

## CML: TKI der zweiten Generation in der Erstlinientherapie

**Neue Daten zeigen signifikant schnelleres, tieferes, längeres Ansprechen**

Erst durch Imatinib, den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der ersten Generation, sind bei der Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) lange Krankheitsverläufe möglich geworden. Seit einiger Zeit deutet sich ein Generationswechsel an: Die TKI der zweiten Generation wie Dasatinib und Nilotinib bewirken beim Einsatz in der Erstlinientherapie ein tieferes und schnelleres Ansprechen. Neue Daten vom ASH-Meeting bestätigen, dass bei beiden Substanzen nach 18 respektive 24 Monaten immer noch signifikant bessere, komplette zytogenetische Remissionen (CCyR) und weitgehende molekulare Remissionen (MMR) als unter Imatinib vorliegen.

90 bis 95% der Patienten mit einer CML werden positiv auf das Philadelphia-Chromosom (Ph+) getestet. In den vergangenen Jahren konnten durch den Angriff am BCR-ABL-Fusionsgen deutliche Verbesserungen in der Behandlung der CML erzielt werden. «Die Optimierung der Therapie geht weiter», betonte Prof. Elias Jabbour vom MD Anderson Cancer Center, Houston/Texas, zu Beginn der Sitzung, in der er die aktuellen Daten zu den Therapeutika der zweiten Generation in der Behandlung der CML vorstellte. Insbesondere «the Race of Nilotinib (Tasigna®) and Dasatinib (Sprycel®) for First Line» ist laut Jabbour in vollem Gang. Beide Medikamente bewirken im Vergleich mit Imatinib (Glivec®) deutlich schnellere und tiefere Remissionen sowie seltener ein suboptimales Ansprechen und Therapieversagen. Zudem erleiden weniger Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise. Darüber hinaus sind die Imatinibnachfolger gemäss den vorliegenden Daten sicher und gut verträglich.

**Dasatinib: Daten einer 18-monatigen Therapie aus der DASISION-Studie**

Sowohl von der Zulassungsbehörde FDA (USA) als auch von der EMA (Europa) ist Dasatinib bereits zur Erstlinientherapie der CML zugelassen. Die vorgestellten Daten einer 18-monatigen Therapie aus der noch laufenden DASISION-Studie bestätigen diese Entscheidung (1). Insgesamt 519 neu diagnostizierte CML-

Patienten erhielten in dieser Untersuchung randomisiert entweder Dasatinib 100 mg/Tag oder Imatinib 400 mg/Tag. Nach 18 Monaten erhielten ungefähr noch 80% der Patienten in den jeweiligen Armen die vorgeschriebene Therapie. Prof. Neil Shah, San Francisco, berichtete, dass sich die Ergebnisse in Konsistenz zu den Daten der 12-monatigen Therapie weiter entwickelten: Unter Dasatinib erreichten 78% und unter Imatinib 70% der Patienten eine komplette zytogenetische Remission ( $p = 0,0366$ ; s. *Abbildung*). Eine MMR wiesen 57% der Patienten aus der Dasatinibgruppe und 41% der mit Imatinib behandelten Patienten auf ( $p = 0,0002$ ). Ein Fortschreiten der Krankheit in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise erlitten 2,3% der mit Dasatinib und 3,5% der mit Imatinib behandelten Patienten. Kein Patient, der eine gute molekulare Remission erreichte ( $PCR < 0,1\%$ ), erlitt eine Progression. Shah betonte: «Damit ist die Gefahr einer Progression unter Dasatinib um 28% gesenkt, und die Chance auf eine MMR hat sich fast verdoppelt.»

Auf der Basis der Analyse «Zeitdauer bis zum Ansprechen» konnte ein Faktor von 1,84 ( $p < 0,0001$ ) bezogen auf eine MMR zugunsten von Dasatinib errechnet werden. Der Hämatologe berichtete weiterhin, dass beide Substanzen gut verträglich waren. Ödeme waren unter Imatinib bei 36% der Patienten, unter Dasatinib bei nur 10% zu beobachten. Dagegen erlitten 12% der Patienten unter Dasatinib Pleuraergüsse – eine unter Imatinib nicht

auftretende Nebenwirkung. Muskelschmerzen, Übelkeit und Hautausschläge waren dagegen unter Imatinib häufiger. Aufgrund der Tatsache, dass Dasatinib auch nach 18 Monaten Beobachtungsdauer noch schnellere und stärkere Ansprechraten zeigte, weniger Krankheitsprogressionen vorkamen und zudem die Therapie sich als verträglich erwies, empfahl Shah die Substanz für den Einsatz in der Erstlinientherapie.

**Nilotinib: Daten einer 24-monatigen Therapie aus der ENESTnd-Studie**

Weiter wurden die Daten der 24-monatigen Therapie der auf fünf Jahre angelegten Open-label-Studie ENESTnd vorgestellt (2). In dieser dreiarmligen Phase-III-Studie mit insgesamt 846 neu diagnostizierten CML-Patienten wurden die Effektivität und Sicherheit des TKI Nilotinib (2-mal täglich entweder 300 mg oder 400 mg) mit der Standardmedikation Imatinib (1 x 400 mg/Tag) verglichen. Nach 24 Monaten befanden sich noch mehr als zwei Drittel aller Patienten in der ursprünglichen Therapie. Das Ansprechen bezüglich MMR und CCyR setzte sich nicht nur fort, sondern konnte gegenüber den bisherigen Daten im Therapieverlauf sogar gesteigert werden (jeweils  $p < 0,001$ ). Bezüglich der molekularen Response (MMR) erreichten unter diesem TKI der zweiten Generation wesentlich mehr Patienten Erkrankungslevels unter der Nachweisgrenze als unter Imatinib (62 bzw. 59 vs. 37% unter Imatinib,  $p < 0,001$ ). Es kam im Vergleich zu den Daten der 12-monatigen Therapie nochmals zu einer Steigerung um 21%. Der Anteil der Patienten mit CCyR stieg in beiden Nilotinibarmen ebenfalls deutlich auf 87% respektive 85%. Durch dieses gute Ansprechen resultierte in beiden Nilotinibarmen eine signifikant geringere Krankheitsprogression und eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zur Progression. Während im 2-Jahres-Follow-up bei 12 mit Imatinib behandelten

Patienten eine Progression in die akzelebrierte Phase oder Blastenkrise beobachtet wurde, war dies in der Nilotinibgruppe mit 300 mg nur bei 2 ( $p = 0,0059$ ) beziehungsweise in der Nilotinibgruppe mit 400 mg bei 3 Teilnehmern ( $p = 0,0196$ ) der Fall.

Zu Behandlungsfehlern kam es nur bei je 4 Patienten im jedem Nilotinibarm und bei 16 Imatinibpatienten. Insgesamt wurden beide Substanzen gut vertragen. Während unter Imatinib vor allem Nausea, Muskelkrämpfe und Diarrhö auftraten, wurden unter Nilotinib vor allem Hautausschläge und Juckreiz sowie Kopfschmerzen beobachtet. Der Studienleiter Prof. Timothy Hughes, Adelaide/Australien, kommentierte: «Erstmals konnte ein TKI der zweiten Generation nachweisen, dass das schnellere und tiefere Ansprechen bei allen wichtigen Markern mit einer verlangsamten Progression verbunden ist.»

### Weitere Kandidaten für die CML-Therapie?

Darüber hinaus gibt es noch weitere therapeutische Optionen in der CML-Therapie. Dazu gehören die Substanzen Bosutinib oder auch Ponatinib. Beide Substanzen sind momentan noch nicht zugelassen.

Bei *Bosutinib* handelt es sich ebenfalls um einen BCR-ABL-Hemmer, der allerdings andere Signalwege weniger hemmt als Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib. Eine zurzeit noch laufende Phase-III-Studie belegte eine CCyR nach 12 Monaten bei 70% der Patienten in der Bosutinibgruppe und bei 68% der Patienten in der Imatinibgruppe ( $p = 0,601$ ) (3). Eine MMR erreichten 39% der Bosutinibpatienten und 26% der Imatinibpatienten. Dieses etwas tiefere Ansprechen wurde auch unter diesem TKI wesentlich schneller als unter der Imatinibbehandlung erreicht. Die Behandlung mit Bosutinib wurde mit höheren Raten der Nebenwirkungen Durchfall, Erbrechen und erhöhten Transaminasen, aber geringeren Raten der Nebenwirkungen Neutropenien, Muskelkrämpfe und Wassereinlagerungen in Verbindung gebracht.

Eine andere interessante Option ist *Ponatinib*. Während Imatinib, Dasatinib und Nilotinib zwar bei 95% der Patienten wirken, sind sie bei Mutationen wie T315I

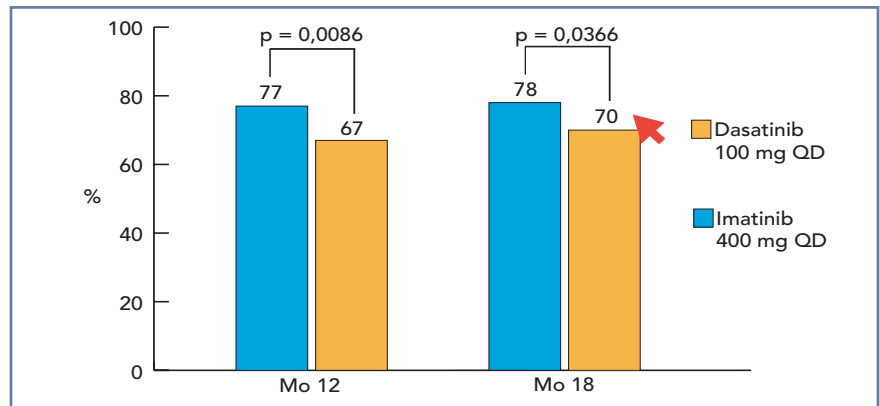


Abbildung: Nach 18-monatiger Therapie erreichten unter Dasatinib (Sprycel®) 78% der Patienten eine komplette zytogenetische Remission. Unter Imatinib waren es 70%. Eine MMR wiesen 57% der Patienten aus der Dasatinibgruppe (vs. 41% der Patienten aus der Imatinibgruppe) auf. Gegenüber den Daten der 12-monatigen Therapie kam es nochmals zu einer Steigerung.

oder F317L wirkungslos. Auf dem ASH-Meeting präsentierte Daten von Phase-I-Studien zeigen, dass Ponatinib solche Mutationen beeinflussen und damit Resistenzen überwinden könnte (4). Eine Phase-II-Studie mit dieser Substanz wurde im September gestartet.

### Schnelleres Ansprechen – Nutzen für den Gesamt-erfolg

Das in den Studien mit den TKI der zweiten Generation immer wieder beobachtete schnellere und bessere Ansprechen wurde hinsichtlich der Bedeutung für den gesamten Therapieverlauf diskutiert. Eine aktuelle deutsche Studie mit Imatinib zeigt, dass das schnelle Ansprechen – insbesondere das Erreichen einer MMR – bedeutsam sein kann (5). Eine Analyse mit 949 Patienten aus dem Imatinibarm der German-CML-IV-Studie zeigt: Das Fehlen eines frühzeitigen molekularen Ansprechens innerhalb der ersten 3 Monate führt zu einem erhöhten Risiko für Behandlungsfehler und Krankheitsprogression. Wird die 10%-BCR-ABL-Schwelle nach 3 Monaten nicht erreicht, so kommt es nach 18 Monaten zu einem um 21% erhöhten Risiko für einen Behandlungsfehler respektive zu einem um 8% gesteigerten Progressionsrisiko. Demzufolge erlaubt die Analyse nach 3 Monaten bereits die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko.

Eine weitere Untersuchung unterstreicht den prädiktiven Wert der MMR nach 12 Monaten (6). Demzufolge ist das Erreichen einer MMR zu diesem Zeitpunkt so-

gar mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben und einem längeren Gesamtüberleben assoziiert. ▲

Bettina Reich

Der Inhalt dieses Kongressberichts erfolgte firmenunabhängig, die Reisekosten zum ASH-Jahresmeeting wurden von mehreren Firmen erstattet.

Quellen:

- Shah N, et al.: Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase in the DASISION Trial. 18-month follow-up. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 206.
- Hughes TP, et al.: ENESTnd update: Continued superiority of nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 207.
- Gambacorti et al.: An ongoing phase 3 study of bosutinib (SKI-606) versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase CML. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 208.
- Cortes J et al.: A phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 210.
- Hanfstein B et al.: Molecular response after 3 months of 1<sup>st</sup> line imatinib therapy is predictive for treatment failure and disease progression in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia – a follow-up analysis of the German CML Study IV. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 360.
- Muller M: Molecular response < 1% BCR-ABL IS at 12 months is associated with improved overall and progression-free survival. *Randomized German CML-Study IV. ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 669.