

Chronische myeloische Leukämie

Frühes ausgeprägtes Ansprechen unter Dasatinib als Prädiktor für eine bessere Prognose

Ein frühes ausgeprägtes Ansprechen auf Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) ist für den Langzeitverlauf der chronisch myeloischen Leukämie (CML) entscheidend. Verschiedene Studien haben diesen Zusammenhang belegt. Dasatinib – ein TKI der zweiten Generation – wurde dahingehend erneut im Vergleich zu Imatinib bei CML-Patienten in der chronischen Phase untersucht. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines kompletten zytogenetischen Ansprechens dauerte 3 Monate unter Dasatinib und 6 Monate unter Imatinib. Ein ausgeprägtes Ansprechen nach 3, 6 und 12 Monaten war unter Dasatinib häufiger als unter Imatinib und zudem in beiden Gruppen mit höherem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben nach 3 Jahren assoziiert.

Die Zeit bis zum Ansprechen ist bei der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) entscheidend und gilt als wichtiger Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf. Patienten mit dem besten Ansprechen 3 Monate nach Behandlungsbeginn weisen die höchste Wahrscheinlichkeit für einen günstigen Langzeitverlauf auf (1). Ebenfalls dokumentiert ist, dass TKI der zweiten Generation im Vergleich zu Imatinib nach 3 Monaten Therapie mit einer höheren Ansprechraten in Bezug auf molekulare und zytogenetische Endpunkte assoziiert sind (2,3). Ein komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 3 Monaten ist mit einer höheren Rate von ereignisfreiem Überleben (EFS) und einem grösseren Gesamtüberleben (OS) assoziiert (4). In der Studie von Jain et al. bei 483 CML-Patienten in der chronischen Phase unter Behandlung mit TKI der ersten und zweiten Generation lag das OS nach 3 Jahren bei vollständigem zytogenetischen Ansprechen (Ph+ 0%) nach 3 Monaten bei 98% im Vergleich zu 96% und 92% bei partiellem bzw. geringem zytogenetischen Ansprechen ($p=0.01$) (5). Im Vergleich zu Imatinib in Standarddosierung war das frühe Ansprechen mit den anderen TKI ausgeprägter. Ob das Gesamtüberleben unter TKI mit frühem ausgeprägtem Ansprechen im Vergleich zu Imatinib verbessert wird, kann aufgrund einer zu kurzen Nachbeobachtung in den Studien bisher nicht beantwortet werden (1).

Früheres und stärker ausgeprägtes Ansprechen unter Dasatinib vs. Imatinib

Jabbour et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse anhand der 3-Jahresdaten von DASISION die Assoziation von zytogenetischem und molekularem Ansprechen nach 3, 6 und 12 Monaten mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und OS nach 3 Jahren (6). DASISION ist eine laufende randomisierte Phase-3-Studie, die Dasatinib 100 mg 1 x tgl. ($n=259$) im Vergleich zu Imatinib 400 mg 1 x tgl. ($n=260$) bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht (7). Dasatinib war Imatinib 12 Monate nach Therapiebeginn bezüglich komplettem zytogenetischen Ansprechen (CCyR), bestätigtem komplettem zytogenetischen Ansprechen (cCCyR) und gutem molekularem Ansprechen (MMR) signifikant überlegen ($p=0.001$, $p=0.007$ bzw. $p<0.0001$). Die höhere Ansprechraten unter Dasatinib blieb auch nach 3 Jahren bestehen, wobei die nach 12 und 24 Monaten erreichte Signifikanz bezüglich zytogenetischem Ansprechen nicht mehr vorhanden war. OS und PFS nach 3 Jahren lagen in der Dasatinib-Gruppe bei 93.7% bzw. 91.0% und in der Imatinib-Gruppe bei 93.2% bzw. 90.9%. Aufgrund von Krankheitsprogression oder Therapieversagen brachen 10% der Patienten unter Dasatinib und 12% unter Imatinib die Behandlung ab.

Nach 3 Monaten zeigten mehr Patienten unter Dasatinib ein molekulares Ansprechen (MR: BCR-ABL-Transkripte $\leq 10\%$, 84% vs. 64%, $p<0.0001$) oder ein mindestens partielles zytogenetisches Ansprechen (MCyR: Ph+ $\leq 35\%$, 81% vs. 76%, $p=0.0006$). Ein MR nach 3 Monaten war prädiktiv für ein besseres PFS in beiden Gruppen, wobei der Anteil Patienten mit MR nach 3 Monaten in der Dasatinib-Gruppe wie erwähnt 20 Prozentpunkte höher lag als in der Imatinib-Gruppe (siehe Abb. 1). Ein MR nach 3 Monaten war in beiden Gruppen zudem auch prädiktiv für ein besseres OS nach 3 Jahren. Auch MCyR nach 3 Monaten, das häufiger unter Dasatinib erreicht wurde, war prognostisch bedeutsam im Hinblick auf ein höheres PFS nach 3 Jahren.

Nach 6 Monaten lag der Anteil Patienten mit MR bei 89% unter Dasatinib und bei 83% unter Imatinib ($p=0.523$). Mehr Patienten unter Dasatinib erreichten BCR-ABL-Transkriptwerte $\leq 1\%$ (69% vs. 49%, $p<0.0001$). MCyR lag bei 91% unter Dasatinib und bei 81% unter Imatinib ($p=0.0028$). Wie nach 3 Monaten war auch das Erreichen eines MR nach 6 Monaten in beiden Gruppen sowohl prädiktiv für ein signifikant besseres PFS als auch für ein höheres OS nach 3 Jahren.

Nach 12 Monaten erreichten mehr Patienten in der Dasatinib-Gruppe ein MMR (46% vs. 28%) und ein CCyR (83% vs. 72%). In beiden Behandlungsarmen hatten Patienten mit MMR oder CCyR ein signifikant besseres PFS. Zudem war CCyR auch prädiktiv für ein besseres OS in beiden Gruppen, unabhängig vom Erreichen eines MMR.

Bzüglich eines Übergangs in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise zeigt sich ebenfalls ein Benefit bei frühem Ansprechen. Das Nicht-Erreichen eines BCR-ABL-Transkriptwerts von $\leq 10\%$ nach 3 Monaten erhöhte das Risiko für eine Transformation in beiden Gruppen um den Faktor 6. Analog stieg das Risiko um den Faktor 13 und 10 unter Dasatinib

tinib bzw. Imatinib, wenn ein Wert $\leq 10\%$ auch nach 6 Monaten nicht erreicht wurde. Insgesamt wurde ein Übergang in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise während dem Follow-up bei 4.2% der Dasatinib und bei 6.2% unter Imatinib beobachtet.

Beide Behandlungen waren im Allgemeinen gut verträglich.

Konklusion

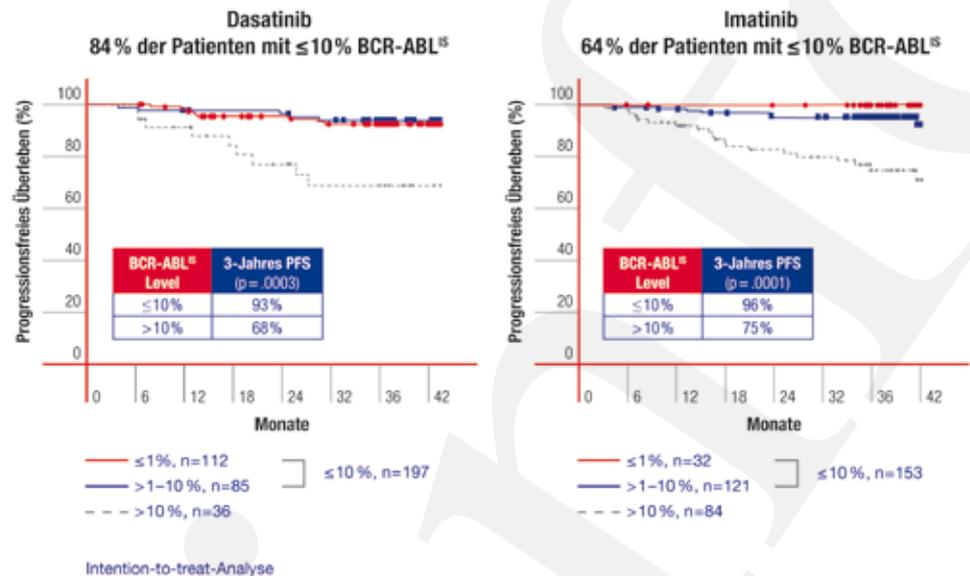
Die vorliegende Studie stützt die bisherigen Erkenntnisse zum früheren Ansprechen unter Dasatinib im Vergleich zu Imatinib. Zudem unterstreicht sie erneut die Bedeutung eines

frühen zytogenetischen und molekularen Ansprechens in Bezug auf ein besseres PFS und OS sowie ein geringeres Risiko für einen Übergang in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise. Obwohl das Ansprechen unter Dasatinib früher erfolgte, waren PFS und OS in beiden Gruppen insgesamt vergleichbar. Dafür gibt es einige mögliche Gründe (6). Einerseits verbessert sich das gesamthafte Ansprechen bei Patienten unter Imatinib im Verlauf der ersten 6 Monate. Andererseits brachen mehr Patienten unter Imatinib die Therapie aufgrund von Therapieversagen ab, was nicht als Progression gewertet wurde. Diese Patienten erhielten möglicherweise eine andere rettende Therapie einschliess-

lich Dasatinib ausserhalb der Studie, wurden aber bei der 3-Jahresanalyse als Patient unter Imatinib mitberücksichtigt. Demgegenüber war es sicher schwieriger, eine rettende andere Therapie bei Patienten zu finden, welche die Dasatinib-Behandlung aufgrund von Therapieversagen abgebrochen hatten, da Dasatinib als potenteste Behandlung gilt. Nicht zuletzt beschränkte der Einsatz zugelassener Sekundärtherapien in dieser Post-hoc-Analyse die Möglichkeit, PFS und OS den zugewiesenen Behandlungen zuzuordnen. Und schlussendlich war wohl auch der Follow-up eventuell zu kurz, um einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu zeigen.

SPRYCEL®: (Dasatinib). **Indikationen:** Behandlung von Patienten: a) mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase; b) mit Ph+CML in der chronischen Phase bei Progression oder Resistenz auf optimale Imatinib-Dosierung, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise bei Progression oder Resistenz auf Imatinib; c) in der chronischen Phase, der akzelerierten Phase oder Blastenkrise bei signifikanter Toxizität unter Therapie mit Imatinib; d) mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ALL) nach Resistenz oder Progression oder bei Intoleranz unter einer Kombinationsbehandlung mit Imatinib und Chemotherapie. Patienten mit bekannten T315I Mutationen sollten nicht behandelt werden. **Dosierung/Anwendung:** Chronische Phase der Ph+CML: empfohlene Dosierung 1x täglich 100 mg oral. Akzelerierte Phase / Blastenkrise der Ph+CML: empfohlene Dosierung 1 x täglich 140 mg oral. Ph+ALL: empfohlene Dosierung 1 x täglich 140 mg oral. Einnahme unabhängig von einer Mahlzeit, aber nicht mit Grapefruitsaft. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe. Schwangerschaft und Stillen. Frauen sollten kontrazeptive Massnahmen ergreifen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Neutropenie und Thrombozytopenie Grad 3 und 4 können auftreten, regelmässige Kontrollen empfohlen. Dasatinib sollte nicht gleichzeitig mit anderen das Blutungsrisiko erhöhenden Arzneimitteln verabreicht werden. Eine QT-Verlängerung wurde in klinischen Studien beobachtet. **Interaktionen:** Potente CYP 3A4-Inhibitoren/-Induktoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Ödeme / Flüssigkeitsansammlung (inkl. Pleuraerguss), Durchfall, Ausschlag, Kopfschmerzen, Blutung, Müdigkeit, Übelkeit, Dyspnoe, Muskel-/Skelettschmerzen, Fieber, Neutropenie, Thrombozytopenie. **Packungen:** 60 Filmtabletten: 20, 50 und 70 mg, 30 Filmtabletten: 100 mg (A). Ausführliche Informationen auf www.swissmedicinfo.ch oder bei Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham, Schweiz, www.bms.ch.

PFS in Korrelation zum BCR-ABL^{IS}-Transkriptlevel bei First-Line-Therapie⁶



Literatur:

- Cortes JE. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 20;30(3):223-4.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4541-6.
- Jain P, Kantarjian H, Nazha A et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood.* 2013 Jun 13;121(24):4867-74.
- Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014 Jan 23;123(4):494-500.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2260-70.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Handschin

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach