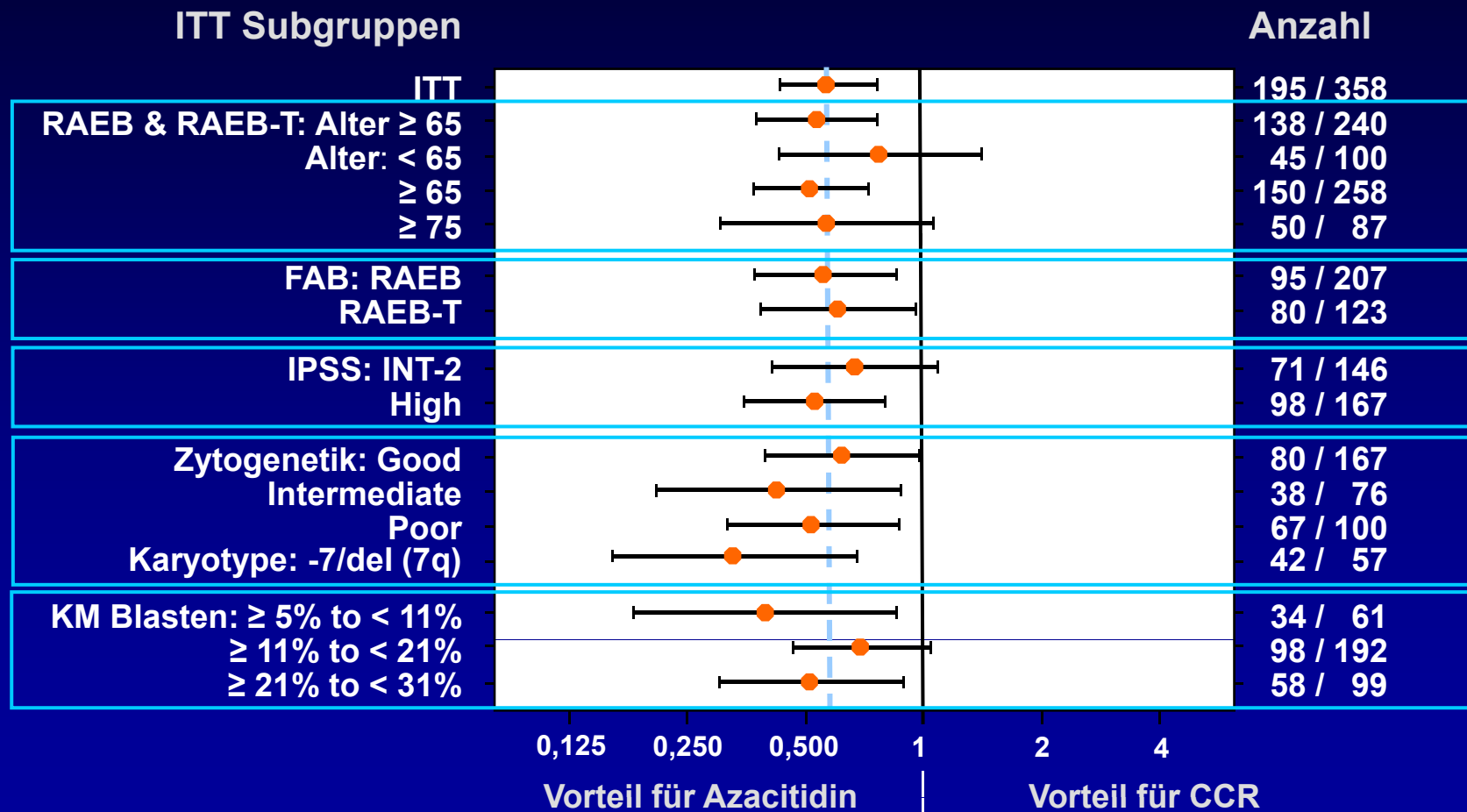
Monosomie 7 und Demethylierende Therapie

- 24 Pat. mit Hochrisiko-MDS
- davon n=4 mit Chromosom 7-Anomalien
- Therapie: im Median 5 Zyklen 5-Aza (75 mg/qm/d x 7 alle 28 Tage)
- CR: 6/24 Pat.: 2 mit Trisomie 8, 3 mit Monosomie 7, 1 mit der(7)
- alle Pat. mit Chromosom 7-Anomalien waren in anhaltender CR (medianer Follow-up 10 Monate), die Pat. mit +8 relabierten nach 2 bzw. 5 Monaten

Gesamtüberleben

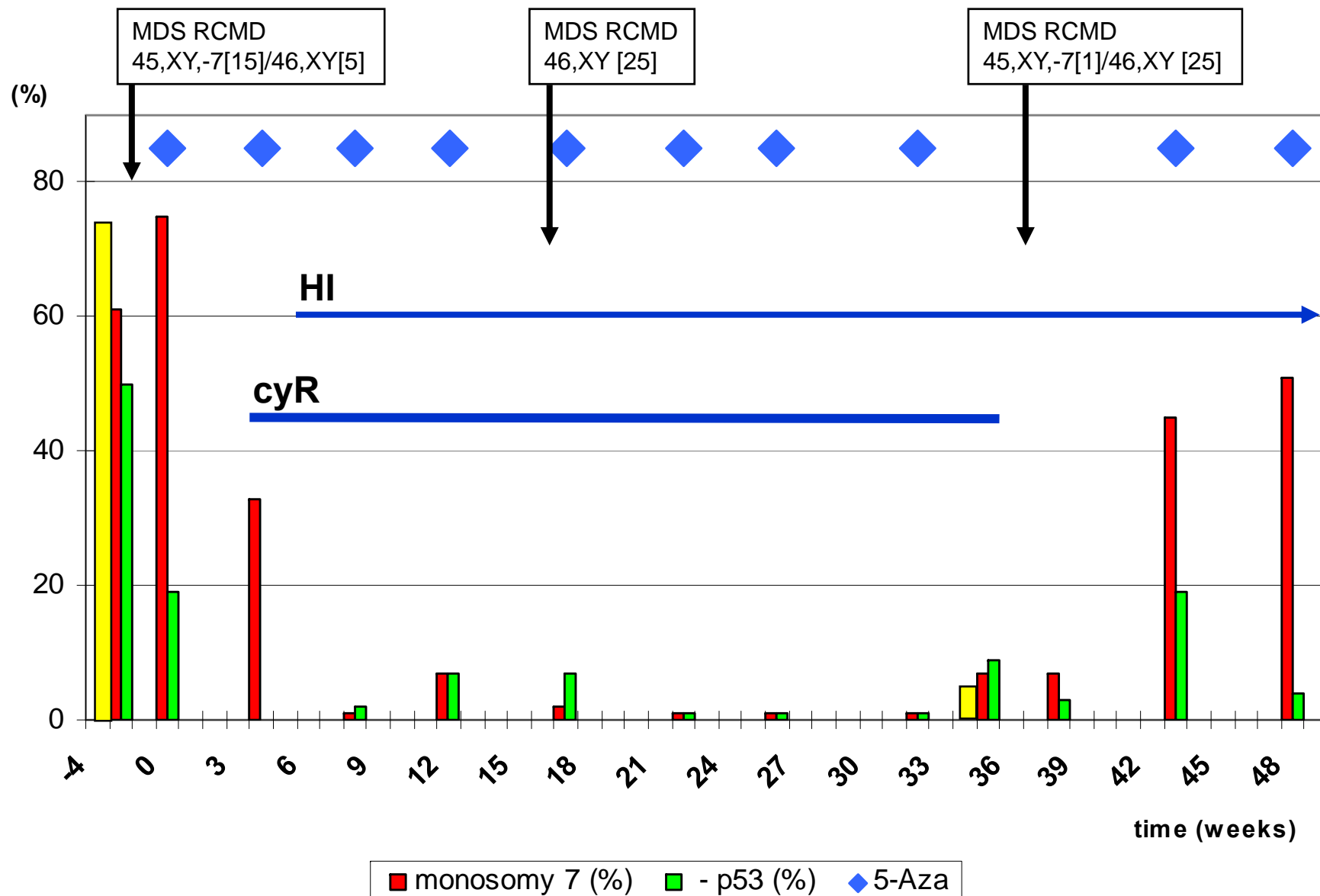
Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall

AZA-001-Phase-III-Studie

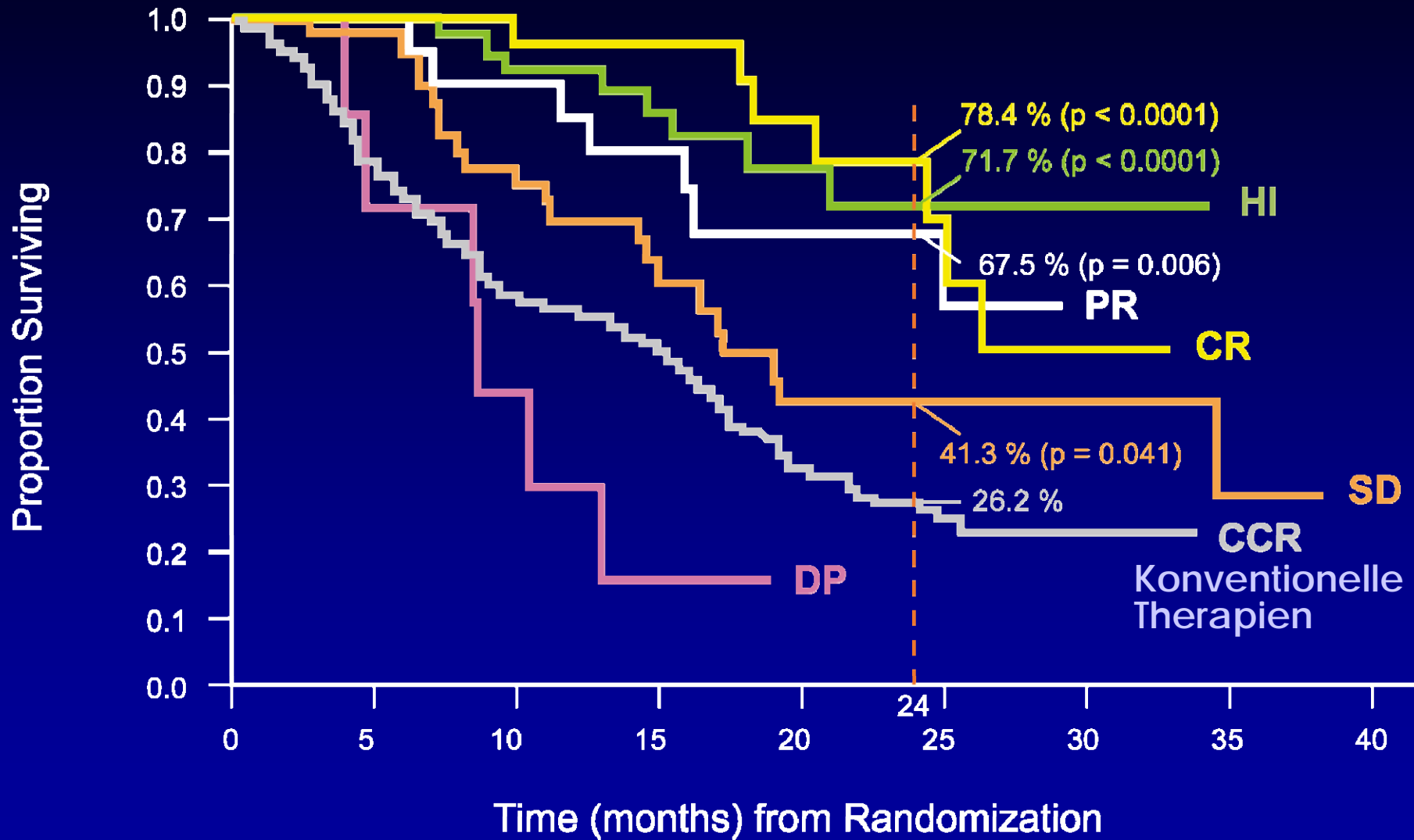


68 years-old male, MDS RCMD-RS, monosomy 7 / p53-deletion

-7 and p53- (% IN) in circulating CD34+ cells (Pat-ID 16)



OS with AZA by Best Response (IWG 2000)



Indikationen für Vidaza®

- Hochrisiko-MDS mit IPSS-Score Int-2 und High
- bzw. MDS-Subgruppen RAEB-I und RAEB-II (WHO)
- bzw. MDS-Subgruppen RAEB und RAEB-T (FAB)
- CMML mit 10-29% Blasten im Knochenmark (nicht myeloproliferative Form)
- AML mit 20-30% Blasten und gleichzeitiger multilineärer Dysplasie

- Zulassung seit 19.12. 2008
- Ausbietung seit 2. Januar 2008

Studien zu Kombinationstherapien

Azacytidin in Kombination mit anderen Substanzen

Klinische Phase II-Prüfung zur Bestimmung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination von

5- Azacytidin, Valproinsäure und
all-trans-Retinsäure

bei Patienten mit MDS und anderen myeloischen Neoplasien, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht möglich ist

AZAVATRA-Studie

Leiter: Prof. Dr. Norbert Gattermann
Dr. Andrea Kündgen
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

AZAVATRA-Studie

- n=24 Patienten
1 RAEB-I, 4 RAEB-II, 6 de-novo AML, 7 sek. AML/MDS
3 Therapie-assoziierte MDS/AML, 3 CMML
- Alle IPSS-Score INT-2 oder High
- Karyotyp: 8 normal, 6 intermediär, 10 (42%) Hochrisiko
- 7 Patienten hatten vorher eine intensive Chemotherapie erhalten
- 4 komplette, 2 partielle zytogenet. Remissionen,
9 stabile Erkrankungen (hiervon 5 Blastenreduktion)
- Ansprechen bei 4 von 7 (57%) Patienten mit Chromosom 7-Anomalien

Phase-I-Studie: 5-Aza + Lenalidomid bei Patienten mit higher risk MDS

- 17 Patienten: 4 RAEB-I, 10 RAEB-II, 1 CMML, 2 keine Angaben
- IPSS: 3x Int-1, 9x Int-2, 6x High
- 6 Dosiskohorten à 3 Patienten:
 - 5-Aza 75 mg/qm, d1-5 + Rev 5 mg/d, d1-14
 - 5-Aza 75 mg/qm, d1-5 + Rev 5 mg/d, d1-21
 - 5-Aza 75 mg/qm, d1-5 + Rev 10 mg/d, d1-21
 - 5-Aza 50 mg/qm, d1-5, 8-12 + Rev 5 mg/d, d1-14
 - 5-Aza 50 mg/qm, d1-5, 8-12 + Rev 5 mg/d, d1-21
 - 5-Aza 50 mg/qm, d1-5, 8-12 + Rev 10 mg/d, d1-21
- **Gesamtansprechen: 71%**
 - 7 (41%): CR
 - 1 (6%): PR
 - 3 (18%): HI (hämatologische Verbesserung)
 - 3 (18%): Marrow CR (KM-Blasten <5%)
- Kombinationstherapie gut verträglich (keine DLT, MTD nicht erreicht)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Reservefolien

Nebenwirkungen von 5-Azazytidine

Die häufigsten 5-Aza Nebenwirkungen unabhängig vom Schweregrad

- Erythem an der Injektionsstelle mit Juckreiz
- Übelkeit/Erbrechen
- Durchfall/Verstopfung
- Leberenzymanstiege
- Nierenfunktionsstörungen
- Myelosuppression

AZA PH GL 2003 CL 001: Nebenwirkungen

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Azacitidine N=46	BSC N=21	LDAC N=14	Chemo N=9
Number of Patients (%) with any SAE	17 (37%)	7 (33.3%)	3 (21.4%)	5 (56.5%)
Anemia	2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bone Marrow Depression	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)
Febrile neutropenia	3 (6.5%)	1 (4.8%)	1 (7.1%)	4 (44.4%)
Neutropenia	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)
Pancytopenia	2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Thrombocytopenia	2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)