

# Langzeitdaten zu Luspatercept bestätigen dauerhafte Transfusionsfreiheit im zugelassenen Anwendungsgebiet\* bei Niedrigrisiko-MDS



**ASCO & EHA**

# Langzeitdaten zu Luspatercept bestätigen dauerhafte Transfusionsfreiheit im zugelassenen Anwendungsgebiet\* bei Niedrigrisiko-MDS

Bei chronischer Anämie infolge von Myelodysplastischen Syndromen (MDS) sind Patient:innen meist auf regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) angewiesen, die jedoch mit einer hohen Behandlungslast einhergehen. Auf weitere Therapieoptionen wie Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) sprechen viele Betroffene nicht oder nur für einen begrenzten Zeitraum an. Für diese Patient:innen ist mit Luspatercept (Reblozyl®) seit Juni 2020 der erste und einzige\* Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA) zugelassen. Aktuelle Langzeitdaten untermauern, dass Luspatercept im zugelassenen Anwendungsgebiet\* bei Niedrigrisiko-MDS die Transfusionslast dauerhaft senken und damit eine effektive sowie nachhaltige Kontrolle der Anämie ermöglichen kann.

## Hoher Therapiebedarf

Chronische Anämie gilt als häufige Manifestation bei MDS mit niedrigem Risiko (NR-MDS), zumeist infolge eines Defekts in der Erythrozytenreifung [1, 2]. Bei vielen Patient:innen ist sie die häufigste Indikation für den Beginn einer supportiven Therapie, die meist in der – oft lebenslangen – Gabe von EK-Transfusionen besteht. Dies führt zu einem hohen Therapiebedarf und einer hohen psychosozialen Belastung, einer verringerten Lebensqualität sowie einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Eisenüberladung, Alloimmunisierung und Infektionen. Überdies besteht das Risiko einer Progression in eine Hochrisiko-MDS (HR-MDS) oder eine Akute Myeloische Leukämie (AML) sowie eines langfristig reduzierten Gesamtüberlebens [3–7].

Zur Behandlung der Anämie empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie abhängig vom Serum-Erythropoetin-Spiegel (sEPO) die Gabe von ESA wie z. B. Erythropoetin (EPO) [6]. Diese sind jedoch bei einem sEPO  $\geq 200$  U/L nur begrenzt wirksam und daher nur bis zu einem sEPO  $< 200$  U/L zugelassen [8]. Zudem spricht etwa ein Drittel aller Betroffenen mit NR-MDS nicht auf die ESA-Therapie an und bei zwei Dritteln tritt eine Resistenz auf, wobei die mediane Ansprechdauer ca. 2 Jahre beträgt sowie eine regelmäßige Überprüfung auf ein Therapieversagen erfordert [9–11]. Eine Transfusionsunabhängigkeit unter ESA erreichen nur etwa 6–13 % [12].

## ESA-unabhängiger Wirkmechanismus von Luspatercept

Durch seinen Wirkmechanismus kann Luspatercept\* die Notwendigkeit von EK-Transfusionen verringern oder zu transfusionsunabhängigen Perioden führen [13]: Der Wirkstoff ist der erste und einzige\* ERA, der – anders als ESA-basierte Therapien – in die Reifungsphase der Erythropoese eingreift und den

Defekt in der Erythrozytenreifung bei Patient:innen mit NR-MDS adressiert [13].

Seit Juni 2020 ist Luspatercept zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von NR-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, sowie bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist [13].

Als ERA wirkt Luspatercept unabhängig vom sEPO [14] und ist fester Bestandteil des empfohlenen Therapiealgorithmus bei NR-MDS der deutschen Onkopedia-Leitlinie sowie der Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) [6, 14].

**Luspatercept wird alle 3 Wochen subkutan verabreicht. Die Startdosis beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG) und kann bei MDS nach jeweils 6 Wochen ( $\geq 2$  aufeinanderfolgende Gaben) um eine Dosisstufe (auf 1,33 mg/kg KG bzw. die Maximaldosis von 1,75 mg/kg KG) erhöht werden, sofern kein ausreichendes Ansprechen beobachtet wird. Daher ist eine Mindesttherapiedauer von 21 Wochen erforderlich, bevor die Behandlung aufgrund von Nichtansprechen bzw. eines Verlusts des Ansprechens abgebrochen werden sollte (sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen wie Blutungen oder andere Begleiterkrankungen vorliegen). Ein Therapieabbruch sollte zudem erfolgen, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt [13].**

## Langzeitdaten bestätigen reduzierten Transfusionsbedarf

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie MEDALIST konnte die Transfusionslast bis hin zur Transfusionsunabhängigkeit gesenkt werden: Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 8$  Wochen (primärer Endpunkt) erreichten 38 % der Patient:innen unter Luspatercept versus 13 % unter Placebo ( $p < 0,0001$ ) [15]. Daten der MEDALIST-Studie zur Langzeitanwendung von Luspatercept, die auf dem diesjährigen Kongress der European Hematology Asso-

ciation (EHA) vorgestellt wurden (Daten-Cut-off: Januar 2021), bestätigen die hohe Wirksamkeit und zeigen einen gestiegenen Anteil über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg [16]: Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 8$  Wochen erreichten 48,4 % der Patient:innen unter Luspatercept versus 15,8 % unter Placebo ( $p < 0,0001$ ). Etwa jede:r Dritte unter Luspatercept (31,4 %) erreichte sogar eine transfusionsfreie Zeit von  $\geq 16$  Wochen versus 7,9 % unter Placebo ( $p < 0,0001$ ) [16].

### Mehr transfusionsfreie Zeit durch Mehrfachansprechen

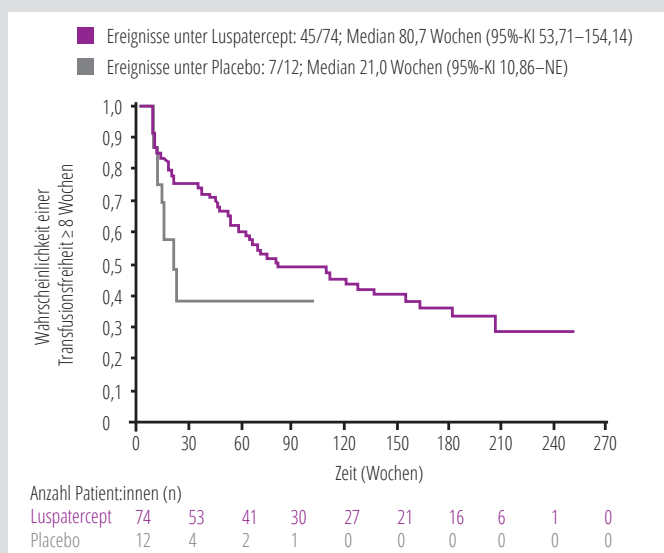
Ein hoher Anteil der Patient:innen sprach mehrfach auf die Therapie an: 69,9 % der Patient:innen mit Transfusionsfreiheit von  $\geq 8$  Wochen erreichten  $\geq 2$  transfusionsfreie Intervalle unter kontinuierlicher Therapie [17]. Der dauerhafte Therapieerfolg konnte durch die Langzeitdaten bestätigt werden: Die mediane kumulierte Transfusionsfreiheit durch mehrere transfusionsfreie Perioden unter kontinuierlicher Therapie lag im Arm mit Luspatercept bei 80,7 Wochen versus 21,0 Wochen unter Placebo (Abb. 1) [16]. Dosissteigerungen bis zur Maximaldosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht für ein optimales Ansprechen erfolgten mit 69,3 % unter Luspatercept seltener als unter Placebo (84,2 %) [16]. Eine Progression in ein HR-MDS oder eine AML wurde in den Langzeitdaten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 8,5 % der Patient:innen unter Luspatercept

versus 6,6 % unter Placebo beobachtet, wobei insbesondere die mediane Dauer bis zum Progress unter Luspatercept verglichen mit Placebo nahezu doppelt so lang war (57,2 vs. 32,7 Monate) [16]. Luspatercept zeigte zudem ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil, das sich nach 2–3 Monaten zumeist auf Placebo-Niveau reduzierte [13, 15].

### Fazit

In der Phase-III-Studie MEDALIST zeigten sich unter Luspatercept ein langanhaltendes und teilweise mehrfaches Ansprechen sowie eine gute Verträglichkeit. Kürzlich präsentierte Langzeitdaten bestätigen die hohe Wirksamkeit von Luspatercept und zeigen einen gestiegenen Anteil von Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen sowie eine längere mediane Zeit bis zum Progress in eine AML als unter Placebo. Luspatercept stellt somit eine Therapieoption\* dar, die langfristig die Transfusionslast senken sowie die transfusionsfreie Zeit verlängern und damit eine effektive sowie nachhaltige Kontrolle der Anämie ermöglichen kann.

Mehr zu den auf dem EHA-Kongress 2022 vorgestellten Ergebnissen rund um die Langzeitanwendung von Luspatercept erfahren Sie im Video mit Dr. med. Christoph Wittke (Rostock) und Dr. med. Hans Salwender (Hamburg).



**Abb. 1** Mediane kumulierte Transfusionsfreiheit durch mehrere transfusionsfreie Perioden von jeweils mindestens 8 Wochen unter kontinuierlicher Therapie mit Luspatercept bzw. Placebo.\*\* Mod. nach [16].

### Literatur

1. Paulson et al. *Nature Medicine* 2014; 20: 334-335.
2. Suragani et al. *Nature Medicine* 2014; 408-14.
3. Balducci. *Cancer* 2006; 106: 2087-94.
4. Braga Lemos et al. *Eur J Haematol* 2021; 107: 3-23.
5. Harnan et al. *Acta Haematol* 2016; 136: 23-42.
6. *Onkopedia-Leitlinie MDS, Stand: März 2021.*
7. Schwind et al. *Neoplasia* 2021; 23: 1101-9.
8. Fenaux et al. *Leukemia* 2018; 32(12): 2648-58.
9. Park et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1591-7.
10. Castelli et al. *Med Oncol* 2018; 35(5): 76.
11. *NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022.*
12. Diez-Campelo et al. *EHA 2022; P783.*
13. *Fachinformation Reblozyl®, aktueller Stand.*
14. Fenaux et al. *Annals of Oncology* 2021; 32(2): 142-56.
15. Fenaux et al. *N Engl J Med* 2020; 382: 140-51.
16. Fenaux et al. *EHA 2022; Abstract P778.*
17. Fenaux et al. *ASH 2019; Abstract 841.*

\* Luspatercept (Reblozyl®) erhielt am 25. Juni 2020 die EU-Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

\*\* Die kumulative Zeitspanne der Transfusionsfreiheit  $\geq 8$  Wochen ist definiert als die Summe aller transfusionsfreier Perioden während der gesamten Behandlungsphase von Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit  $\geq 8$  Wochen während des gesamten Behandlungszeitraums erreichten.

### **Reblozyl® 25 mg bzw. 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.**

**Wirkstoff:** Luspatercept.

Zusammensetzung: Jede Durchstechfl. enth.: 25 mg bzw. 75 mg Luspatercept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 50 mg Luspatercept. Sonst. Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E330), Natriumcitrat (E331), Polysorbat 80, Sucrose, Salzsäure, Natriumhydroxid.

#### **Anwendungsgebiete:**

*Myelodysplastische Syndrome (MDS):* Zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit transfusionsabh. Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem o. intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben o. dafür nicht geeignet sind.

*Beta-Thalassämie:* Zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit transfusionsabh. Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

#### **Gegenanzeigen:**

Schwangerschaft; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile.

#### **Nebenwirkungen:**

Schwerwiegende NW: Symptome eines Schlaganfalls; thromboembolische Ereignisse; Schwellung im Bereich um Augen, Gesicht, Lippen, Mund, Zunge o. Rachen; allerg. Reaktionen; Ausschläge.

Sehr häufig: Bronchieninfektionen; Dyspnoe; Harnwegsinfektion; Schwindelgefühl, Kopfschmerzen; Diarrhoe, Übelkeit; Rücken-, Gelenk- o. Knochenschmerzen; Ermüdung, Asthenie.

Häufig: Grippe-sympt.; Synkope, Präsynkope; Hypertonie; Erythem, Reaktionen a. d. Injektionsstelle; Hyperurikämie.

#### **Warnhinweise:**

Gebärf. Frauen: Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandl., zuverl. Empfängnisverhütung während u. für mind. 3 Monate nach der Behandl..

**Weitere wichtige Informationen entnehmen Sie der Zusammenfassung d. Merkmale d. Arzneimittels (Fachinformation).**

#### **Darreichungsform u. Packungsgröße:**

Reblozyl® 25 mg bzw. 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 1 Durchstechflasche mit 25 mg bzw. 75 mg Luspatercept.

#### **Verschreibungspflichtig.**

**Pharmaz. Untern.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland.

**Stand d. Inf.:** Version 02