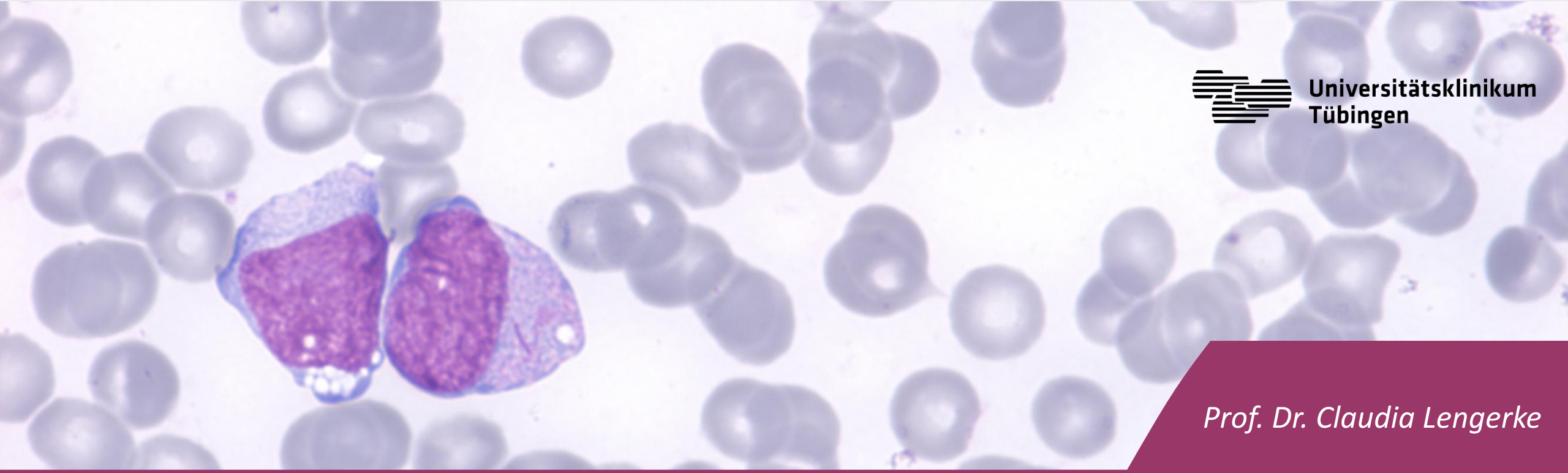


Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Claudia Lengerke

Venetoclax-Decitabin-Switch zur Behandlung von rezidivierter/refraktärer AML:

Zwischenergebnisse der VenSwitch-Studie und aktuelle Konzepte für allogene Transplantationen

Universitätsklinikum Tübingen

VenSwitch

Phase II study of (early) combination salvage therapy with Venetoclax and intensified Decitabine in Relapsed/Refractory AML

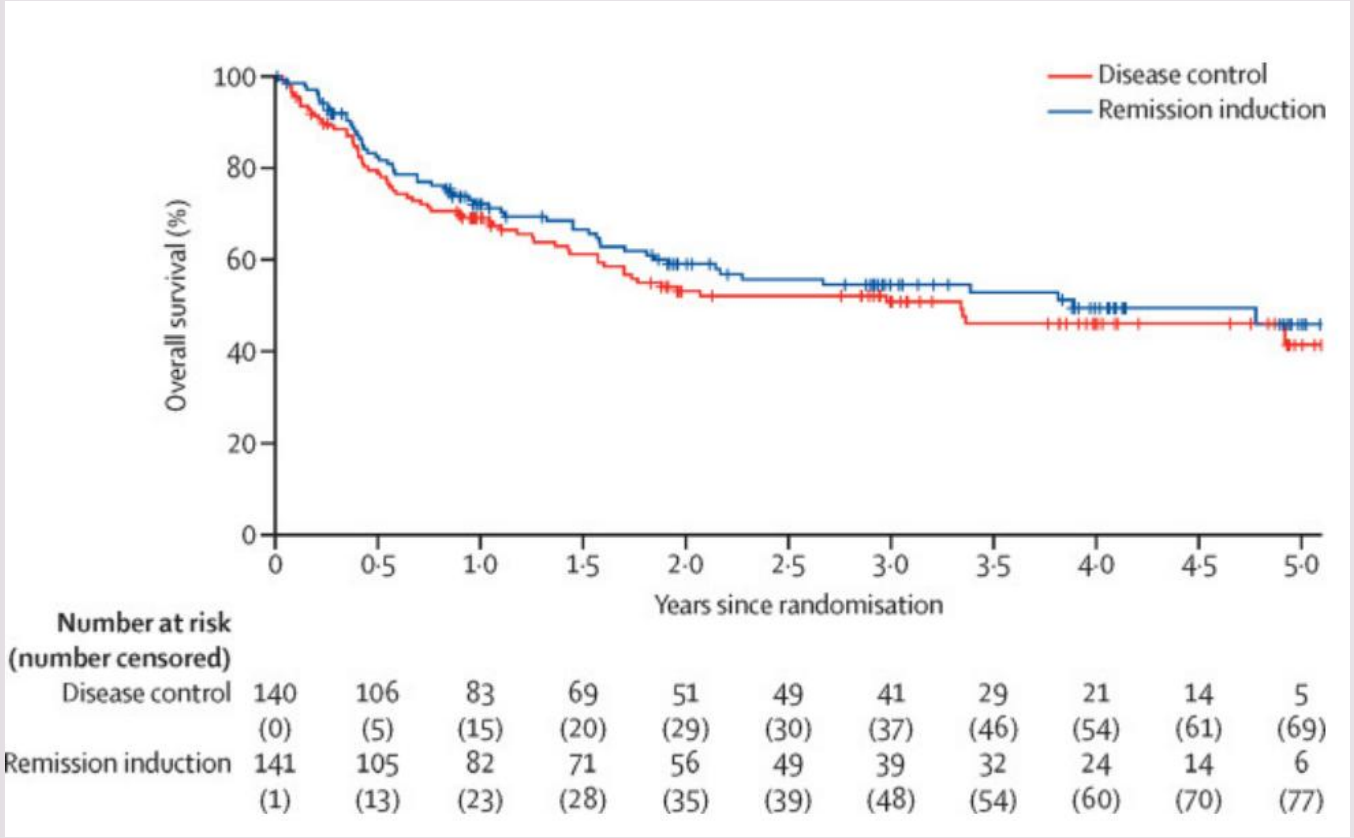
Das klinische Problem

Universitätsklinikum Tübingen

- ca. 30% d.F.: r/r AML trotz intensiver Induktion
- r/r AML haben eine eingeschränkte Prognose
- alloHSCT einzige kurative Therapie
- 4-Jahres Gesamtüberleben (OS) nach alloHSCT ca. 50%.

Wie behandeln wir Pat. mit r/r AML, welche eine alloHSCT erhalten sollen (im Vorfeld)?

1) **Minimale Toxizität**
   5-15% Frühmortalität unter konventionellen, intensiven Salvage-Regimen (HAM, FLAG-Ida)
2) **Maximale antileukämische Wirksamkeit**
   Composite Complete Remission Raten von ca. 50-60% unter konventionellen intensiven Salvage-Regimen (HAM, FLAG-Ida)



Remission induction versus immediate allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or poor responsive acute myeloid leukaemia (ASAP): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial

Stelljes, Matthias, Alakel, Nael et al. The Lancet Haematology, Volume 11, Issue 5, e324 - e335

Hypothese: Deci/Ven als Bridging

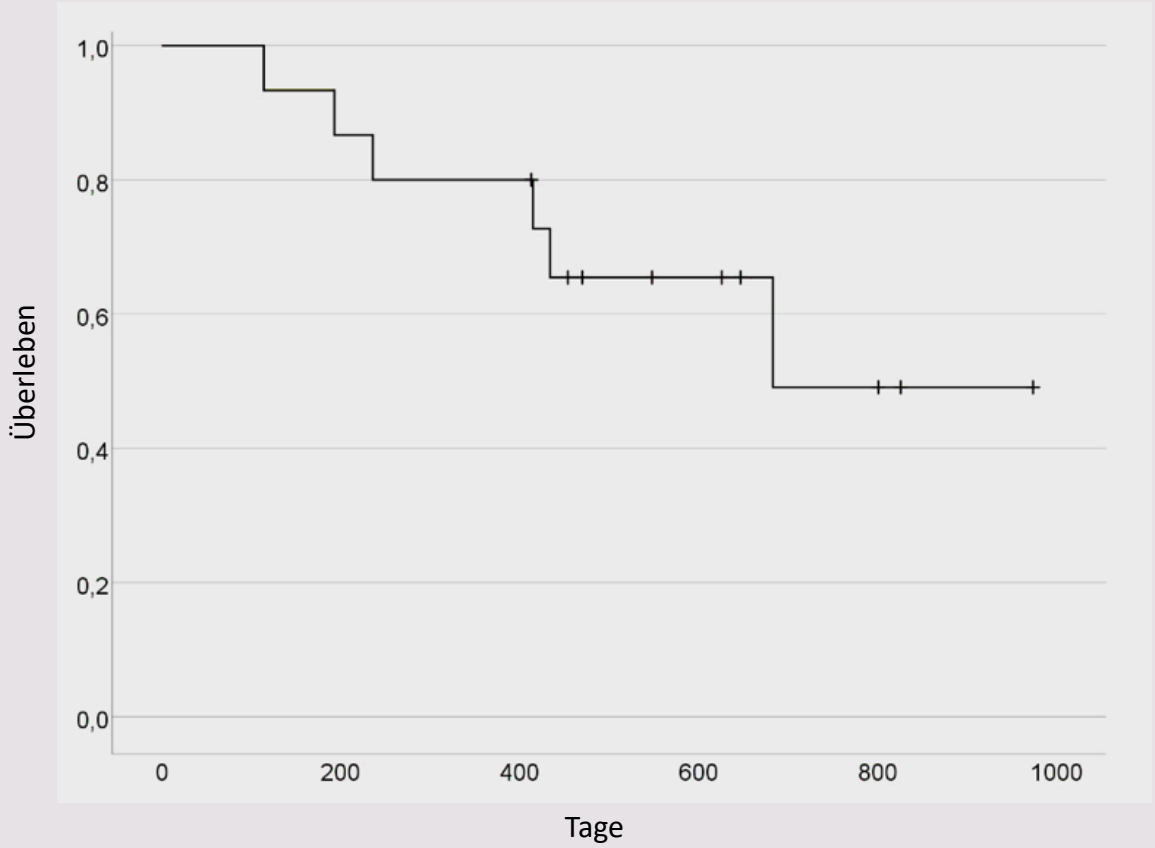
Universitätsklinikum Tübingen

- gute klinische Erfahrungen mit weniger intensivem Salvage-Regime aus intensiviertem Decitabin (10 Tage) und Venetoclax (28 Tage)

1) **Minimale Toxizität**
   keine Fälle von Frühmortalität

2) **Maximale antileukämische Wirksamkeit**
   Composite Complete Remission Rate von 73%, Ansprechrate von 87% und Transplantationsrate von 80%

Hypothese:
„Bridging“ Deci/Ven vor allo-Tx: weniger Toxizität, vielleicht auch mehr Wirksamkeit?



Daten von Pat., welche von 01/2019 bis 06/2023 bei r/r AML mit intensiviertem Decitabin und Venetoclax behandelt wurden
n=15

Studiendesign VenSwitch

Akad. IIT aus Tübingen: offen, rekrutiert!
Translationales Forschungsprogramm

Universitätsklinikum Tübingen

Design	Monozentrische, einarmige, unverblindete Phase-II-Studie
N	27
Population	Volljährige, transplantationsfähige Pat., deren A) AML refraktär auf eine intensive Induktionstherapie ist. In dieser Studie ist Refraktärität definiert als: a) ≥20% Blasten im Knochenmark an Tag 14 des ersten Zyklus einer intensiven Induktionstherapie b) ≥5-20% Blasten im Knochenmark an Tag 14 des ersten Zyklus einer intensiven Induktionstherapie, sofern sich der Blastenanteil im Vergleich zur Erstdiagnose nicht mindestens halbiert hat c) ≥5% Blasten im Knochenmark an Tag 28 des ersten Zyklus einer intensiven Induktionstherapie, oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt während eines zweiten intensiven Induktionszyklus B) AML oder MDS IB2 nach vorangegangener Chemotherapie rezidivert (≥5% Blasten im Knochenmark) ist
Intervention	Decitabin 20 mg/qm i.v. an Tag 1-10 Venetoclax 400 mg abs. p.o. an Tag 1-28 (Verkürzung auf 21 Tage, falls MLFS an Tag 15 erreicht) 1-2 Zyklen je nach Remission
Primärer Endpunkt	Hämatologische Remission (definiert als MLFS, CRi, CRh oder CR) nach einem oder zwei Zyklen Decitabin und Venetoclax

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Decitabine 20 mg/m i.v.																												
Venetoclax 400 mg p.o.																												

Zwischenergebnisse VenSwitch *Outcomes*

Universitätsklinikum Tübingen

Daten von 16 i.R.d Studie behandelten Pat.
bestätigen die im Vorfeld an unserem Zentrum
gewonnenen Erfahrungen mit entsprechenden
Ansprechraten und Transplantationsraten.
Die entsprechenden vorläufigen Daten können
online nicht gezeigt werden.

Stand: 25.06.2025

Zwischenergebnisse VenSwitch

Universitätsklinikum Tübingen

FAZIT

Die Zwischenergebnisse der VenSwitch Studie deuten hin auf …

- eine gute antileukämische Wirksamkeit, auch bei Pat. mit Höchstrisikogenetik
- ein günstiges Toxizitätsprofil
- eine gute Eignung des Therapieregimes für Bridge-to-Tranplant-Strategien

Wir freuen uns auf Patientenvorstellungen von schlecht ansprechender oder rezidivierter Pat. mit AML zum Einschluss in die VenSwitch-Studie

Kontaktaufnahme über
Prof. Claudia Lengerke
Claudia.Lengerke@med.uni-tuebingen.de
Prof. Wichard Vogel
Wichard.Vogel@med.uni-tübingen.de
Dr. Lucas Mix
lucas.mix@med.uni-tübingen.de
oder unsere **Studienassistenz**
IM2GCP-Leukaemien@med.uni-tuebingen.de

Universitätsklinikum Tübingen

Aktuelle Konzepte für allogene Transplantationen

VeStAL

Safety and Feasibility of a Venetoclax-Augmented Treosulfan-Based Reduced Intensity Conditioning before Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML, MDS/AML and MDS

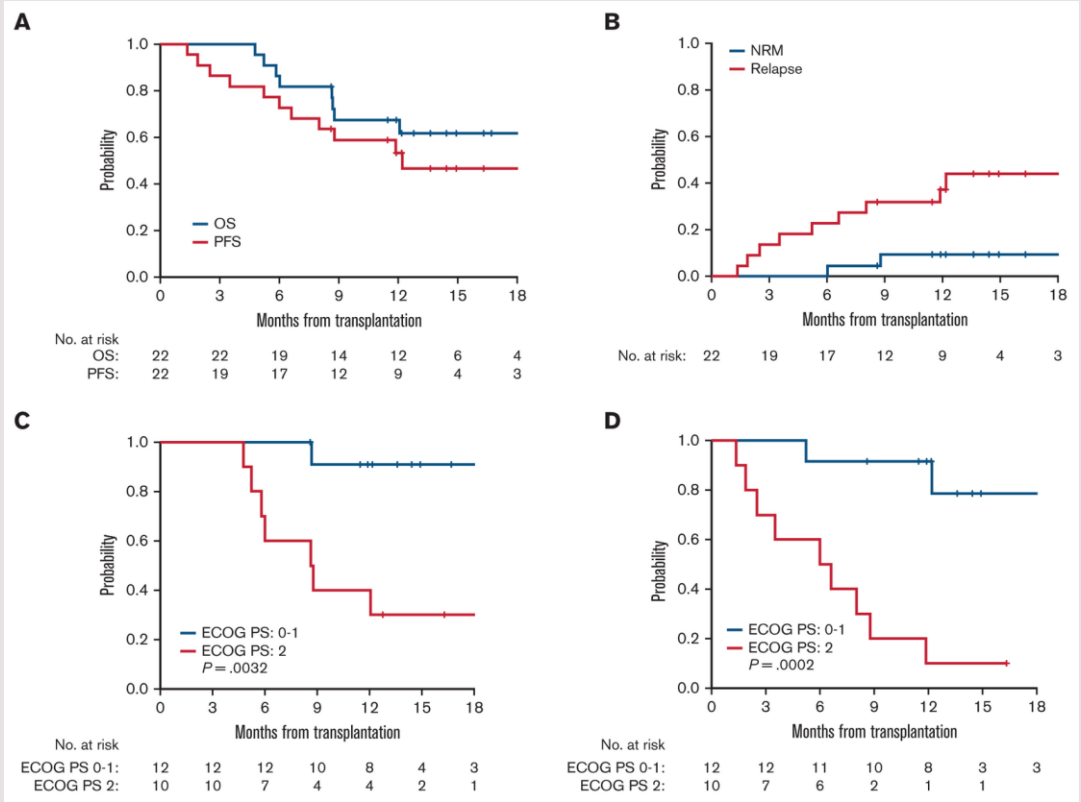
Hypothese: +Ven in die Konditionierung

Universitätsklinikum Tübingen

Akad. IIT aus Tübingen, monozentrisch öffnet Q1 2026

- Hinzunahme von Venetoclax zu RIC-alloTx zur Steigerung der antileukämsichen Aktivität und somit Reduktion des Rezidivrisikos
- Bereits publizierte Daten zur Sicherheit von VenFluBu (Garcia et al., siehe rechts)
- Hypothese: VenFluTreo ist sicher und verträglich (keine Steigerung der NRM gegenüber FluTreo)

VeStAL: Phase II Studie zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von VenFluTreo



Garcia, J. S., Kim, H. T., Murdock, H. M., Cutler, C. S., Brock, J., Gooptu, M., ... & Antin, J. H. (2021). Adding venetoclax to fludarabine/busulfan RIC transplant for high-risk MDS and AML is feasible, safe, and active. Blood Advances, 5(24), 5536-5545.

Universitätsklinikum Tübingen

Aktuelle Konzepte für allogene Transplantationen

RAPID

Randomized Phase III Study of Upfront Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation versus Primary Remission Inducing Therapy followed by Allogeneic Transplantation for Adverse Risk oligoblastic AML and MDS/AML

Das klinische Problem

Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

oligoblastische myeloische Neoplasien mit ungünstiger Genetik

RUNX1 BCOR EZH2 U2AF1
TP53 Komplexer Karyotyp -7 SRSF2
ASXL1
del(5q) SF3B1 -17
STAG2
ZRSR2

MDS/AML Blasten **AML**

10% 30%

100%

Remissions-induzierende Therapie

Frühmortalität
Toxizität

35%

Palliation

Klonale Evolution
Toxizität
Hospitalisierung
Schlechtes Ansprechen

65% [1]

alloHSCT

Toxizität/ NRM
Rezidiv/LRM

40%

Palliation

60%

Langzeit-Überleben [2]

[1] Nath, K., Lee, J., Elko, T. A., Levy, L., Preston, E., Devlin, S. M., ... & Gyurkocza, B. (2023). Prospective analysis to determine barriers to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia. *American journal of hematology*, *98*(12), 1869-1876.
[2] Duque-Afonso, J., Finke, J., Labopin, M., Craddock, C., Protheroe, R., Kottaridis, P., ... & Mohty, M. (2022). Comparison of fludarabine–melphalan and fludarabine–treosulfan as conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation—a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. Bone marrow transplantation, 57(8), 1269-1276.

Hypothese: upfront alloTx („RAPID“)

Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Akad. IIT aus Tübingen, multizentrisch (>25 deutsche Zentren haben Interesse signalisiert)
In Planung (NCT)

oligoblastische myeloische Neoplasien mit ungünstiger Genetik

RUNX1 BCOR EZH2 U2AF1
TP53 Komplexer Karyotyp SRSF2
ASXL1
del(5q) SF3B1
STAG2
ZRSR2

MDS/AML Blasten **AML**

10% 30%

Klonale Evolution↓
Toxizität↓
Hospitalisierung↓

≈90 %[1]

Frühmortalität↓

≈10%

Palliation

Upfront alloHSCT

60%

Langzeit-überleben↑

Toxizität/ NRM
Rezidiv/LRM

40%

Palliation

RAPID: randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, welche die Upfront alloHSCT gegenüber Standard of Care Remissionsinduktion mit nachfolgender alloHSCT testet

[1] Nath, K., Lee, J., Elko, T. A., Levy, L., Preston, E., Devlin, S. M., ... & Gyurkocza, B. (2023). Prospective analysis to determine barriers to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia. *American journal of hematology*, *98*(12), 1869-1876.

Universitätsklinikum Tübingen

DANKE

Team der IM2

„Klinische Leukämie Gruppe“

Dr. Lucas Mix, Prof. Wichard Vogel,

Claudia Dreer, Silke Theden

Dr. Friederike Schwartz, Dr. Britta Merz (Diagnostik)

Forschungslabor AG Lengerke (transl. Forschung/Biobank)