

Chronische myeloische Leukämie (CML): Nilotinib

Von der Front-Line-Therapie zur therapiefreien Remission

Für den Verlauf einer CML ist das Erreichen eines frühen und möglichst tiefen Ansprechens entscheidend, hierfür besteht immer mehr Evidenz. Aktuelle Daten zufolge lässt sich dieses Ziel mit dem Zweit-Generationen-Tyrosinkinasehemmer (TKI) Nilotinib (Tasigna®) besser erreichen als mit Imatinib. Immer häufiger wird in Studien auch untersucht, ob gerade bei Patienten mit anhaltend tiefem Ansprechen ein Therapieunterbruch eine gangbare Option wäre.

Die therapeutischen Möglichkeiten von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (CML-CP) haben sich in den vergangenen Jahren stark verändert. Mittlerweile stehen mehrere TKI zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen verschiedener Studien untersucht und bestätigt wurden. Trotz Verbesserung der Prognose dank dieser Substanzen bleiben wichtige Behandlungsziele unerfüllt. Dr. med. Richard E. Clark, Liverpool/Grossbritannien, betonte: «Nach wie vor ist es uns nicht möglich, progrediente Patienten wirkungsvoll zu behandeln. Unser Therapieziel muss also die Verhinderung der Progression sein.»

Rasches, tiefes Ansprechen ist entscheidend

Für Imatinib konnte in Studien gezeigt werden, dass Patienten, die innerhalb von 18 Behandlungsmonaten kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) erreicht hatten, ein schlechteres progressionsfreies Überleben (PFS) aufwiesen als Vergleichspatienten mit CCyR (1, 2). Eine deutsche Arbeit stellte zudem fest, dass auch das Gesamtüberleben (OS) schlechter war, falls nach 12 Monaten noch kein CCyR vorlag (3).

Mit der Verfügbarkeit moderner molekularer Untersuchungsmethoden wie der RQ-PCR (reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction) ist es möglich geworden, zur Überwachung des Therapieverlaufs auch den BCR-ABL-Transkriptlevel zu nutzen. Schon bald wurde festgestellt, dass bereits frühe Trends der BCR-ABL/ABL-Ratio für eine Identifikation von Patienten mit einem

positiven Verlauf unter einer Imatinibtherapie herangezogen werden können (4). Marin et al. haben die BCR-ABL-Spiegel bei CML-CP-Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Therapiebeginn studiert und dabei zeigen können, dass die Bestimmung dieses Levels nach 3 Monaten der beste Weg darstellt, um diejenigen Patienten mit einer guten Prognose zu identifizieren (5). Die Wichtigkeit eines schnellen und tiefen Ansprechens widerspiegelt sich auch in den neuen ELN-Guidelines. Neu sollte ein Patient für ein optimales Ansprechen nach 3 Monaten einen BCR-ABL-Spiegel < 10% haben sowie eine MMR nach bereits 12 Monaten aufweisen (6).

Studie ENESTnd im 4-Jahres-Follow-up bestätigt Überlebensdaten

Im Folgenden wurde unter anderem untersucht, ob die für Imatinib festgestellten Zusammenhänge auch auf den Erstlinieneinsatz der Zweit-Generationen-TKI zutreffen. Es zeigte sich dabei, dass auch in diesen Fällen der BCR-ABL-Transkriptlevel nach 3 Monaten als Prädiktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung herangezogen werden kann (7). Im Laufe weiterer Untersuchungen wurde deutlich, dass diese TKI im Vergleich zu Imatinib über gewisse Vorteile verfügen. So war Nilotinib (300 bzw. 400 mg BID) im Rahmen der ENESTnd-Studien in verschiedenen Punkten Imatinib (400 mg QD) überlegen (8, 9).

Wie die aktuellsten Daten dieser Studie mit einem Follow-up von 4 Jahren zeigten, erzielte Nilotinib auch über diesen längeren Zeitraum einen anhaltenden Vorteil gegenüber Imatinib (10). So wies nach wie vor ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter Nilotinib ein gu-

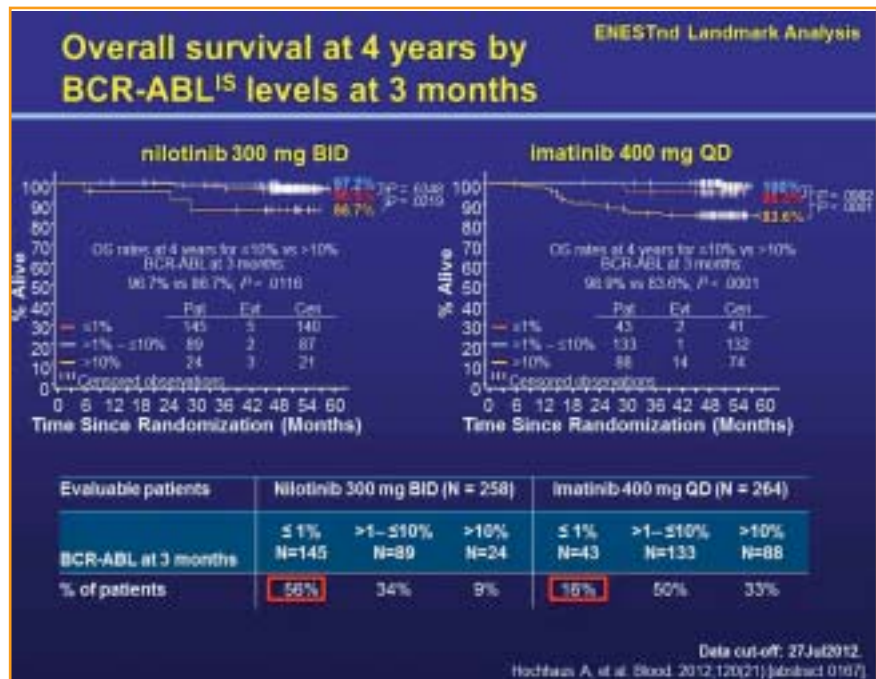


Abbildung: Unter Nilotinib erreicht ein grösserer Anteil der Patienten bereits nach 3 Monaten einen BCR-ABL-Spiegel von < 10%. Diese Patienten wiesen dann auch ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach 4 Jahren auf (10).

tes (MMR, BCR-ABL^{IS} ≤ 0,1%) sowie ein tiefes molekulares Ansprechen auf (MR4, BCR-ABL^{IS} ≤ 0,01% und MR4.5.BCR-ABL^{IS} ≤ 0,0032%). Dabei erreichten mehr Patienten unter Nilotinib bereits nach 3 Monaten einen BCR-ABL-Transkriptspegel von < 10%. Diese Patienten wiesen nach 4 Jahren denn auch ein signifikant besseres OS auf als diejenigen, die diesen Meilenstein nicht erreicht hatten (vgl. *Abbildung*). Zudem kam es bei Patienten unter Nilotinib (einschliesslich derjenigen im Follow-up nach Therapieabbruch) signifikant seltener zu einer Progression in die akute Phase/Blastenkrise. Keiner der Patienten mit einer MR4.5 wurde progredient.

Behandlungsfreie Remission als Vision

«Trotz dieser grossen Fortschritte wird nach wie vor empfohlen, die Behandlung der Patienten mit CML-CP lebenslang fortzuführen», erklärte Dr. med. Delphine Rea, Paris/Frankreich, im Rahmen des Symposiums. Prospektive Studien wie STIM lieferten jedoch Hinweise darauf, dass es bei Patienten mit einem tiefen und anhaltenden molekularen Ansprechen (BCR-ABL unter der Nachweisgrenze für mindestens 2 Jahre) möglich sein könnte, die Imatinibbehandlung abubrechen (11).

Dr. Rea präsentierte Resultate einer eigenen Untersuchung zur Machbarkeit eines Therapieunterbruchs (12). Dabei zeigte sich, dass das insbesondere bei Patienten, die einen Zweit-Generationen-TKI aufgrund einer Imatinibunverträglichkeit

oder aber als Erstlinientherapie erhalten hatten, eine machbare Option darstellte. Dr. Rea betonte jedoch, dass das unter strikten Monitoringbedingungen geschehen sei. Wie die ENESTnd Studie gezeigt hat, erreicht unter Nilotinib ein höherer Anteil der Patienten ein tiefes molekulares Ansprechen (MR4.5) als unter Imatinib und damit die Voraussetzungen für einen Therapiestopp (10). Dabei wiesen Patienten mit einem BCR-ABL-Transkriptlevel < 10% nach 3 Monaten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein MR4.5 nach 4 Jahren auf. Cervantes et al. stellten schliesslich fest, dass eine Umstellung auf Nilotinib bei Patienten mit minimaler Residualerkrankung unter Imatiniblangzeittherapie eine Option darstellt, um ein tiefes und anhaltendes Ansprechen zu erreichen (13). «Und damit könnten auch mehr Patienten in die laufenden Studien zur behandlungsfreien Remission aufgenommen werden», so Dr. Rea. «Denn», betonte sie abschliessend, «dieses Vorgehen ist nach wie vor in einem experimentellen Stadium und sollte ausserhalb einer kontrollierten Studienumgebung nicht versucht werden.» Novartis hat ein umfangreiches Studienprogramm zur behandlungsfreien Remission initiiert. Insgesamt sind neun sogenannte «Stopp-Studien» in mehr als 50 Ländern geplant. ■

Therese Schwender

Quelle:

Satellitensymposium «Advances in the management of CML: from frontline therapy to treatment-free remission». 18. Kongress der EHA. 13. Juni 2013, Stockholm/Schweden.

Referenzen:

1. Druker BJ et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17.
2. Marin D et al.: European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–44.
3. Hehlmann R et al.: Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1634–42.
4. Wang L et al.: The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 120: 990–9.
5. Marin D et al.: Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 232–8.
6. Baccarani et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013, Jun 26. (Epub ahead of print).
7. Marin D et al.: Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012; 120(2): 291–4.
8. Saglio G et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251–9.
9. Kantarjian HM et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 841–51.
10. Hochhaus A et al.: Nilotinib Shows Sustained Benefit Compared With Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 4-Year Follow-Up. *Haematologica* 2013; (s1):298, Abstract P712.
11. Mahon FX et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029–35.
12. Rea D et al.: Discontinuation of Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts. *Blood* 2012; 120: Abstract (#) 916.
13. Cervantes F et al.: Continued Deeper Molecular Response With Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With Detectable Disease on Long-Term Imatinib: ENESTcmr 24-Month Results. *Haematologica*. 2013; (s1): 56, # P133.

Die Berichterstattung wurde von Novartis
Pharma Schweiz finanziell unterstützt.