

# Resistenz gegen zielgerichtete Therapien bei AML

Dr. Rabea Mecklenbrauck  
DGHO Jahrestagung 2024

## **Interessenskonflikte**

**1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**

NO

**2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**

NO

**3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds**

NO

**4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz**

NO

**5. Honorare**

NO

**6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**

NO

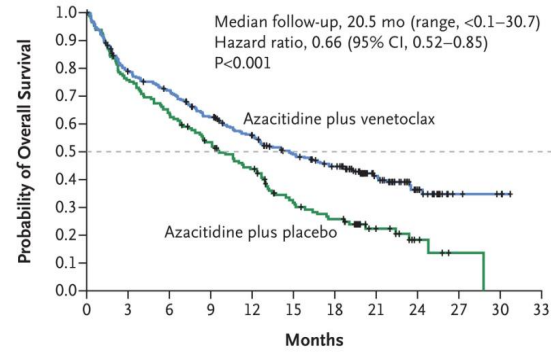
**7. Andere finanzielle Beziehungen**

NO

**8. Immaterielle Interessenkonflikte**

NO

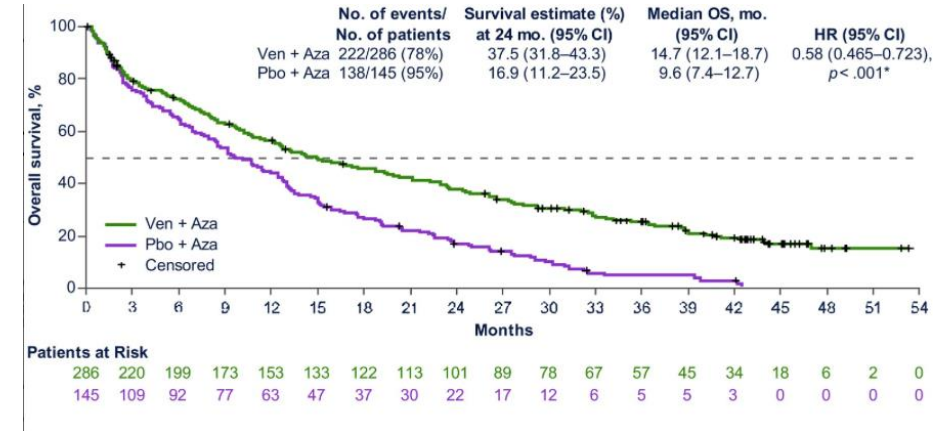
# Resistenzentwicklung unter zielgerichteter Therapie



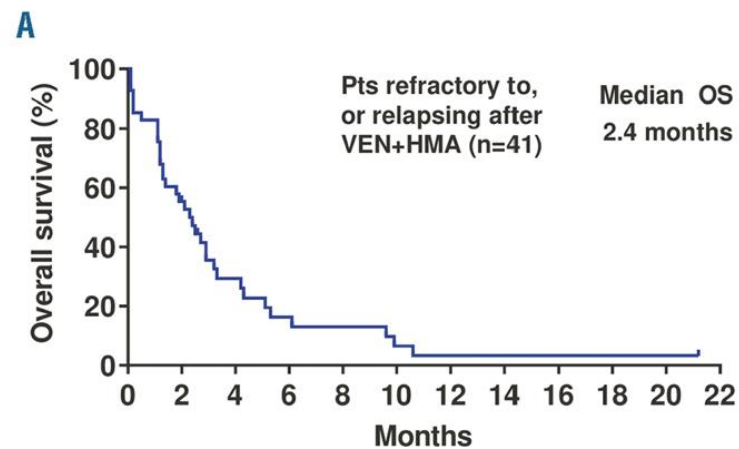
No. at Risk

Azacitidine plus venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidine plus placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

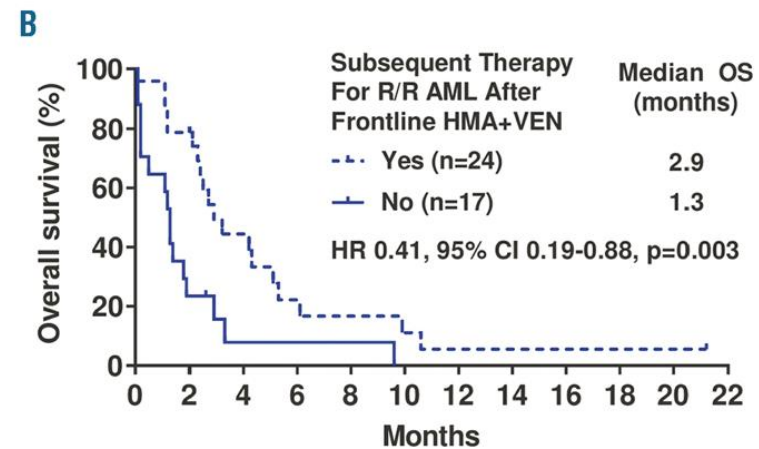
DiNardo et al., NEJM, 2020



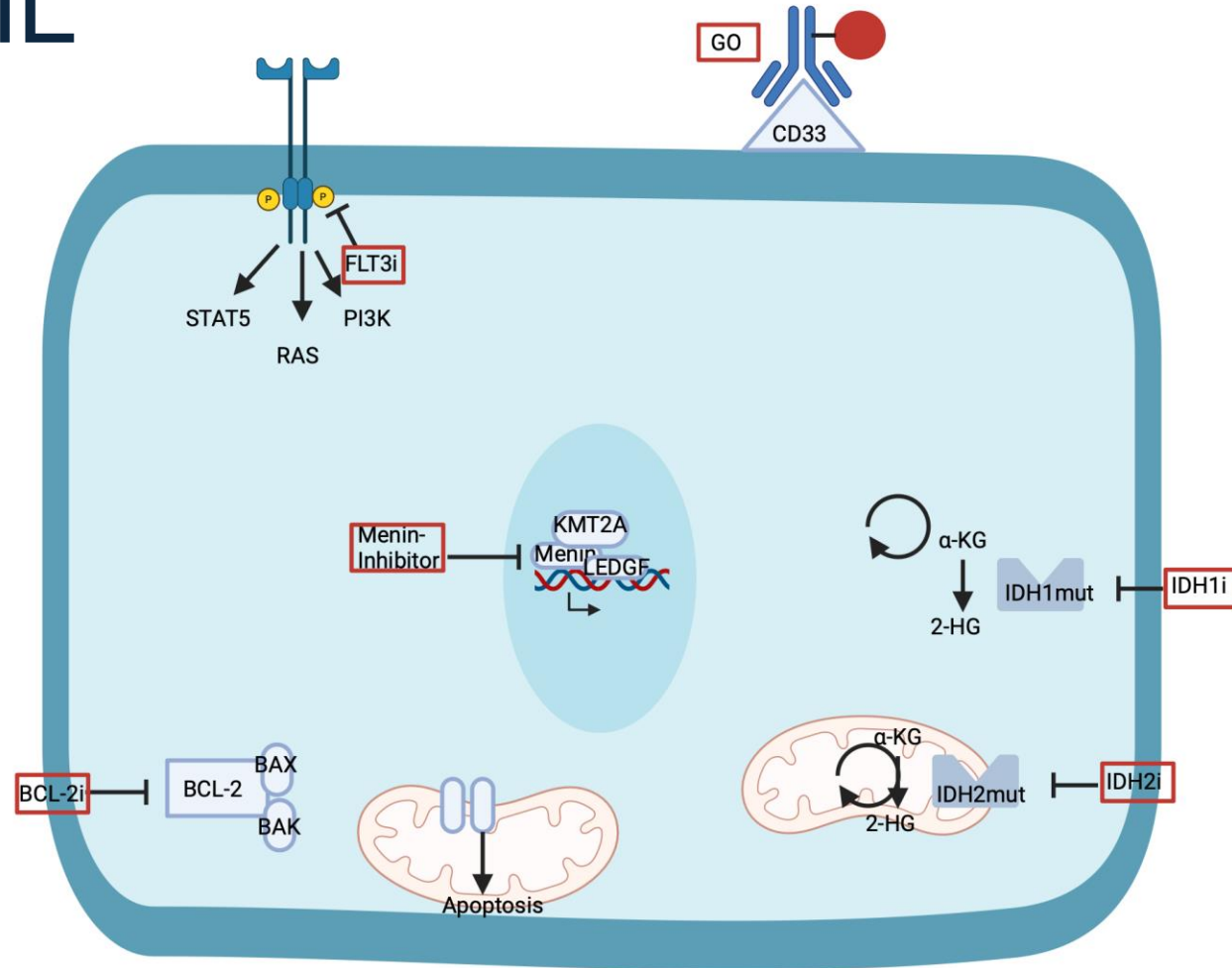
Pratz et al., Am J Hematology, 2024



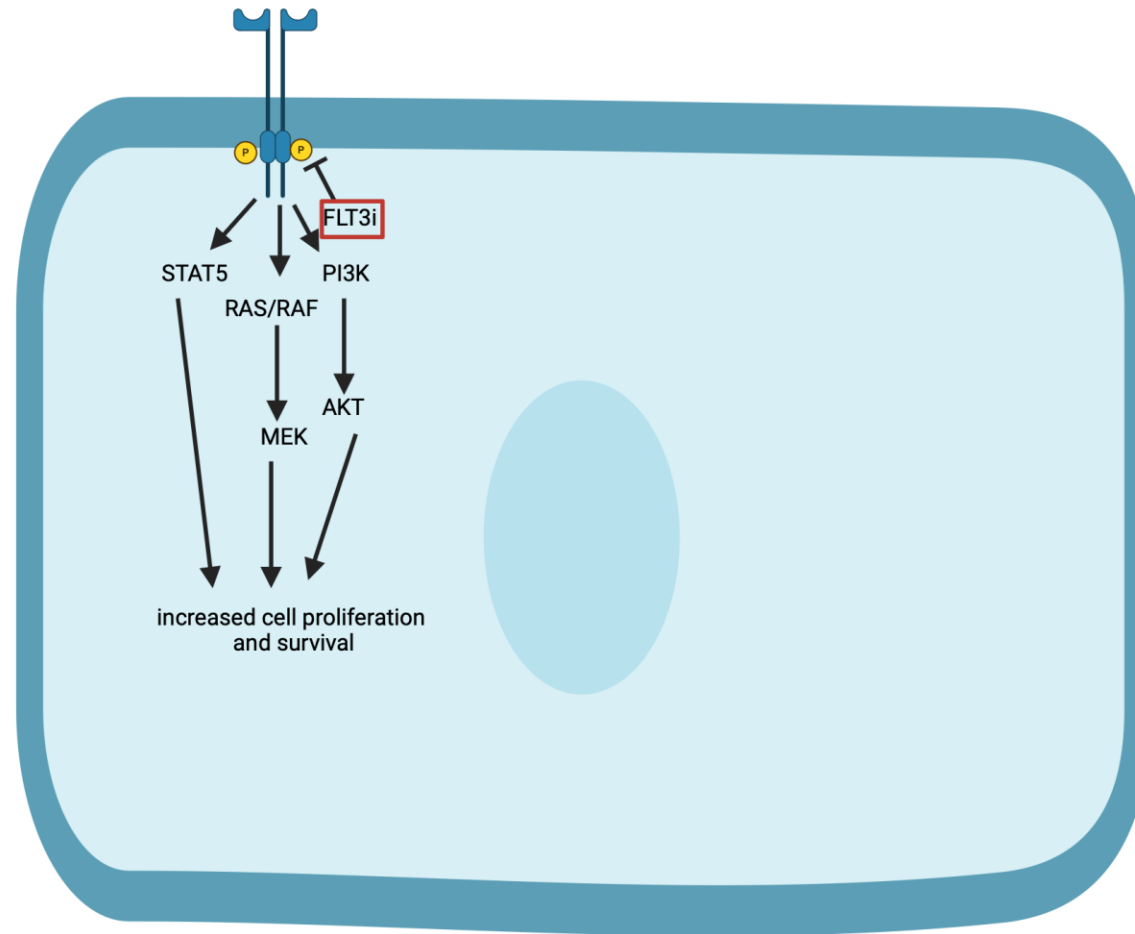
Maiti et al., Haematologica, 2021



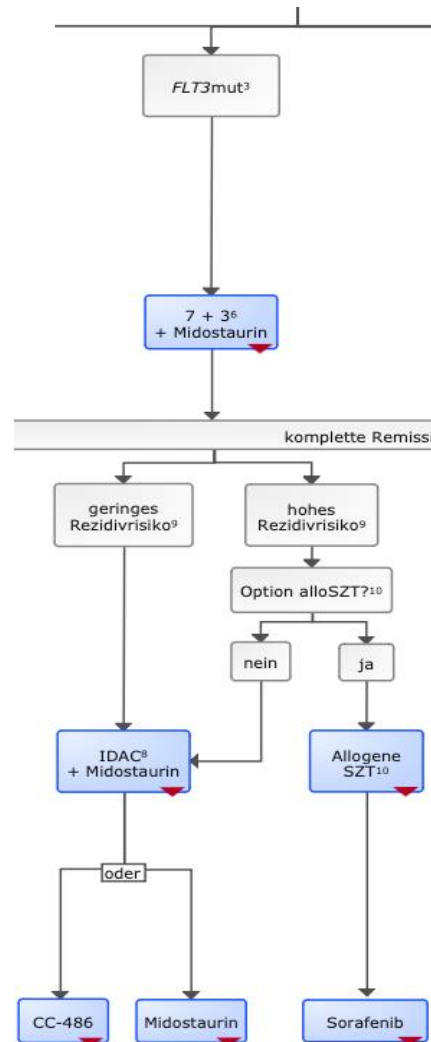
# Zielgerichtete Therapien in der Behandlung der AML



# FLT3-Inhibitoren



# FLT3-Inhibitoren



## 1st line

- Midostaurin: in Kombination mit Induktions- und Konsolidationstherapie (*RATIFY*)
- Sorafenib: Erhaltungstherapie nach allo-HCT (*SORAML*)

## 2nd line

- Gilteritinib: Salvage-Therapie (*ADMIRAL*)

# FLT3-Inhibitoren

- **1<sup>st</sup> generation**

- Mehr off-target Effekte
- *Midostaurin, Sorafenib*

- **2<sup>nd</sup> generation**

- Selektiver
- *Gilteritinib, Quizartinib*

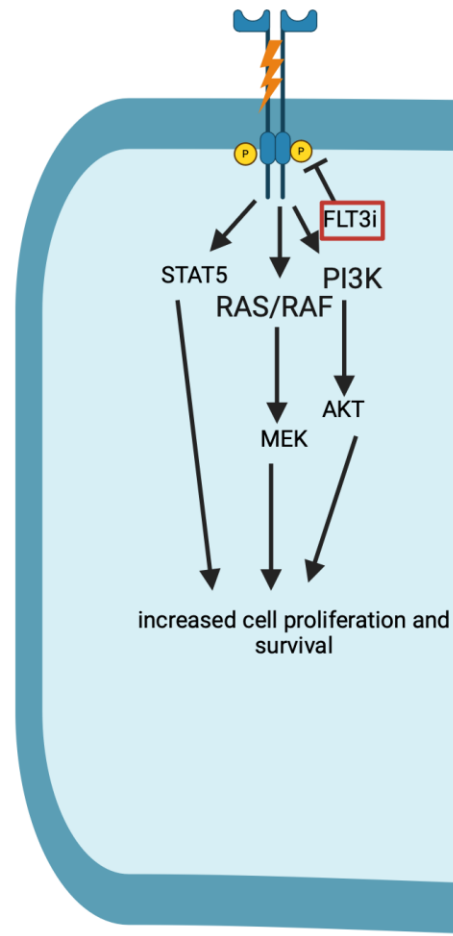
- **Typ I**

- Inhibition von ITD und TKD
- *Midostaurin, Gilteritinib*

- **Typ II**

- Nur bei ITD Mutationen
- *Sorafenib, Quizartinib*

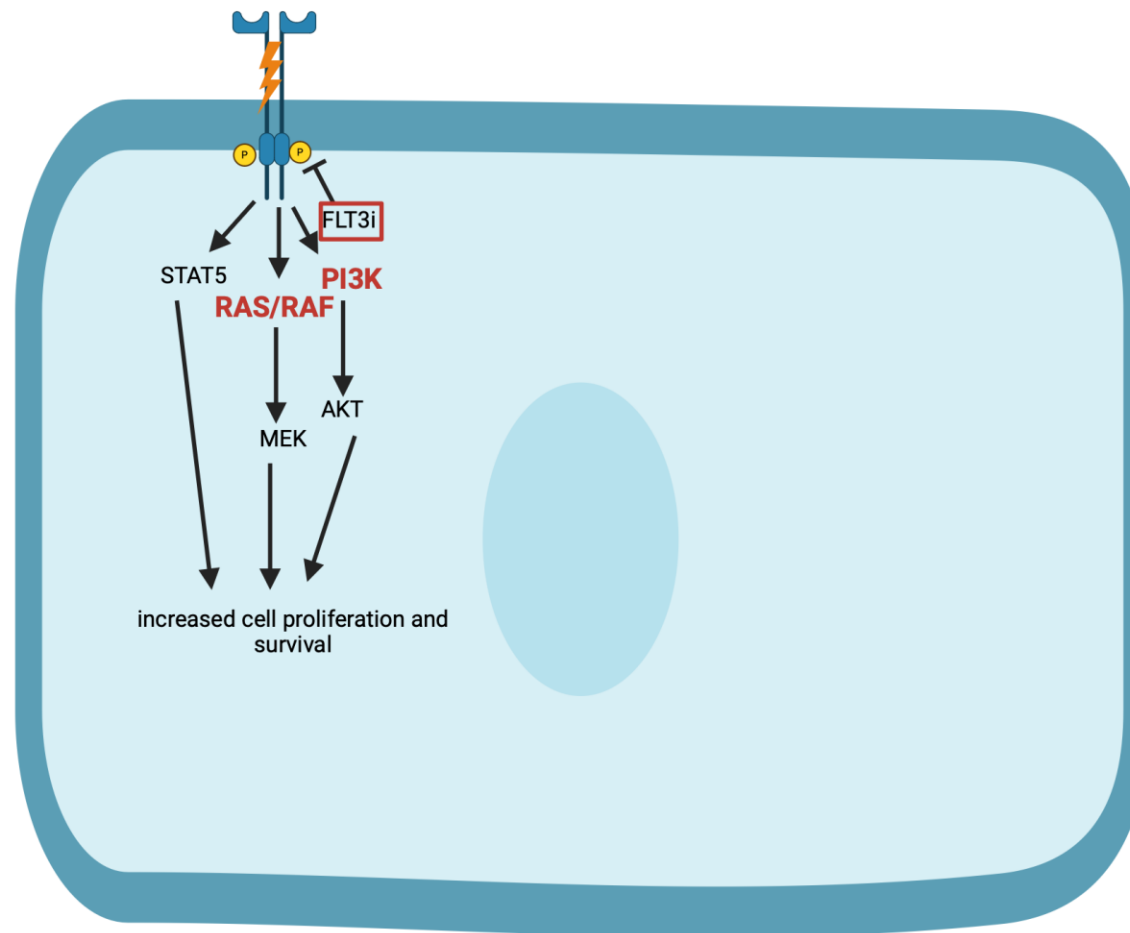
# FLT3-Inhibitoren



Mutation	Resistenz
N676K	Midostaurin
K429E	Crenolanib
D835Y/V/F	Quizartinib, Sorafenib
Y842C/H	Quizartinib, Sorafenib
F691L	Crenolanib Midostaurin, Gilteritinib, Quizartinib, Sorafenib

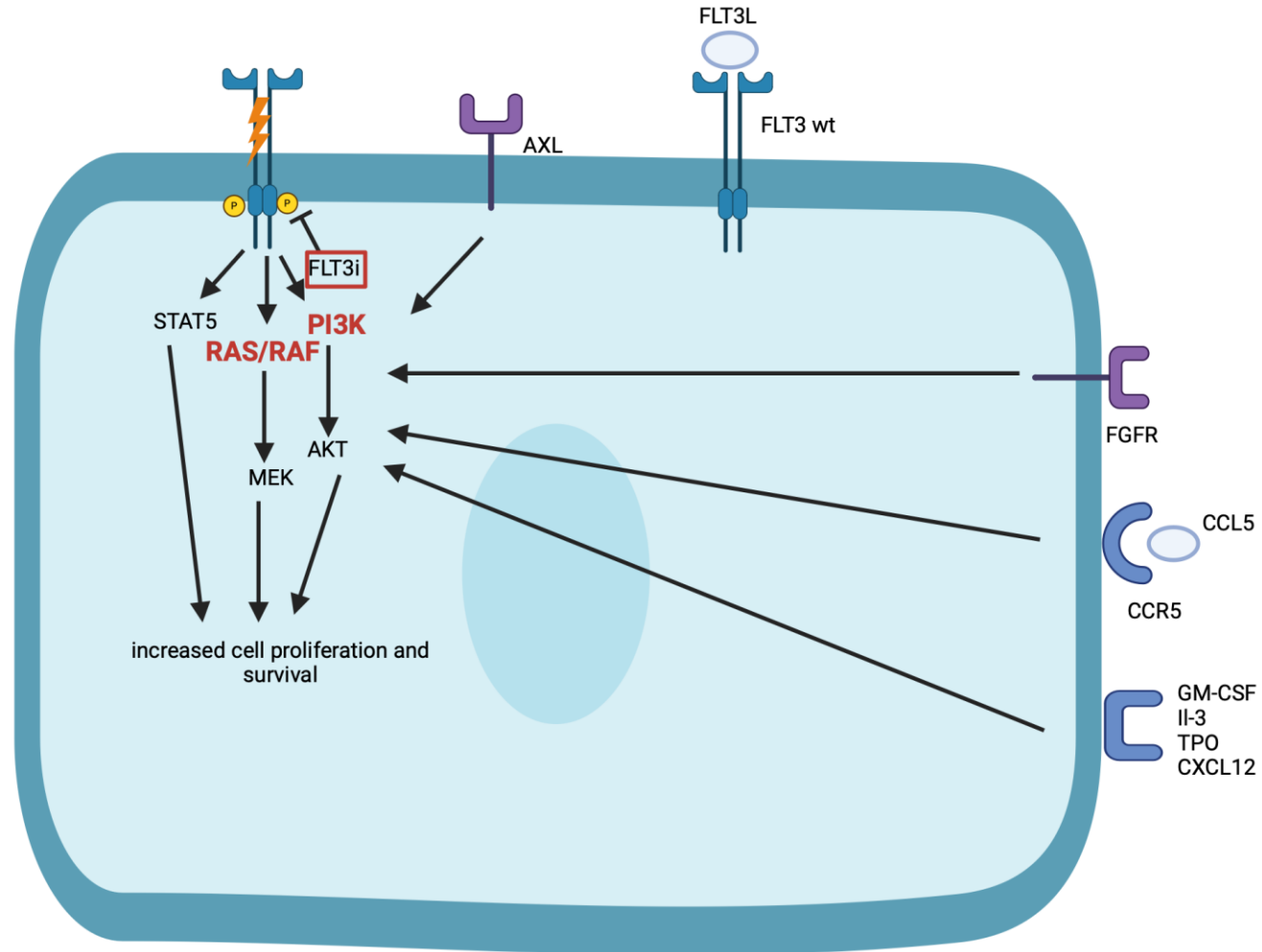


# FLT3-Inhibitoren



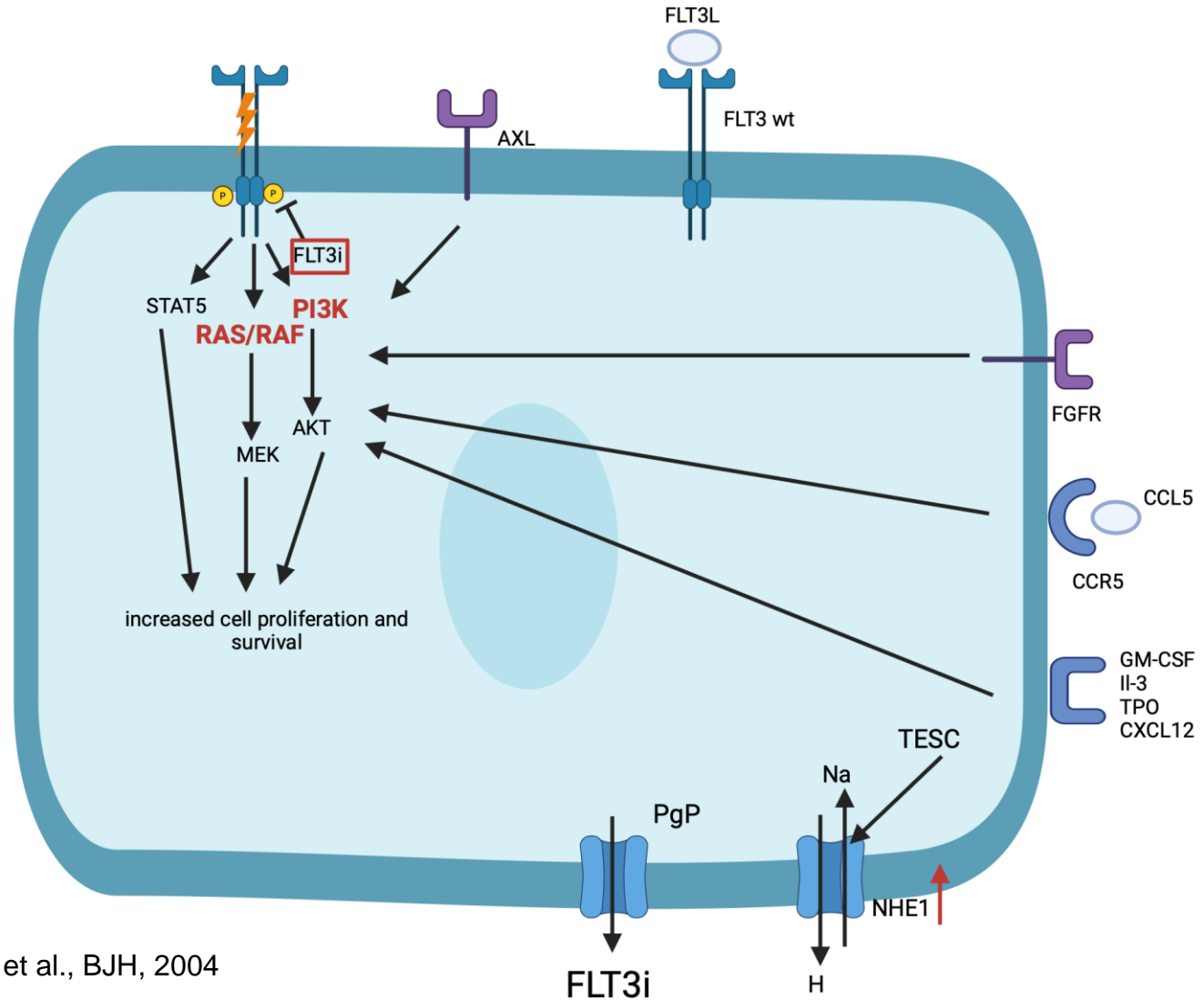
McMahon et al., Cancer Discovery, 2019; Alotaibi et al., Blood Cancer Discovery, 2021

# FLT3-Inhibitoren



Sato et al., Blood, 2011; Aldinucci et al., Cancer, 2020; Park et al., Leukemia, 2015; Dumas et al., Haematologica, 2019

# FLT3-Inhibitoren



Man et al., Blood, 2014; Hunter et al., BJH, 2004

# Zusammenfassung

## Primäre Resistenz

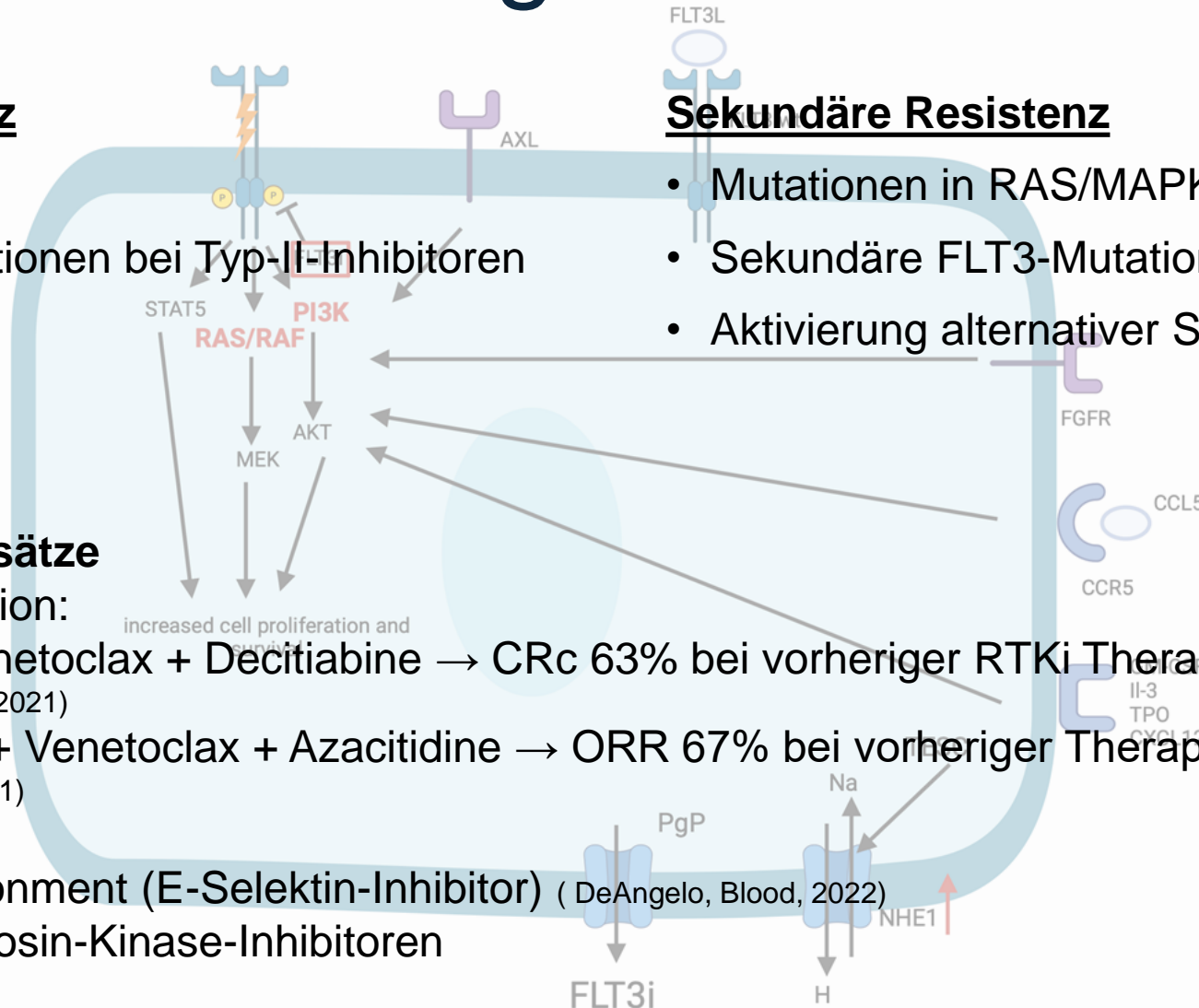
- Selten
- FLT3-TKD Mutationen bei Typ-II-Inhibitoren

## Neue Therapieansätze

- Triple-Kombination:
  - FLT3i + Venetoclax + Decitabine → CRc 63% bei vorheriger RTKi Therapie (Maiti et al., Blood Cancer Journal, 2021)
  - Gilteritinib + Venetoclax + Azacitidine → ORR 67% bei vorheriger Therapie mit FLT3i (Short et al., Blood, 2021)
- Neue Targets
  - Microenvironment (E-Selektin-Inhibitor) ( DeAngelo, Blood, 2022)
  - Andere Tyrosin-Kinase-Inhibitoren

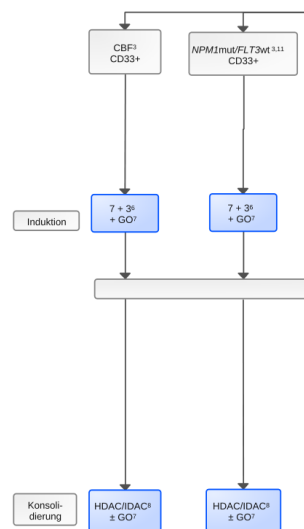
## Sekundäre Resistenz

- Mutationen in RAS/MAPK
- Sekundäre FLT3-Mutationen
- Aktivierung alternativer Signalwege

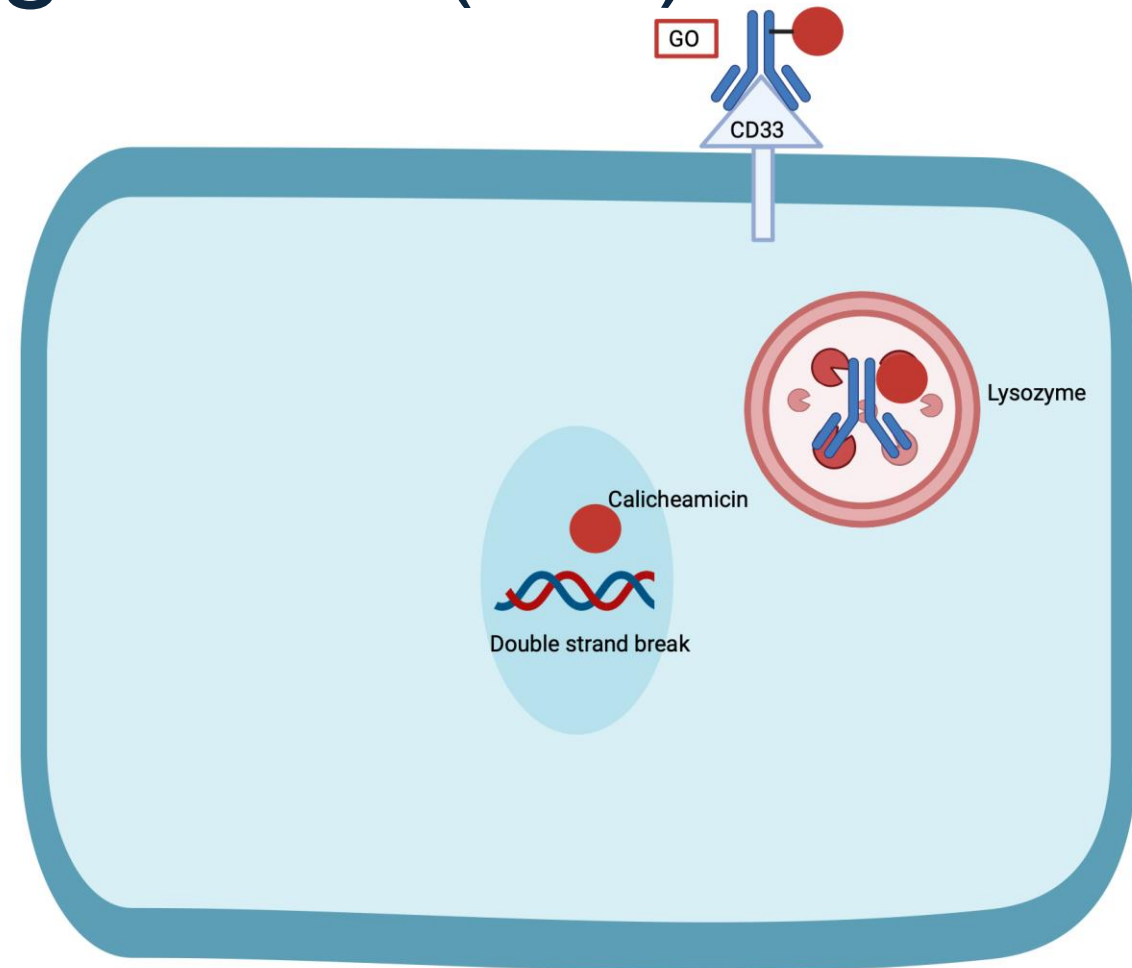


# Gemtuzumab-Ozogamicin (GO)

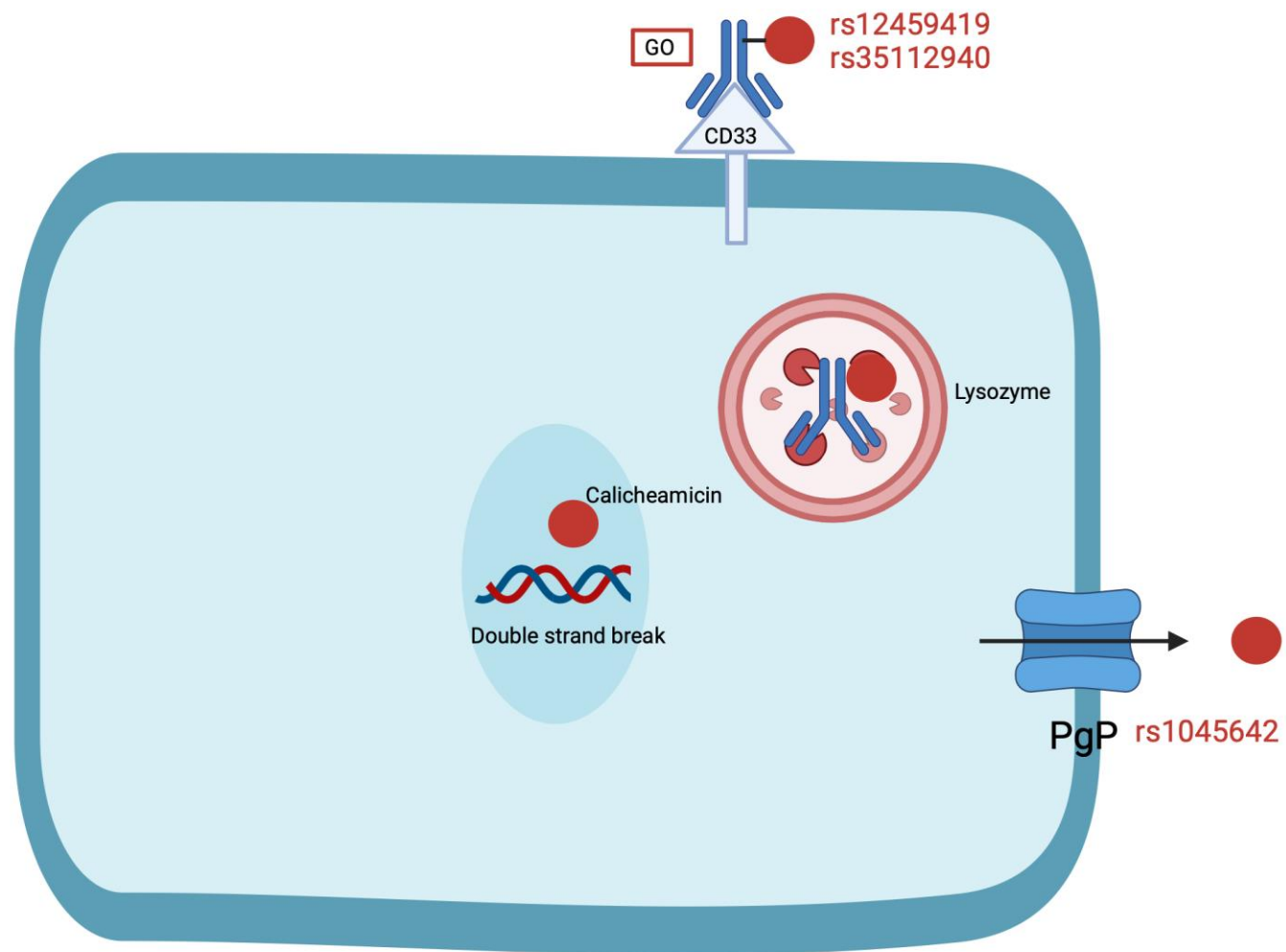
- Zur Induktionstherapie bei Patienten < 70 Jahre
  - ELN favorable
  - Optional: ELN intermediate



Onkopedia

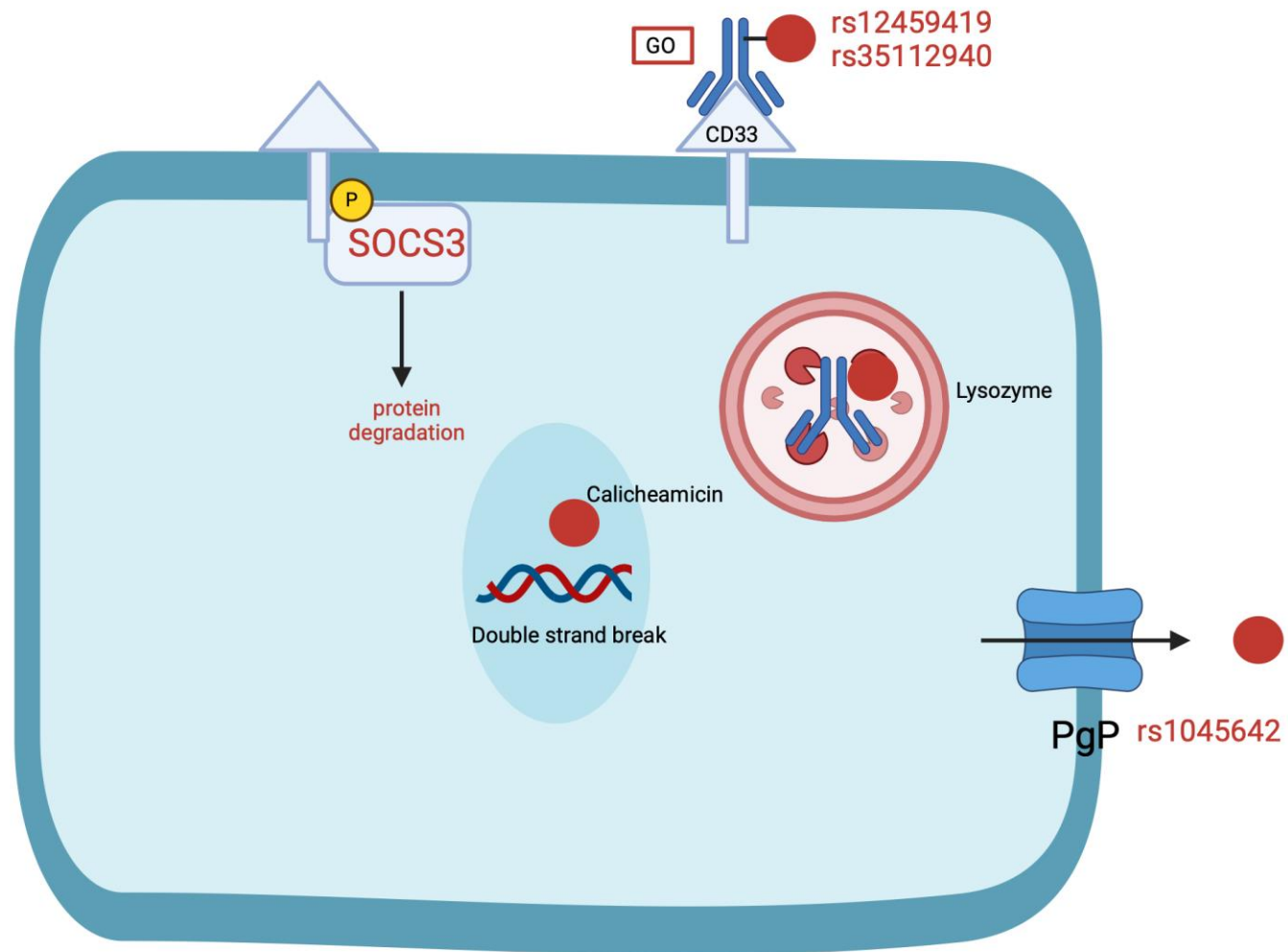


# GO

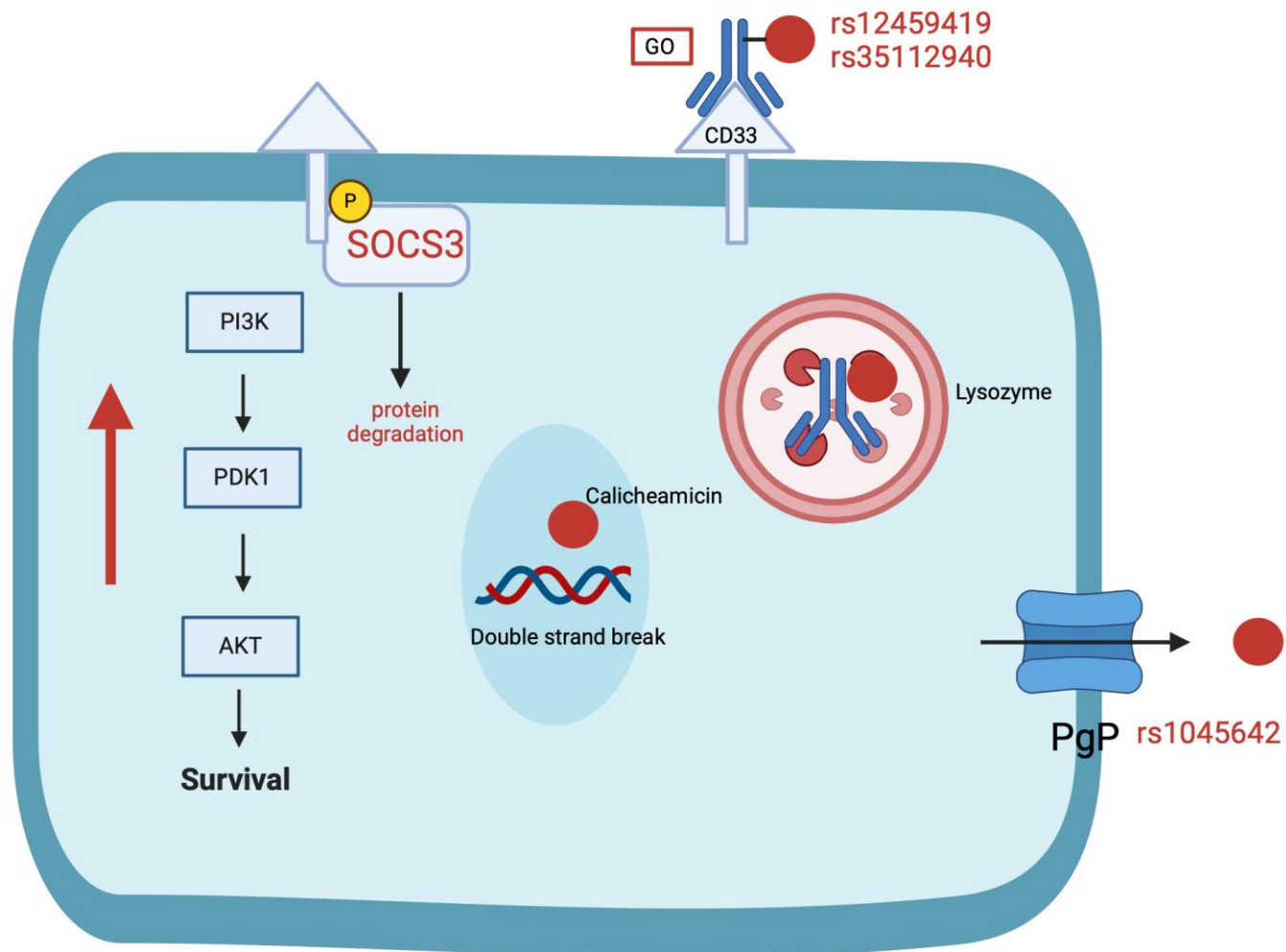


Castano-Bonilla, Dis Markers, 2022; Gbadami et al., ASH Abstract, 2021; Rafiee et al., Blood Cancer Journal, 2019; Teich et al., Haematologica, 2021

# GO



# GO

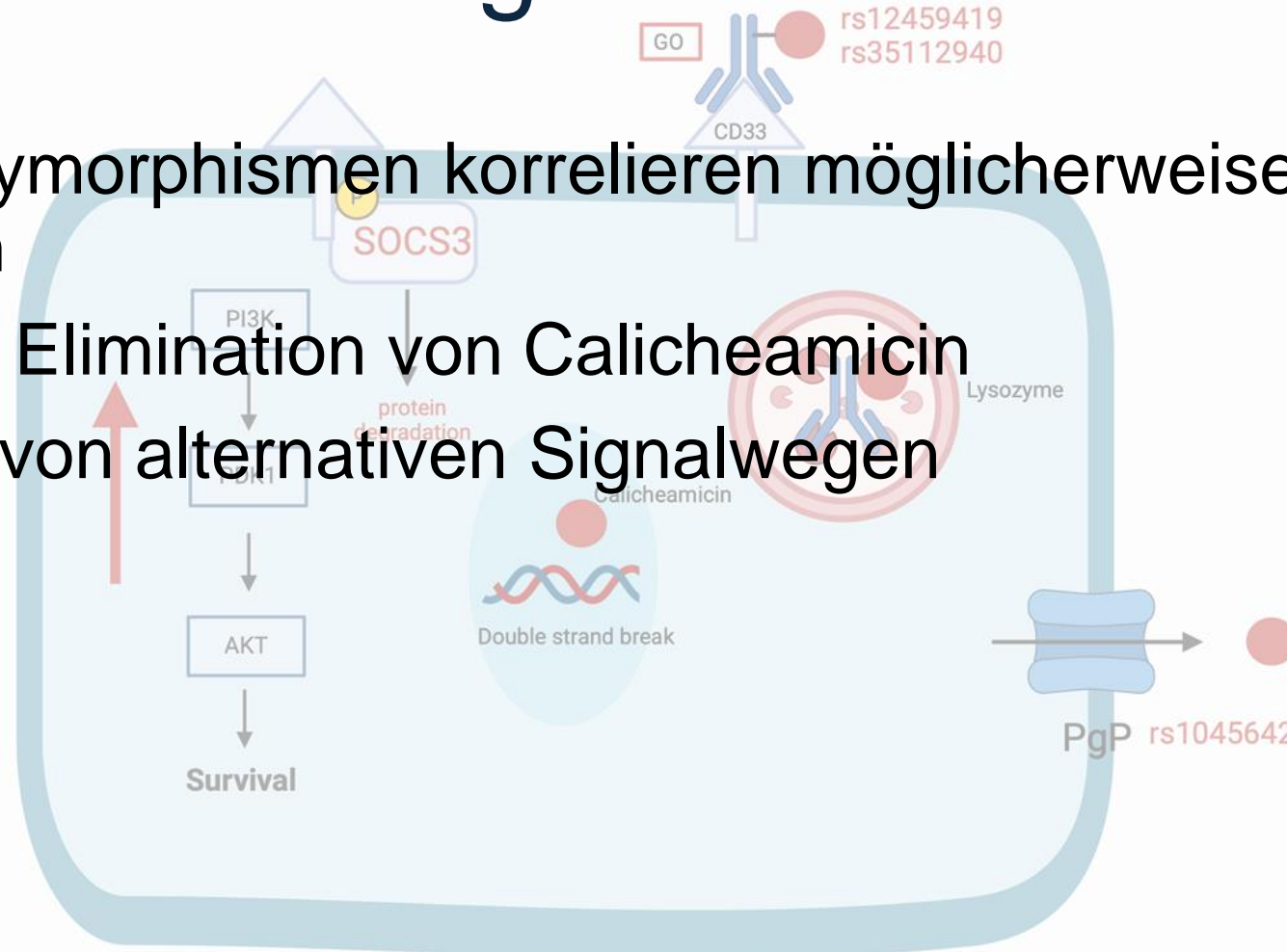


Takeshita et al., Int J Hem, 2013; Rosen et al., PLOS One, 2013

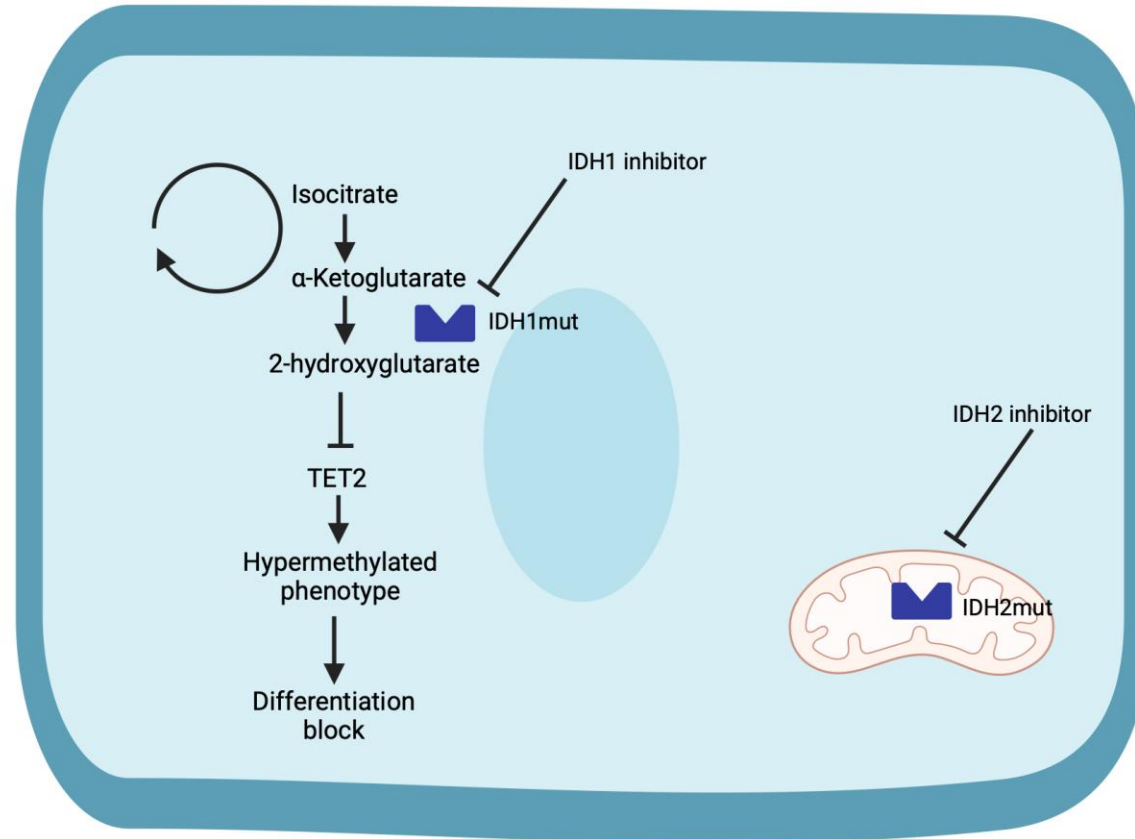


# Zusammenfassung

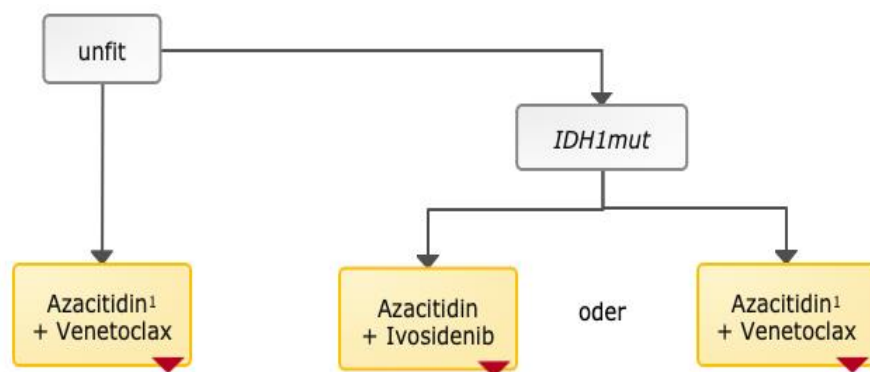
- CD33 – Polymorphismen korrelieren möglicherweise mit Ansprechen
- Gesteigerte Elimination von Calicheamicin
- Aktivierung von alternativen Signalwegen



# IDH-Inhibitoren

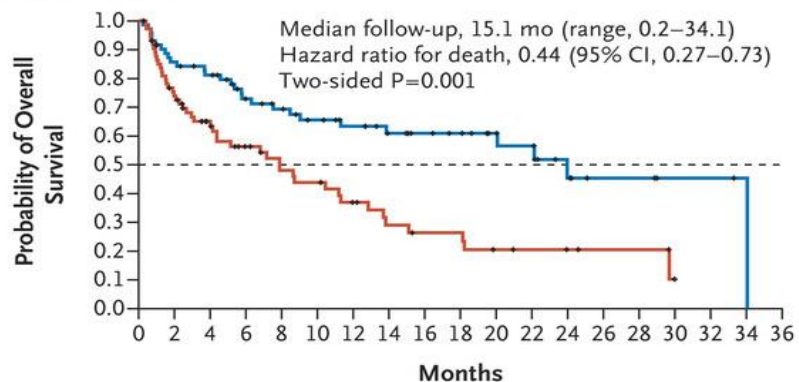


# IDH-Inhibitoren



Onkopedia

## B Overall Survival



### No. at Risk

Ivosidenib+ azacitidine	72	58	53	42	38	33	29	24	21	19	15	13	7	4	4	2	2	1
Placebo+ azacitidine	74	53	38	29	23	21	15	11	9	9	6	5	4	3	3	0		

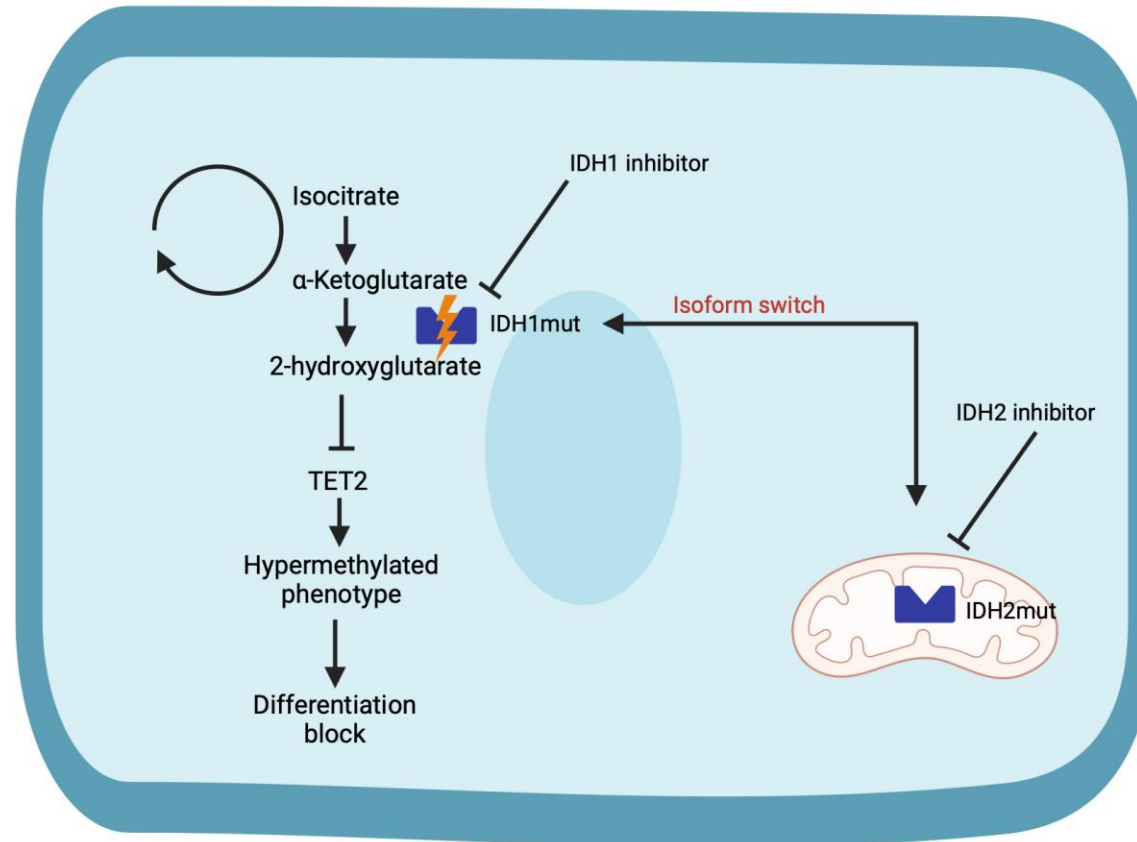
## • Ivosidenib

- IDH1-Inhibitor
- EMA-Zulassung für Erstlinientherapie bei Patienten mit IDH1-Mutation, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind

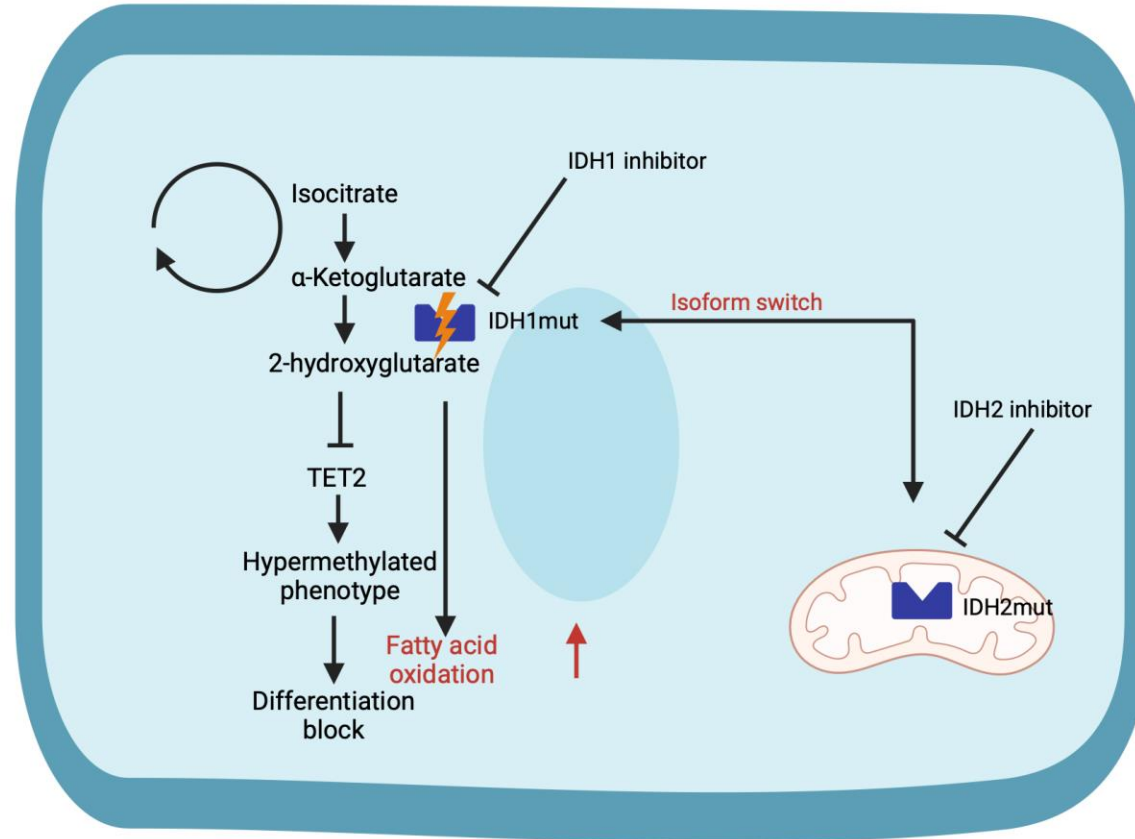
## • Enasidenib

- IDH2-Inhibitor
- Keine EMA-Zulassung
- FDA-Zulassung für R/R AML mit IDH2-Mutation

# IDH-Inhibitoren



# IDH-Inhibitoren

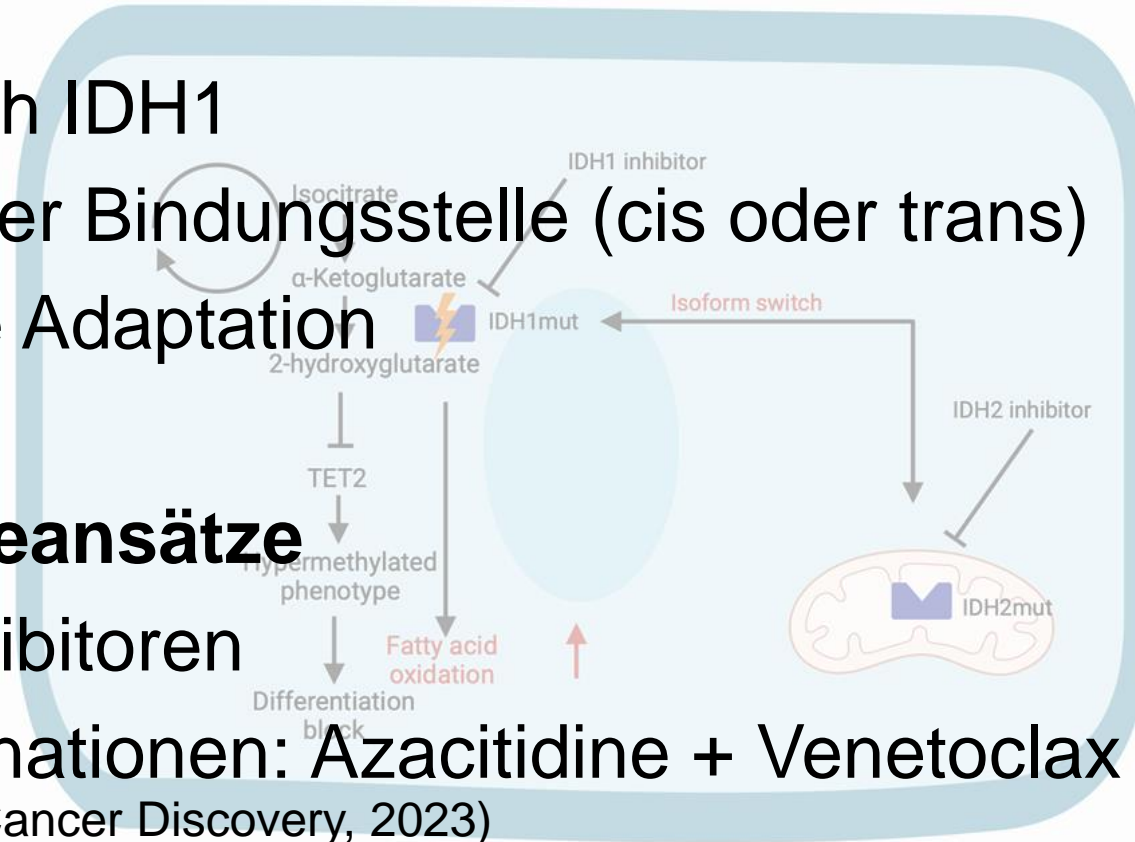


# Zusammenfassung

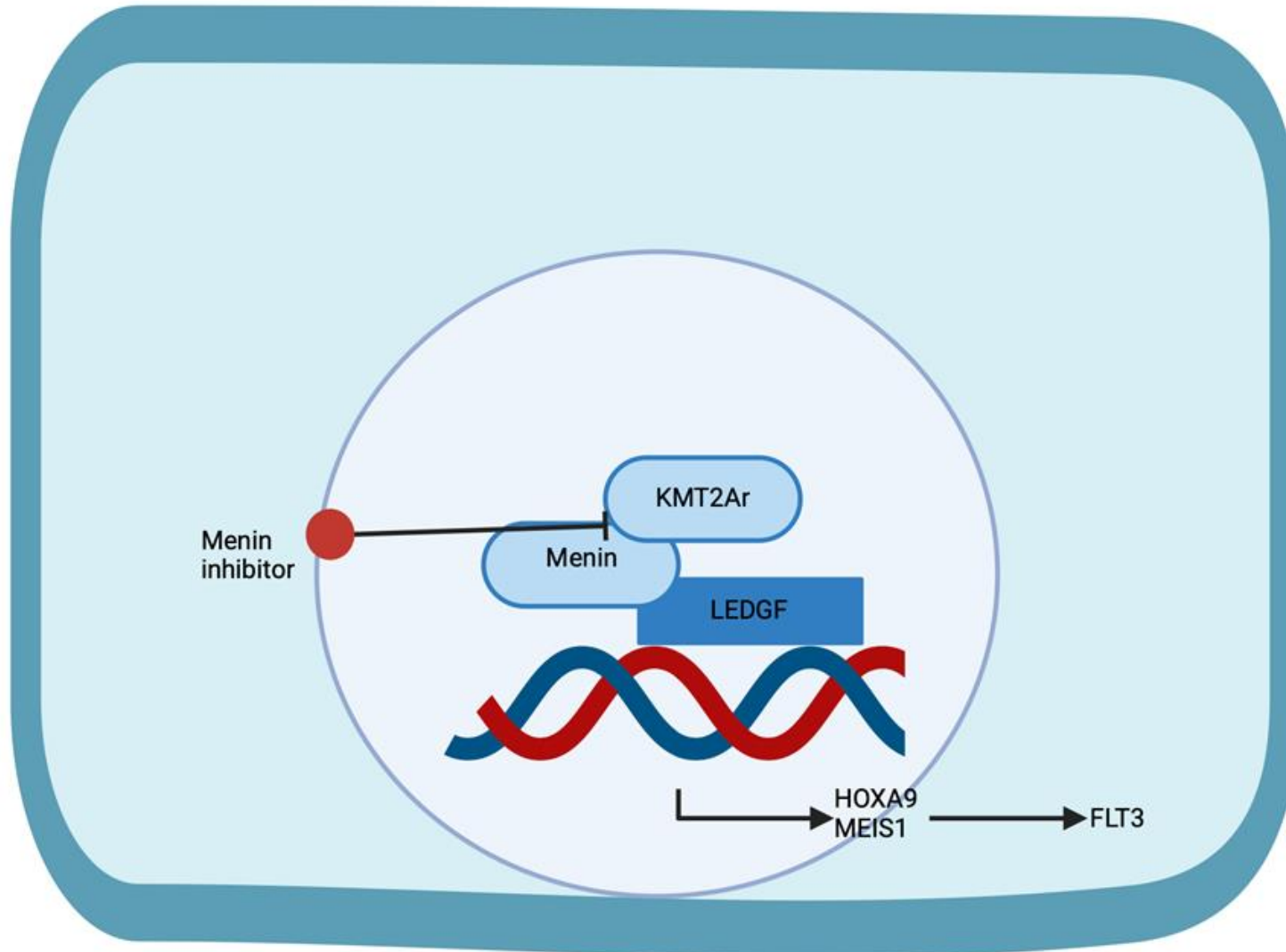
- Isoform switch IDH1
- Mutationen der Bindungsstelle (cis oder trans)
- Metabolische Adaptation

## Neue Therapieansätze

- Pan-IDH-Inhibitoren
- Triple-Kombinationen: Azacitidine + Venetoclax + Ivosidenib  
(Lachowiez, Blood Cancer Discovery, 2023)

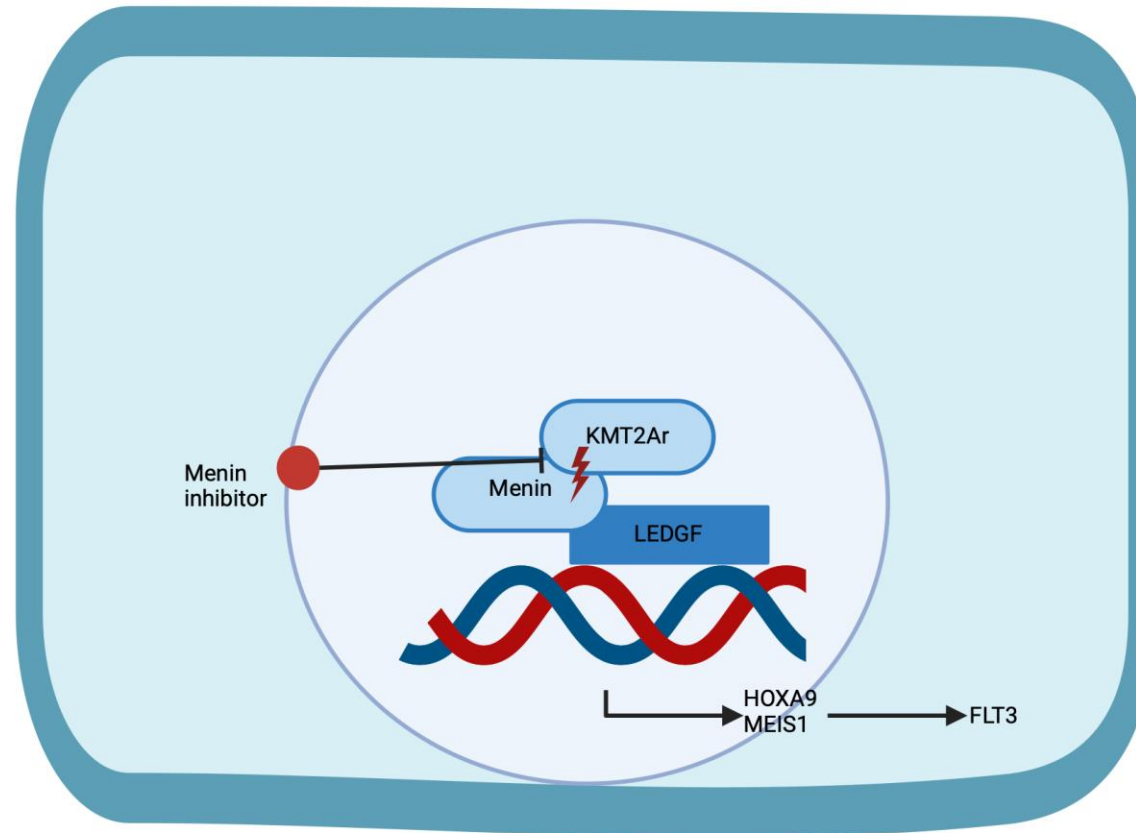


# Menin-Inhibitoren



- Menin ist ein Adapterprotein, das KMT2A/MLL stabilisiert
- Menin-Inhibitoren verhindern die MLL-Menin-Interaktion
- AUGMENT101
  - Gute Verträglichkeit
  - CRc 22,8%
  - In KMT2Ar AML
- ebenfalls Wirksamkeit in *NPM1*mut und NUP98r-AML

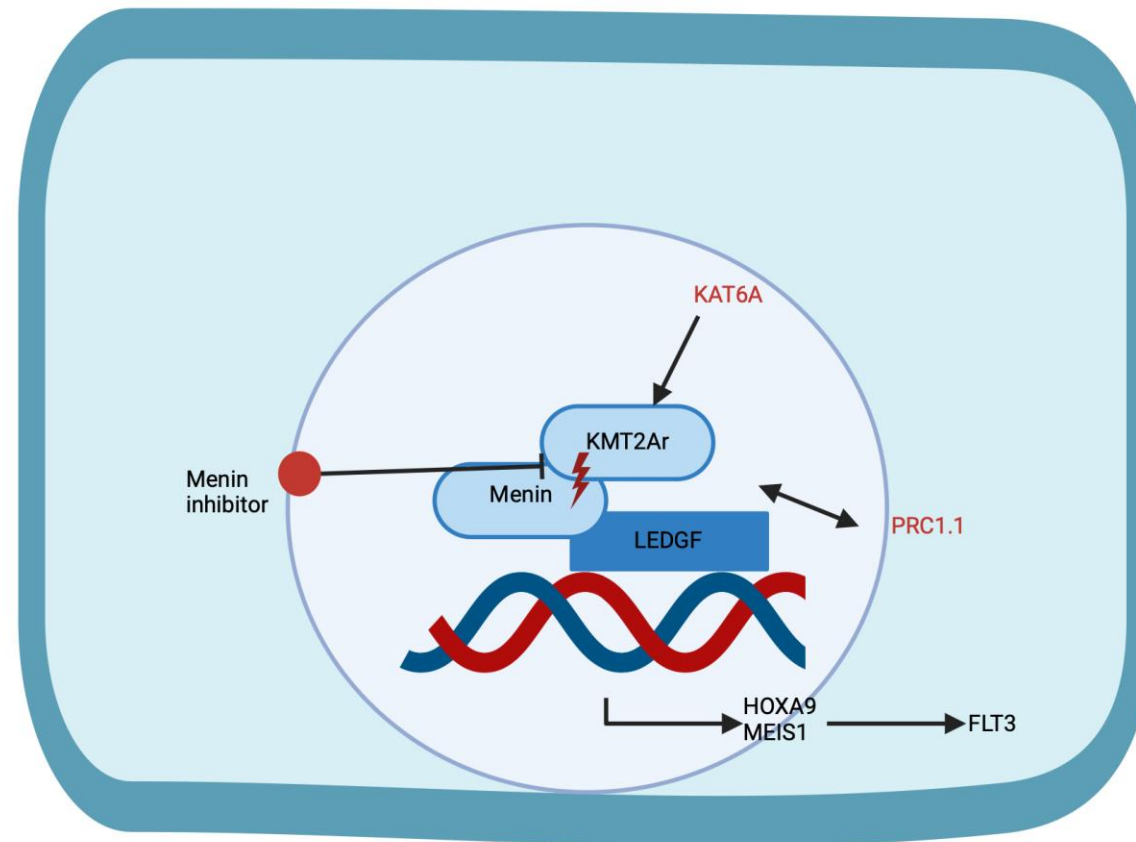
# Menin-Inhibitoren



**M327**  
**T349**  
**S160**

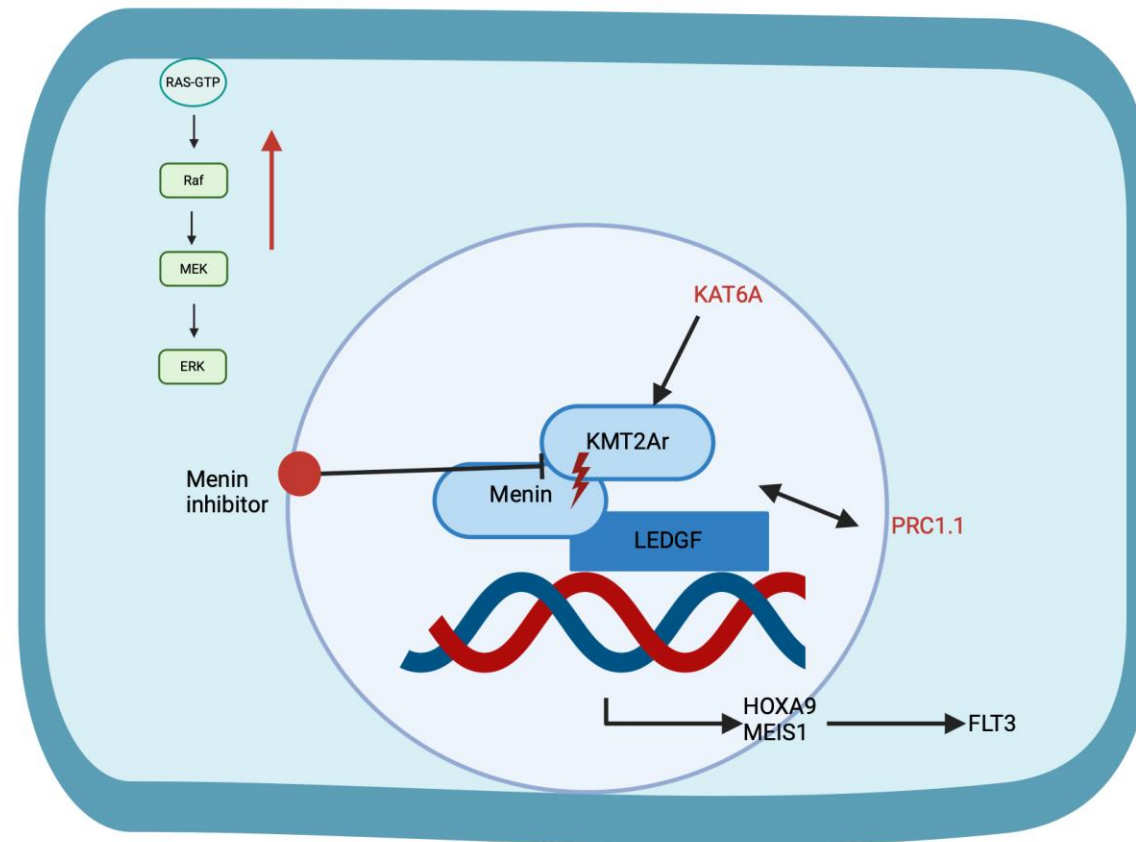


# Menin-Inhibitoren



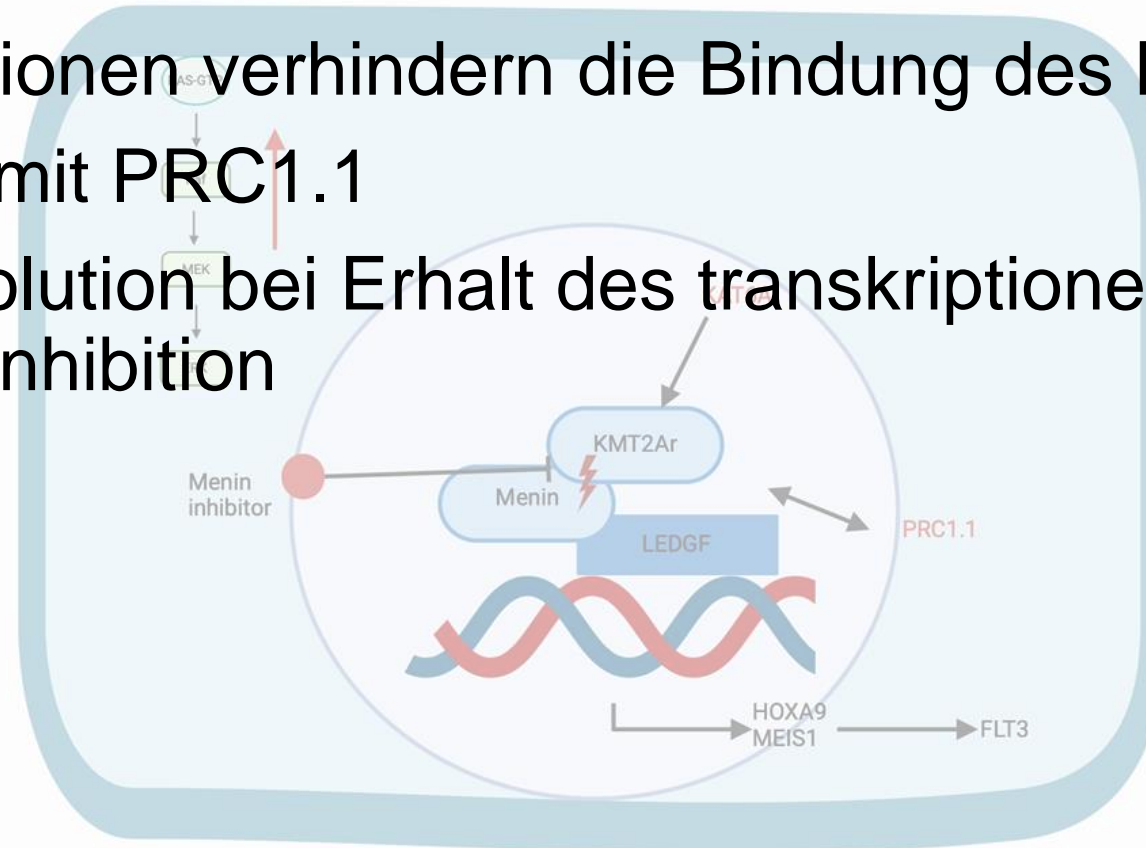
Zhou et al., Blood, 2024; Perner et al., Hemasphere, 2023; Heikamp et al., ASH Abstract, 2022

# Menin-Inhibitoren

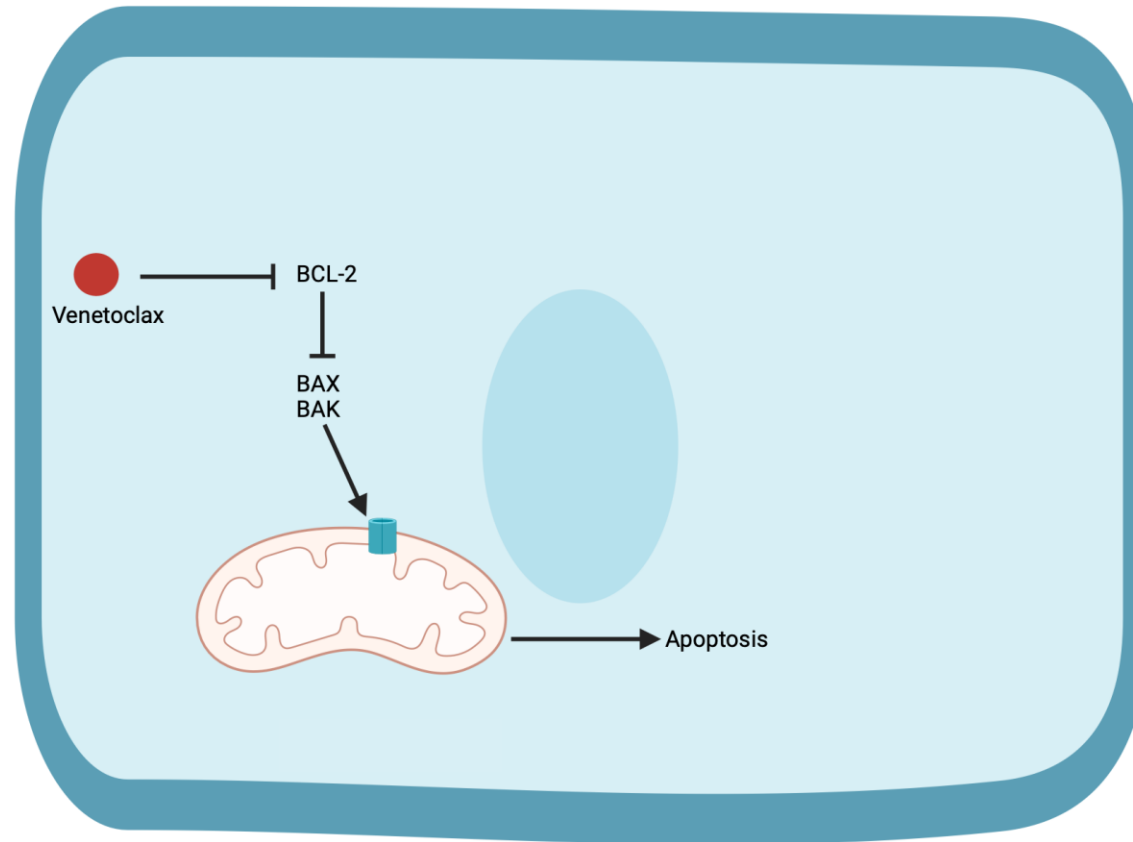


# Zusammenfassung

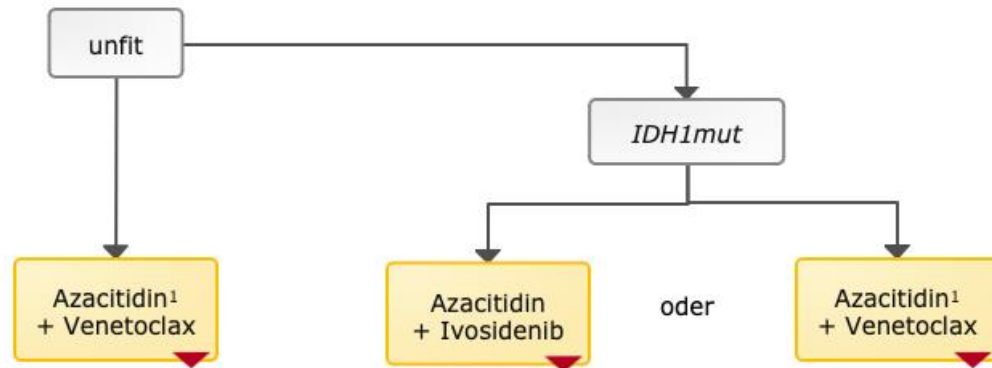
- Punktmutationen verhindern die Bindung des Menin-Inhibitors
- Interaktion mit PRC1.1
- Klonale Evolution bei Erhalt des transkriptionellen Programms der Menin-Inhibition



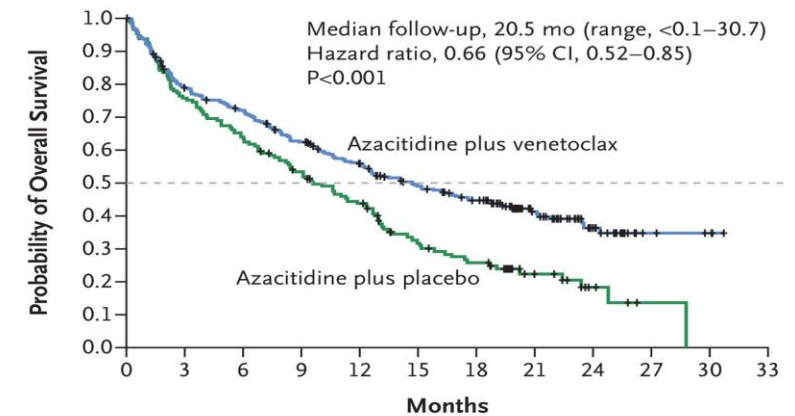
# Venetoclax



# Venetoclax

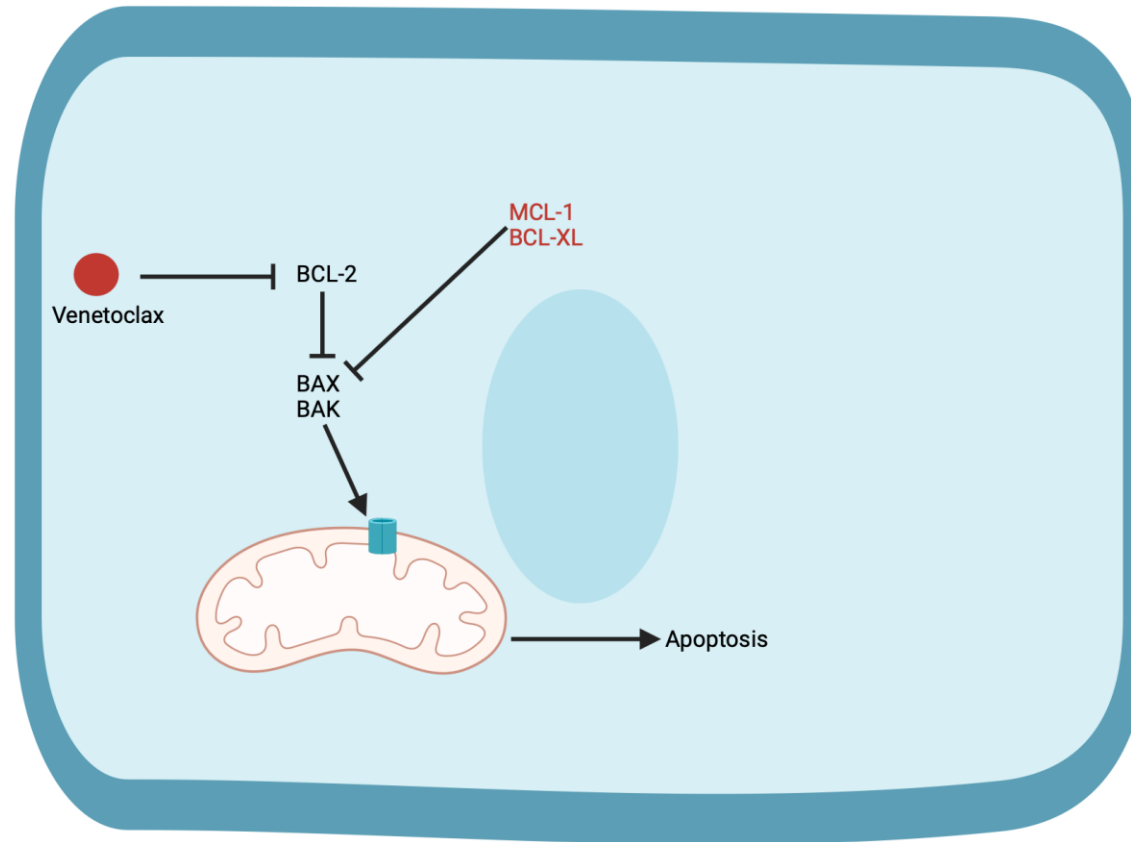


- Standard of Care bei Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind

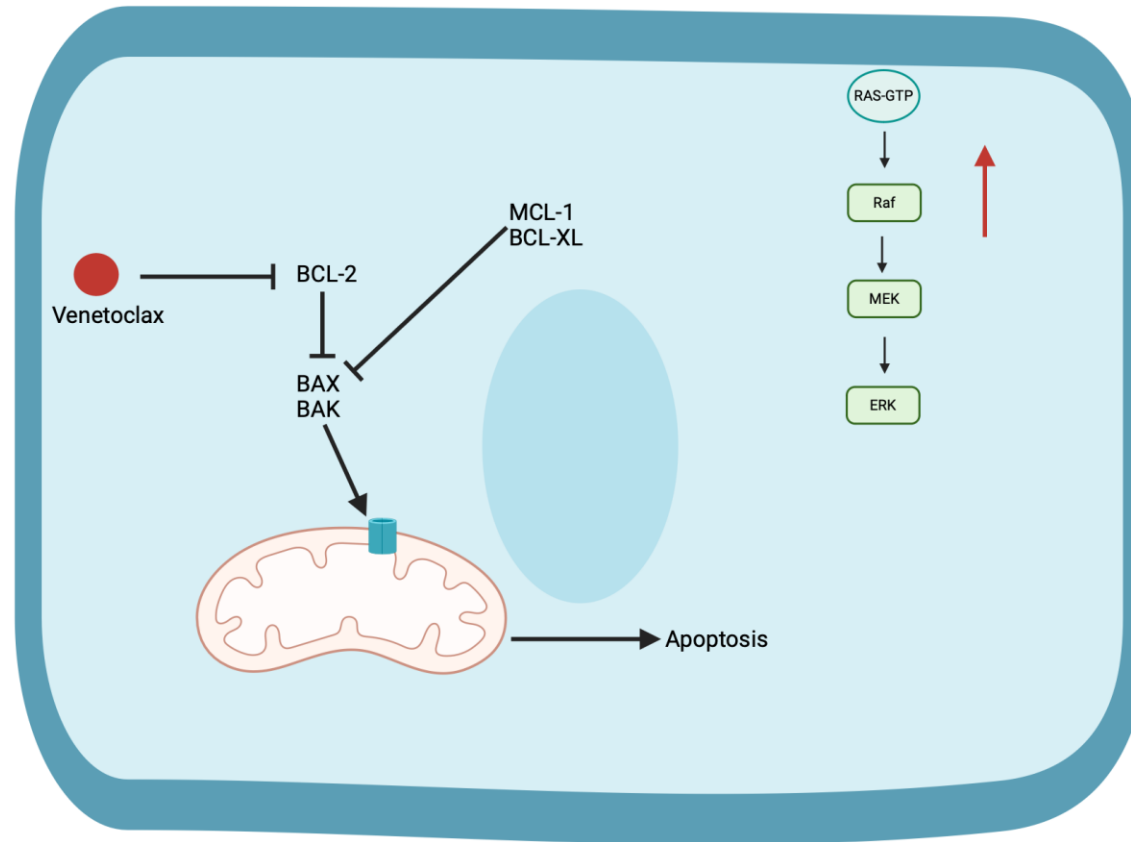


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Azacitidine plus venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidine plus placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

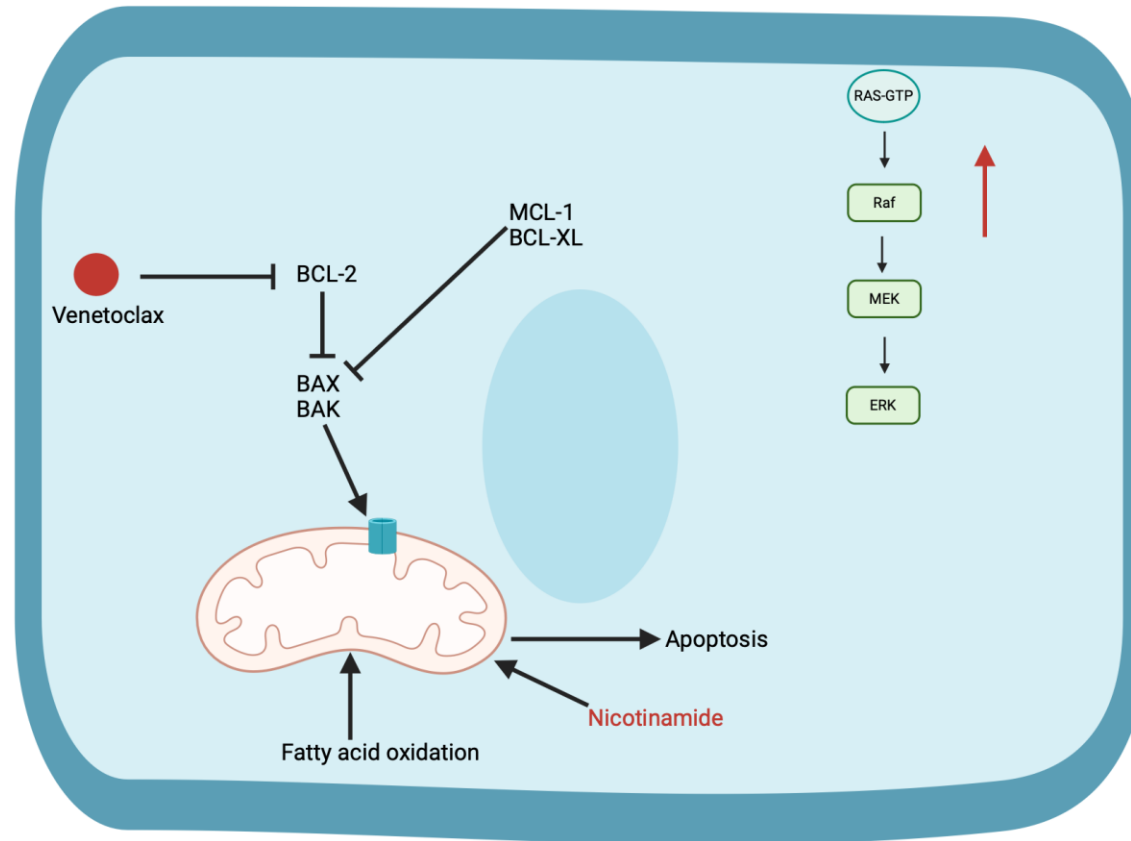
# Venetoclax



# Venetoclax



# Venetoclax



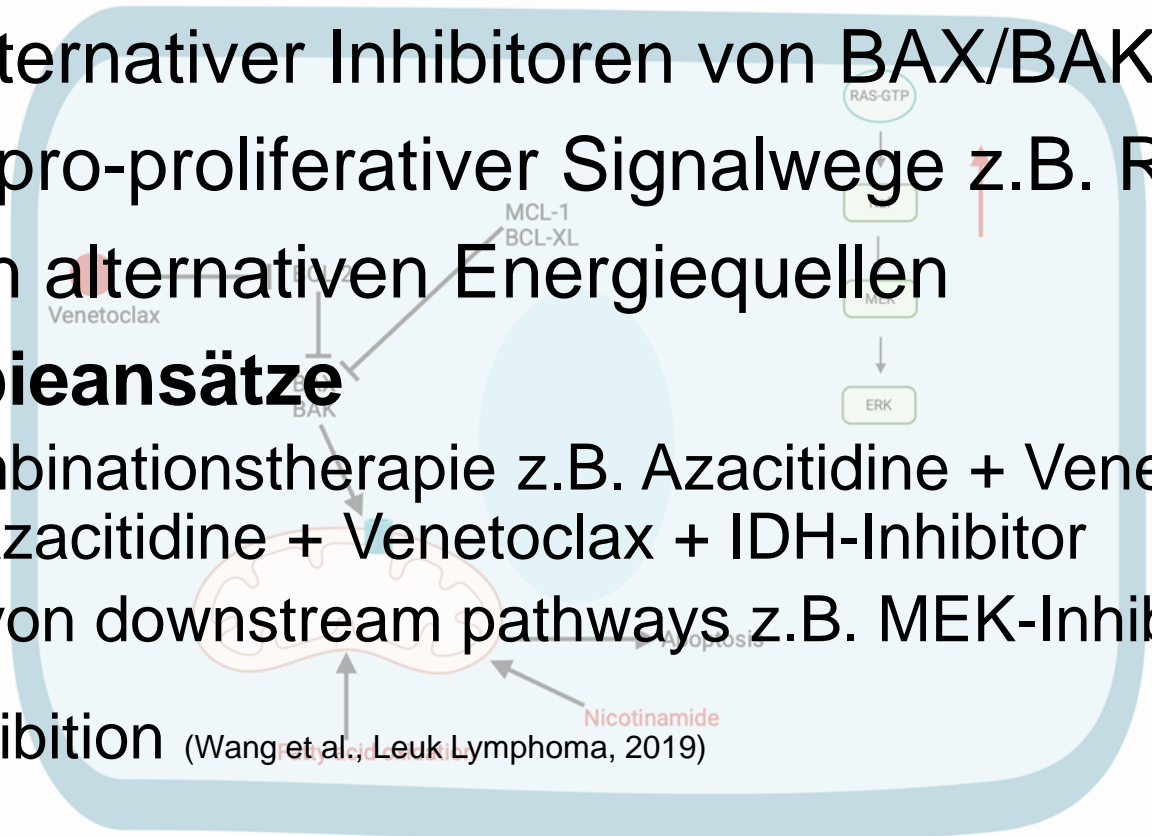


# Zusammenfassung

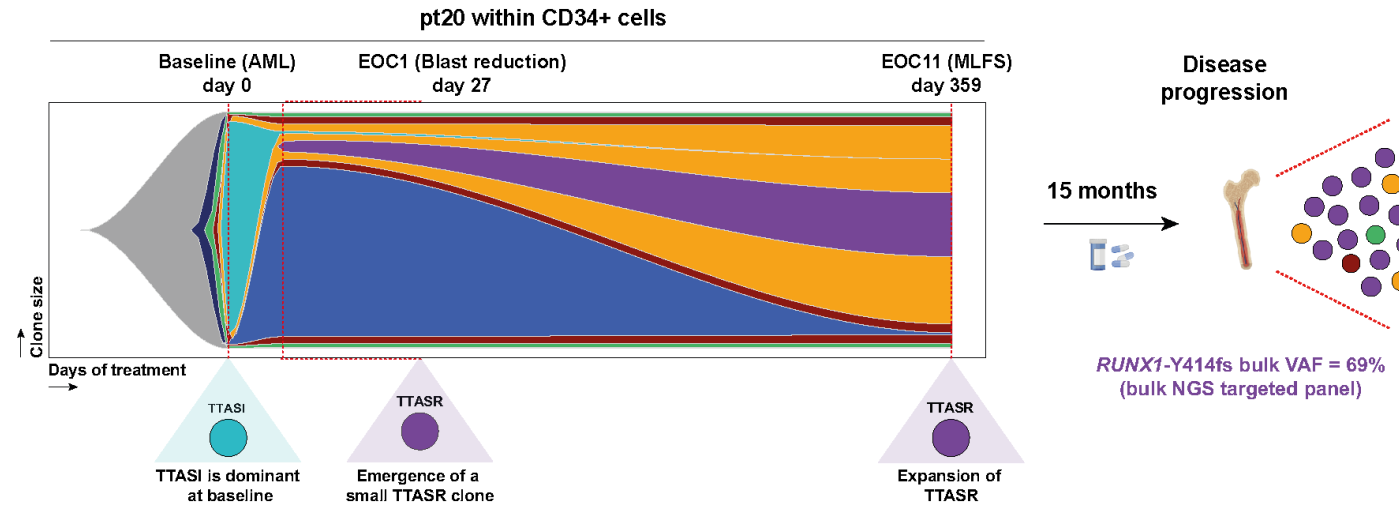
- Synthese alternativer Inhibitoren von BAX/BAK
- Aktivierung pro-proliferativer Signalwege z.B. RAS
- Nutzung von alternativen Energiequellen

## Neue Therapieansätze

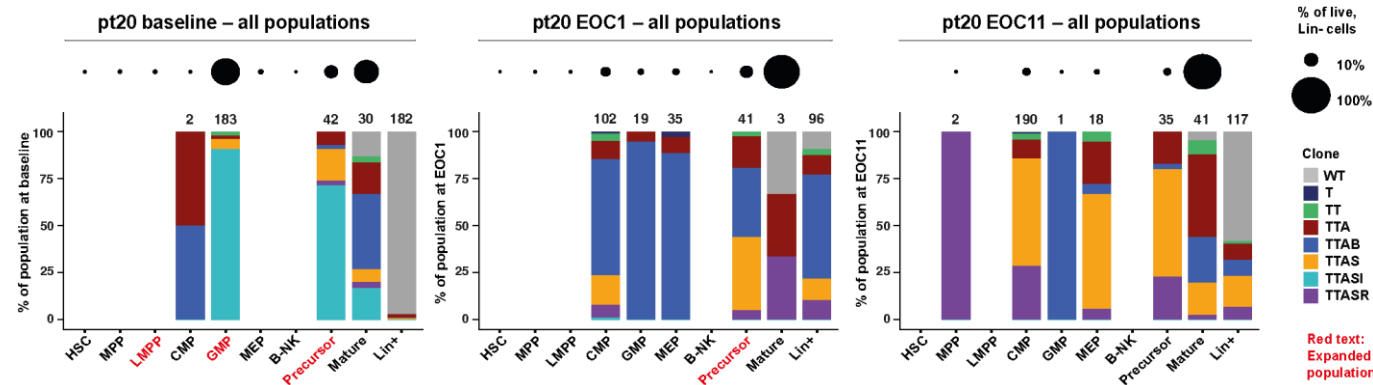
- Triple-Kombinationstherapie z.B. Azacitidine + Venetoclax + FLT3-Inhibitor/ Azacitidine + Venetoclax + IDH-Inhibitor
- Inhibition von downstream pathways z.B. MEK-Inhibition (Han et al. Haematologica, 2020)
- MCL-1 Inhibition (Wang et al., Leuk Lymphoma, 2019)



# Frühe Selektion resistenter Klone



Loci: T: *TET2*, A: *ASXL1*, S: *SRSF2*, I: *IDH1*, R: *RUNX1*



# Ausblick

- Selektion resistenter Klone innerhalb der ersten Therapiezyklen  
Frühe Detektion = frühzeitige Adaptation der Therapie?
- Triplekombination mit Azacitidine-Backbone
- Neue Therapieansätze basierend auf bekannten Resistenzmechanismen
  - Pan-IDH-Inhibition
  - MCL-1-Inhibitoren

# Acknowledgements



## Vyas group

Paresh Vyas

Bilyana Stoilova

Sven Turkalj

Angus Groom

Felix Radtke

Niels Asger Jakobsen

Marlen Metzner

Batchimeg Usukhbayar

Mirian Angulo Salazar

Verena Körber

David Cruz Hernandez



## AG Heuser/Thol

Michael Heuser

Felicitas Thol

Razif Gabdoulline

Maximilian Bader

Arba Mahmuti

All figures were created with biorender.