



Motivation und Mission

Mit unserem MDS Newsletter wollen wir den Austausch sowie das Wissen um klinische Forschung, Diagnose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) bündeln und fördern.

Der Newsletter richtet sich speziell an Ärzte, Forscher und Mitarbeiter/innen der Pharmaindustrie.

Wir stellen Informationen zu vielseitigen Themenbereichen sowie aktuelle klinische Studien, neue Diagnosemethoden und Möglichkeiten der Therapie, Forschungsberichte und aktuelle Veranstaltungen im Bereich der MDS-Erkrankung bereit.

Unsere Redaktion ist stets an wissenschaftlichen und informativen Beiträgen zum Thema MDS interessiert.

Ihr Team des MDS Newsletters

Rückblick - EMSCO Kick-Off im Rahmen des 2. French-German MDS Workshops in Paris

Am 18. und 19. September 2013 fand zum zweiten Mal ein Treffen der französisch-deutschen MDS-Studiengruppe statt. Gemeinsam diskutierten hier Experten über aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien der MDS.

Im Rahmen der Veranstaltung fand zeitgleich das EMSCO Kick-Off-Meeting statt.

EMSCO ist ein Studienkoordinationsbüro, welches Anfang 2013 für die Koordination klinischer Studien im Bereich der MDS ins Leben gerufen wurde. Durch die Vernetzung von Forschern, Studiengruppen und der Industrie auf europäischer Ebene soll nicht nur die Transparenz, sondern auch der Nutzen für Forschung und Patienten im Bereich der MDS befördert werden. Die Leistungen von EMSCO umfassen die Entwicklung von Studiendesigns und die Dokumentation für klinische Studien, Unterstützung der Studienbeteiligten bei

erforderlichen Dokumenten und Formularen, der Vertragsgestaltung und dem Vertragsabschluss und vor allem die Koordinierung klinischer MDS-Studien und -Projekte.

Zur Kick-Off-Veranstaltung in Paris am 18.09.2013 trafen sich Experten, um gemeinsam zukünftige Strategien zur Steigerung der Anzahl von klinischen Studien im Bereich der MDS zu erörtern. Zudem standen auch mögliche Ansatzpunkte für eine Standardisierung von Dokumenten, Formularen und Arbeitsanleitungen (SOPs) im Bereich der MDS-Studien im Fokus des gemeinsamen Gedankenaustausches. Organisiert wurde dieses Treffen durch die GMIHO mbH.

Ein besonderer Dank gilt insbesondere den Sponsoren Celgene GmbH, Böhlinger Ingelheim und der Baxter Oncology GmbH für die Unterstützung zur Umsetzung der Veranstaltungen.

Autorin: D. Lippmann

Impressum

Herausgeber / verantwortlich i.S. des § 5 TMG::

GMIHO
Gesellschaft für
Medizinische Innovation – Hämatologie
und Onkologie mbH
Geschäftsführer:
Claus-Peter Held

Anschrift:

GMIHO mbH
Alte Jakobstraße 77,
10179 Berlin
Telefon:
+49.351.25933-280
Fax:
+49 351.25933-289
Email: info@gmiho.de
<https://www.gmiho.de>

eingetragen am AG
Charlottenburg, Berlin
HRB 101719 B

VAT-ID DE
250223501

Redaktion:

Sonya Faber
Denise Lippmann

Satz/Layout:

Denise Lippmann

Bildnachweise:

Titelbild: © Prof. Dr.
med. Uwe Platzbecker
Abb. 1 und 2:
© Denise Lippmann
Abb. 3: © Jörg Engel -
Fotolia.com
Abb. 4: © GMIHO
GmbH

Laufende MDS-Studien in Deutschland

Klinische Studien sind für die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für MDS-Patienten von grundsätzlicher Wichtigkeit. Es gibt derzeit eine Vielzahl innovativer klinischer Studien mit MDS-Patienten in Deutschland – darunter befinden sich sowohl Studien, die in der Planungsphase sind als auch Studien, bei denen in den nächsten 12 Monaten damit begonnen werden wird, Patienten einzuschließen. Die vorliegende Zusammenfassung konzentriert sich auf Studien, in die derzeit in Deutschland bereits Patienten eingeschlossen werden.

IPSS-Niedrigrisiko-MDS

Bei anämischen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS nach IPSS beurteilen zwei große, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien der Phase III die Wirksamkeit von Erythropoetin (EPO) zur Steigerung der Hämoglobinwerte (EPOANE-Studie, Darbepoetin-Studie). Man erwartet von diesen Studien, dass sie in der Zukunft zur Zulassung von Erythropoetin bei MDS führen.

Bei Patienten, die aufgrund hoher intrinsischer EPO-Werte nicht in eine dieser Studien aufgenommen werden können oder bei denen die EPO-Behandlung fehlgeschlagen ist, kann unter Anderem die Teilnahme an der A536 (PACE)- oder APG101-Studie eine Möglichkeit darstellen. Bei der ersten handelt es sich um eine offene Phase II-Dosiseskalationsstudie zur Beurteilung des Ausmaßes des erythroiden Ansprechens bei anämischen Patienten (entweder nichttransfusionsabhängig oder transfusionsabhängig).

ACE 536 ist ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus einer modifizierten Form des menschlichen Activinrezeptors Typ IIB in Verbindung mit der menschlichen IgG1Fc-Domäne, welches als „Ligandenfalle“ für TGFbeta und andere Liganden agiert.

Die APG101-Studie ist eine offene Phase II-Studie, in welcher die Sicherheit und Verträglichkeit von APG101, einem löslichen CD95-Fc-Fusionsprotein, das die Interaktion zwischen CD95 und FAS-Ligand bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten blockiert, untersucht wird.

Bei Niedrigrisiko-Patienten, welche zusätzlich zu einer transfusionsabhängigen Anämie an Thrombozytopenie leiden, ist die AZA-MDS-003-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von oralem Azacitidin eine attraktive therapeutische Möglichkeit. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Doppelblindstudie.

Studie	EPOANE-Studie	Darbepoetin-Studie	A536 (PACE)-Studie	APG101-Studie	AZA-MDS-003-Studie
Ziel	Beurteilung der Wirksamkeit von EPO zur Steigerung der Hämoglobinwerte		Beurteilung des Ausmaßes der Erythroidreaktion bei anämischen Patienten	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von APG101 (lösliches CD95-Fc-Fusionsprotein)	Beurteilung der Wirksamkeit von oralem Azacitidin
Zielgruppe	Patienten mit niedrigen extrinsischen EPO-Werten		Patienten mit hohen intrinsischen EPO-Werten		Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie und Thrombozytopenie
Phase	Phase III	Phase III	Phase II	Phase II	Phase III

Abb. 1: Überblick Studien bei IPSS-Niedrigrisiko-MDS

IPSS-Hochrisiko-MDS

Die Tamsirolimus-Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von Tamsirolimus bei Patienten zu beurteilen, die gegenüber Azacitidin intolerant oder dagegen resistent sind. Diese wurde kürzlich abgeschlossen. Unbehandelte Patienten mit Hochrisiko-MDS können an einer offenen Phase I-Dosiseskalationsstudie teilnehmen, in welcher die Kombination

von Azacitidin mit dem Polikinaseinhibitor Volasertib getestet wird. Nach Beendigung des Dosiseskalationsteils der Studie beginnt eine Expansionsphase mit einer größeren Anzahl von Patienten. Für Patienten, die sich für eine allogene Stammzelltransplantation eignen, ist eine Studie, in der der Wert von Azacitidin als

Brückentherapie vor einer Transplantation getestet wird, eine attraktive Möglichkeit. In dieser Studie erhalten alle Patienten 4-6 Zyklen Azacitidin. Patienten ohne geeigneten Stammzellspender setzen die Azacitidin-Behandlung fort, während Patienten mit geeignetem Stammzellspender dann eine allogene Transplantation erhalten.

MDS-Patienten nach bereits erfolgreicher allogener Transplantation können in die RELAZA2-Studie eingeschlossen werden. Diese innovative Studie überwacht transplantierte Patienten eng auf Anzeichen minimaler Resterkrankung (MRD), die auf ein drohendes Rezidiv hinweisen kann. Patienten, die MRD-positiv werden, sich aber noch in hämatologischer Remission befinden, werden mit Azacitidin behandelt, was die Entwicklung eines Rezidivs verhindern soll.

Im Dezember 2013 wurde im Uniklinikum Düsseldorf eine Phase I-Studie mit Romidepsin-Zusatz zu 5-Azacitidin bei Hochrisiko-MDS nach unzureichendem

Ansprechen auf 5-Azacitidin-Monotherapie oder einem Rezidiv nach 5-Azacitidin-Therapie begonnen. Patienten mit MDS im IPSS-Stadium INT-2 oder höherem Risiko, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) nicht geeignet sind oder auf 5-Azacitidin nicht ansprechen, haben eine sehr schlechte Prognose. Derzeit existieren jedoch keine therapeutischen Alternativen. Das primäre Ziel der Studie ist es daher, die maximal tolerierte Dosis (MTD) für die Behandlung mit dem HDAC-Inhibitor Romidepsin in Kombination mit 5-Azacitidin zu bestimmen, sowie die entsprechende Verträglichkeit zu untersuchen. Auch soll das Ansprechen auf diese Therapieoption gemessen werden. Ebenso können MDS-Patienten, wie auch Patienten mit chronischer myelomonozytischer (CMML) oder Patienten mit akuter myeloblastischer Leukämie (AML), die sich nicht für eine HSCT eignen und nicht auf 5-Azacitidin ansprechen, in diese klinische Studie eingeschlossen werden.

Studie	TEMDS-Studie	Dosiseskalationsstudie zu Volasertib in Kombination mit Azacitidine	VidazaAllo-Studie	RELAZA2-Studie	ROMDS-Studie
Ziel	Beurteilung der Wirksamkeit von Temozolomid	Beurteilung der maximal tolerierten Dosis, der Sicherheit, Pharmakokinetik sowie der Wirksamkeit von Volasertib in Kombination mit Azacitidine	Vergleich von Azacitidine vs. Azacitidine gefolgt von Stammzelltransplantation	Beurteilung der Wirksamkeit von Azacitidin bei drohendem Rezidiv nach Transplantation (MRD-positiv aber noch keine hämatologische Remission)	Beurteilung der Wirksamkeit von Azacitidin in Kombination mit Romidepsin
Zielgruppe	Patienten mit Azacitidinintoleranz oder -resistenz	Bislang unbehandelte Patienten (IPSS-HIGH sowie CMML), sich nicht für eine intensive Therapie eignen	Patienten (IPSS INT2 / HIGH) im Alter von 55-70 Jahren, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen	Patienten nach erfolgreicher allogener Stammzelltransplantation	Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Azacitidin oder Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen
Phase	Phase II	Phase I	Phase II	Phase II	Phase I

Abb. 2: Überblick Studien bei Hochrisiko-MDS nach IPSS

Nichtinterventionelle Studien bei MDS

Eine nichtinterventionelle Studie für MDS-Patienten, die sich einer allogenen Transplantation unterziehen, ist die ALLIVE-Studie. In dieser wird die Rolle von Eisenüberladung im Zusammenhang mit allogener Stammzelltransplantation untersucht. Im Rahmen der ALLIVE-Studie wird mittels Leber-MRT (vor und nach Transplantation), anhand der Messung des labilen Plasmaeisens sowie der Ferritinwerte der Körperisotopengehalt der Patienten ermittelt und mit dem Outcome nach Transplantation korreliert.

Für weitere Informationen über die MDS-Zentren in Deutschland, die derzeit Patienten in Studien einschließen, sowie für detaillierte Informationen über die einzelnen Studien kontaktieren Sie bitte EMSCO unter:

GMIHO - Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH
 Alte Jakobstr. 77, 10179 Berlin
 Phone: +49.351.25933-280
 Fax: +49.351.25933-289

Autoren: Dr. K. Götze, Prof. U. Platzbecker, Dr. S. Faber

MDS-Studien der französischen Myelodysplasie-Gruppe (GFM)

Laufende Studien

Hochrisiko-MDS - Erste Therapielinie

GFM-AZA intensiv: Phase I/II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines intensivierten Azacitidin-Behandlungsplans bei IPSS INT-2 und HIGH-Risk-MDS-Patienten. Geplant für 81 Patienten.

GFM-ExVD-AZA: Phase I/II-Studie zur Kombination von Deferasirox-Vitamin D und Azacitidin bei IPSS INT-2 und HIGH-Risk-MDS-Patienten. Geplant für 50 Patienten.

GFM-Aza-Ida-09: Phase I/II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Idarubicin in Kombination mit Azacitidin bei IPSS INT-2 und HIGH-Risk-MDS-Patienten. Geplant für 41 Patienten. Patientenrekrutierung fast abgeschlossen.

Hochrisiko-MDS - Zweite Therapielinie (nach AZA-Versagen)

GFM-Aza-Vor: Phase II-Zusatzstudie für Patienten mit Azacitidin-Versagen. Gabe von Suberoylanilid-Hydroxamsäure (Vorinostat) zu Azacitidin bei Patienten mit Hochrisiko-MDS, die lediglich gegen AZA resistent sind. Geplant für 48 Patienten.

GFM-Acadesine: Phase I/II-Studie zu Acadesin IPSS INT-2 und HIGH-Risk-MDS-Patienten, Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit 20-30% Blasten im Knochenmark und Patienten mit chronischer Myelomonocytenleukämie (CMML) vom Typ 2, die nicht auf Azacitidin oder Decitabin über die Dauer von mindestens 6 Zyklen ansprechen oder die nach Ansprechen ein Rezidiv erleiden. Geplant für mindestens 30 Patienten.

Hochrisiko-MDS mit del(5q) - Erste Therapielinie

GFM-AZA-REV: Phase II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in Kombination mit 5-Azacitidin bei IPSS INT-2 und HIGH-Risk-MDS und Patienten mit AML mit del(5q). Geplant für 49 Patienten. Patientenrekrutierung abgeschlossen.

Liste demnächst anlaufender Studien

Niedrigrisiko-MDS mit del(5q)

Sintra-Rev: Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III mit Lenalidomid bei Patienten

mit Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und INT-2) mit 5q-Aberration und transfusionsunabhängiger Anämie. In Zusammenarbeit mit der spanischen MDS-Gruppe (GESMD).

Niedrigrisiko-MDS mit Thrombozytopenie

Eltrombopag zur Behandlung von Thrombozytopenie bei IPSS LOW und INT-2-MDS. In Zusammenarbeit mit der italienischen MDS-Gruppe (GIMEMA).

Hochrisiko-MDS - Zweite Therapielinie (nach AZA-Versagen)

GFM-Aza-LDE: Einarmige, multizentrische Dosisescalationsstudie der Phase Ib zum Smoothened-Antagonisten LDE225 in Kombination mit Azacitidin bei Hochrisiko-MDS-Patienten, die ein Versagen in Bezug auf lediglich AZA aufweisen.

CMML

GFM-LMMC-Eltrombopag: Phase I/II-Studie zu Eltrombopag bei Patienten mit chronischer Myelomonocytenleukämie und Thrombozytopenie.

GFM-DAC-LMMCA: Randomisierte Phase III-Studie zu Decitabin und Hydroxyurea bei Patienten mit fortgeschrittener, proliferierender, chronischer Myelomonocytenleukämie. In Zusammenarbeit mit den deutschen und italienischen MDS-Gruppen.

Geplante Studien

Niedrigrisiko-MDS mit del(5q)

AVATAR-STUDIE: Molekulare, risikogesteuerte Behandlung zum Vergleich von Lenalidomid und Azacitidin plus Lenalidomid bei Lenalidomid-naïven del(5q)-MDS-Patienten, die eine TP53-Mutation aufweisen. In Zusammenarbeit mit der deutschen MDS-Gruppe.

Hochrisiko-MDS - Zweite Therapielinie (nach AZA-Versagen)

SIG-110-STUDIE: Phase II-Studie zu SIG-110 bei IPSS LOW und INT-2-MDS, Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit 20-30% Blasten im Knochenmark und Patienten mit chronischer Myelomonocytenleukämie (CMML) vom Typ 2, die nicht auf Azacitidin oder Decitabin über die Dauer von mindestens 6 Zyklen ansprechen oder die nach Ansprechen ein Rezidiv erleiden.

Vernetzt geforscht, schneller informiert – 7. MDS-Kolloquium im März 2014 in Berlin

Seit vielen Jahren widmen sich Forscher intensiv der komplexen Gruppe der Myelodysplastischen Syndrome (MDS). Fortlaufend entstehen fruchtbare Kooperationen zwischen verschiedenen Universitäten und Forschungseinrichtungen – national wie international.

Man tauscht sich aus, bündelt seine Kräfte, nutzt Potentiale gemeinsam und ist so in der Lage, Wissen umfassender und effektiver zu generieren. Den engagierten Wissenschaftlern dieses Netzwerkes ist es gelungen, die Erkrankung noch genauer zu charakterisieren und Behandlungsangebote zu optimieren. Therapiemöglichkeiten, die heute zur Verfügung stehen, können die Symptome der MDS lindern und die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern. Eine Heilung ist bislang nur durch eine Stammzelltransplantation möglich.

Unter der Schirmherrschaft von EMSCO (European Myelodysplastic Syndrome Coordinating Office) findet am 28. und 29. März 2014 das 7. MDS-Kolloquium in Berlin statt. Gesponsert vom Pharmaunternehmen Celgene dient die Zusammenkunft dem Austausch von Forschungsergebnissen, thematisiert ausgewählte klinische Fälle und soll Anregung und Inspiration für künftige Untersuchungen sein.

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Uwe Platzbecker und Dr. Aristoteles Giagounidis präsentieren namhafte Referenten, die an verschiedenen Hochschulen in Europa und den USA tätig sind, Erkenntnisse, stellen eigene Ansätze vor und berichten von ihren Erfahrungen vor Ort.



Abb. 3: Skyline von Berlin

Neben vielen anderen werden folgende Fragen Gegenstand des Kolloquiums sein:

- Gibt es Gemeinsamkeiten zwischen den molekularen Aberrationen bei MDS und AML?
- Welche innovativen Therapieansätze stehen zur Behandlung der Zytopenie bei Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung?
- Wann und warum sollten zur Behandlung von MDS und AML demethylierende Substanzen eingesetzt werden? Welche Medikamente eignen sich für welche Patienten und wie lange?
- Bei welchen MDS-Patienten sollte eine Transplantation nicht durchgeführt werden?
- Welche Rolle spielt die Eisenchelation bei Hochrisiko-MDS?
- Welche Optionen gibt es, wenn Hochrisiko-MDS und AML nicht auf konventionelle Therapien ansprechen?

Am Ende jedes Vortragsblocks ist Zeit für Fragen und Diskussionen. So haben alle Teilnehmer die Gelegenheit, sich einzubringen und den Kongress aktiv mitzugestalten.

Das vollständige Programm mit allen Tagungspunkten, Informationen zu den Referenten und Hinweise zum Ablauf sind auf der Webseite www.mds-colloquium.de zu finden.

Das 7. MDS-Kolloquium wird unterstützt von



Autor: F. Manthei

3. French-German MDS Workshop / 2. Annual EMSCO-Meeting

Nach einem gelungenen 2. French-German MDS Workshop im vergangenen Jahr in Paris freuen wir uns, Sie dieses Jahr am 10. und 11. September 2014 in Dresden begrüßen zu dürfen. Im Fokus dieses 3. French-German MDS Workshops soll wieder der wissenschaftliche Austausch zu den vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) stehen. Der Workshop bietet eine einzigartige Plattform für grenzübergreifende Diskussionen zwischen den beiden europäischen Studiengruppen und ermöglicht es, die bereits bestehenden Synergien zu stärken, neue zu schaffen und die bislang äußerst erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen den beiden Ländern im Bereich der klinischen MDS-Forschung weiter auszubauen.

Im Rahmen des Workshops wird wiederum das 2. Annual EMSCO-Meeting stattfinden, womit wir an die Tradition des letzten Jahres anknüpfen, in dem der EMSCO-Kick-Off in Paris abgehalten wurde.

Wir werden Sie dieses Jahr im Herzen der Stadt im NH Hotel Dresden Altmarkt willkommen heißen und freuen uns auf eine spannende Veranstaltung und einen regen Austausch.



First Announcement

3. French-German MDS Workshop

September 10-11, 2014 in Dresden



Scientific Coordinators:

Uwe Platzbecker, MD and Pierre Fenaux, MD

Meeting location:

NH Dresden Altmarkt
An der Kreuzkirche 2
D-01067 Dresden, Germany
www.nh-hotels.de/Dresden_Altmarkt

Autorin: S. Gloaguen

Veranstaltungsempfehlungen im Überblick

11. „European LeukemiaNet“ Symposium und 15. Jährliche Fachtagung der Deutschen Kompetenzgruppe „Acute and chronic Leukemias“

4. bis 5. Februar 2014 | Mannheim

7. MDS-Kolloquium featuring MPN

28. bis 29. März | Berlin

4. Radebeuler Hämatologicum 2014

16. bis 17. Mai 2014 | Radebeul bei Dresden

10. Kongress der Französischen MDS-Studiengruppe (GFM)

22. bis 23. Mai 2014 | Avignon, Frankreich

3. French-German MDS Workshop / Annual EMSCO-Meeting

10. bis 11. September 2014 | Dresden

Studientreffen der Deutsch-Österreichisch-Schweizer MDS-Arbeitsgruppe DACH

September 2014 | Düsseldorf

Der Aufbau des Studienkoordinationsbüro EMSCO (European Myelodysplastic Syndrome Coordinating Office) wird unterstützt von